TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RUMEX L. PULCHER TÜRÜ EKSTRESİNİN ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ VE ANTİ-OBEZİTE ETKİLERİNİN İN SİLİKO İNCELENMESİ

AYLİN BOLAT
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ TURGUT ŞEKERLER
BİYOKİMYA (ECZ) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL-2024

BEYAN

Bu tez calışmasının kendi calışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar butun safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki butun bilgileri akademik ve etik kurallar icinde elde ettiğimi, bu tez calışması ile elde edilmemiş butun bilgi ve yorumlara kaynak gosterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

AYLİN BOLAT

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini hiç esirgemeyen, tanımaktan mutluluk duyduğum, sorularıma sabırla açıklayıcı yanıtlar veren, zamanını tez çalışmama ayırmaktan bir an bile çekinmeyen güzel kalpli hocam **Dr. Öğr. Üyesi Turgut ŞEKERLER'e** sonsuz teşekkürlerimi sunarım, kendisiyle çalışma fırsatı yakalamış olmak yüksek lisans sürecim boyunca en büyük şansımdı.

Yüksek lisans eğitimim sayesinde tanıma fırsatını ve yakaladığım ve bundan sonraki eğitim hayatımda gerek kişisel gerek akademik yaklaşımları ile her zaman örnek alacağım bilgi birikimi, donanımı ve mütevazi kimliğiyle bana farklı bir bakış açısı kazandıran **Prof. Dr. Derya UZUNOSMANOĞLU ÖZSAVCI'** ya ve aynı zamanda eğitimim süresince sorularıma her zaman yanıt veren, beslenmeye multidisipliner yaklaşmayı ve birçok alanda güncel fikir sahibi olmayı kendisinden öğrendiğim, çok sevdiğim hocam **Doç. Dr. Özlem BİNGÖL ÖZAKPINAR'** a da ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Deneylerimi yaparken yardımlarını esirgemeyen bilgilerini ve tecrübelerini ve saatlerini özveriyle paylaşan **sayın Doç. Dr. Ali ŞEN'e** de teşekkürlerimi sunuyorum..

En büyük desteğim canım çok kıymetlim **AİLEM' e; tüm** eğitim sürecim boyunca maddi manevi sonsuz destekleri için, hayatımdaki varlıkları için bana güç verdikleri için sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ ..... **ii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **v**
1. ÖZET **1**
2. SUMMARY **2**
3. GİRİŞ VE AMAÇ **3**
4. GENEL BİLGİLER **6**
4.1. Küresel bir sağlık sorunu Obezite 6
4.2. Obezitenin Nedenleri ve Patogenezi 6
4.3. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar 8
4.4. Obezitenin Tedavi Yöntemleri 12
4.4.1. Obezitenin tıbbi beslenme tedavisi 13
4.4.2. Yaşam tarzı değişiklikleri ve fiziksel aktivite 15
4.4.3. Obezitenin medikal ve farmakolojik tedavisi 15
4.4.4. Orlistat 17
4.4.5. Obezitenin cerrahi tedavisi 20
4.4.6. Obezitenin tedavisinde doğal ürünler 22
4.5. Obezite İlişkili çalışmamızda İncelediğimiz Proteinler 22
4.5.1. FTO 22
4.5.2. Pankreatik lipaz 23
4.5.3. PPAR-γ 24
4.5.4. GLP-1 25
4.6. Rumex L. Pulcher Türü ve Özellikleri 27
4.7. İn Vitro çalışmalar 27
4.8. In Siliko Çalışmalar 29
4.9. Kullanılan Veri Bankaları ve Yazılımlar 30
4.9.1. PuChem 30
4.9.2. The Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank 30
4.9.3. UCSF Chimera 1.14 31
4.9.4. AutoDock Vina 1.1.2 32
4.9.5. Discovery Studio Visulizer 33

5. GEREÇ VE YÖNTEM 34
5.1. İn Vitro Yöntem 34
5.2. Antioksidan Aktivite Yöntemi 34
5.2.1. DPPH radikalini süpürücü aktivite tayini 34
5.2.2. $ABTS^{\bullet+}$ radikal katyonunu süpürücü aktivite tayini 35
5.3. Miktar Tayini Yöntemleri 35
5.3.1. Toplam fenolik bileşik miktar tayini (TFB) 35
5.3.2. Toplam flavonoit madde miktar tayini (TFLM) 35
5.4 İn Siliko Yöntem 36
5.4.1. Ligand yapılarının hazırlanması 36
5.4.2. Hedef protein yapısının hazırlanması 37
5.4.3. Protein Aktif Bölge Koordinatlarının Hesaplanması 38
5.4.4. Autodock vina ile moleküler kenetleme hesaplamaları 38
5.4.5. Moleküler kenetleme sonuçlarının görselleştirilmesi 39
6. BULGULAR 41
6.1. In-Vitro Bulgular 41
6.1.1. DPPH radikalini süpürücü aktivite tayini 41
6.1.2. $ABTS^{\bullet+}$ radikal katyonunu süpürücü aktivite tayini 41
6.1.3. Toplam fenolik bileşik miktarı 42
6.1.4. Toplam flavonoid bileşik miktarı 43
6.2. İn Siliko Bulgular 43
7. TARTIŞMA VE SONUÇ 57
8. KAYNAKLAR 62

KISALTMALAR LİSTESİ

ABTS : 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid
AHA : American Heart Association
ASMBS : American Society for Metabolic and Bariatric Surgery
BKİ : Beden Kitle İndeksi
CRP : C- Reaktif Protein
CUPRAC : Cupric Reducing Antioxidant Capacity
DDPH : 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl
FDA : Food and Drug Administration
FRAP : Ferric Reducing Antioxidant Power
GLP-1 : Glukagon Benzeri Peptit-1
HIV : Human Immunodeficiency Virus
HT : Hipertansiyon
JPO. : Japan Patent Office
NAYKH : Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
OUA : Obstrüktif Uyku Apnesi
PKOS. : Polikistik Over Sendromu
RCSB PD : The Research Collaborator for Structural Bioinformatics Protein Data Bank
RCSB : Research Collaboratory For Structural Bioinformatics
SOD : Superoksit Dismutaz
T2DM : Tip-2 Diyabet
TEAC : Trolox Equivalent Antioxidant Capacity
TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TOCS : Total Oxygen Scavenging Capacity
TRAP : Total Radical-trapping Antioxidant Parameter
USPTO : United Stated Patent and Trademark Office
WHO : World Health Organization
WIPO : World Intellectual Property Organization

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Obezitenin temel patogenezinin şematik gösterimi 7
Şekil 2. Obezitenin neden olduğu hastalıklar 9
Şekil 3. Metabolik Sendromun Komplikasyonları 12
Şekil 4. Obezitenin Tedavi Yöntemleri 13
Şekil 5. Obezite ilişkili hastalıklarda Akdeniz Diyetinin faydaları 14
Şekil 6. Obezite cerrahisinde en çok kullanılan iki yöntem ve endikasyonu 21
Şekil 7. Bilinen 6 adet insan pankreas lipaz inhibitörleri ve $IC50_{50}$ değerleri 24
Şekil 8. GLP-1 in neden olduğu olası kilo kaybı mekanizmaları 26
Şekil 9. Rumex. L Pulcher Bitkisi Görüntüsü 27
Şekil 10. UCSF Chimera programında ligand yapılarının hazırlanmasına genel bakış. 36
Şekil 11. UCSF Chimera programında protein yapısının hazırlanmasına genel bakış. 37
Şekil 12. FTO (7CKK) aktif bölge koordinatlarını gösteren görüntü. 38
Şekil 13. Autodock Vina ile moleküler kenetleme hesaplamalarının gerçekleştirilmesine genel bakış. 39
Şekil 14. BIOVIA Discovery Studio Visualizer ile moleküler kenetleme sonuçlarının görselleştirilmesine ait genel bakış.. 40
Şekil 15. DPPH deneyi mikroplaka görüntüsü 41
Şekil 16. ABTS+ deneyi mikroplaka görüntüsü 42
Şekil 17. Total fenol deneyi mikroplaka görüntüsü 42
Şekil 18. Protein- Ligand etkileşimleri kenetlenme sonuçlarının pozitif kontrol orlistat ile kıyaslanmasını gösteren grafik 45
Şekil 19. Moleküller arası oluşan bağlar 56

TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1. Yetişkinler, Çocuklar ve Adolesanlarda BKİ' ye göre antropometrik değerlendirme 6

Tablo 2. Obezite karşıtı ilaçlar: onay, etki mekanizması, yan etkiler ve kontrendikasyonları 19

Tablo 3. Hedef proteinler için optimum koordinatlar 38

Tablo 4. *Rumex pulcheri* toprak üstü etanol ekstresinin antioksidan aktiviteleri ve toplam madde miktarları 43

Tablo 5. Proteinlerin Protein Data Banktan elde edilen 3D görüntüleri 44

Tablo.6. Protein- Ligand etkileşimleri, moleküler kenetlenme sonuçları (kkal/mol) 44

Tablo 7. FTO ve Orlistat etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları 46

Tablo 8. FTO ve Emodin etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları 46

Tablo 9. FTO ve Frangulin A etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları 46

Tablo 10. FTO ve Frangulin B etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları: 47

Tablo 11. GLP-1 ve Orlistat etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları 47

Tablo 12. GLP-1 ve Emodin etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları 47

Tablo 13. GLP-1 ve Fragulin A etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları 48

Tablo 14. GLP-1 ve Fragulin B etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları 48

Tablo 15. Lipaz ve Orlistat etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları 48

Tablo 16. Lipaz ve Emodin etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları 49

Tablo 17. Lipaz ve Fragulin A etkileşimimde oluşan bağlar ve uzunlukları 49

Tablo 18. Lipaz ve Fragulin B etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları : 50

Tablo 19. PPAR ve Orlistat etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları 50

Tablo 20. PPAR ve Emodin etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları 51

Tablo 21. PPAR ve Fragulin- A etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları 51

Tablo 22. PPAR ve Fragulin B etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları 51

Tablo 23. Frangulin A ve Orlistatın proteinlerle yaptığı bağların bağ aminoasidi ve bağ türleri 52

1. ÖZET

Tezin Başlığı: *Rumex L. Pulcher* Türü Ekstresinin Antioksidan Özelliklerinin Belirlenmesi ve Anti-obezite Etkilerinin İn Siliko İncelenmesi
Öğrencinin Adı Soyadı: Aylin Bolat
Danışmanın Adı Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Turgut ŞEKERLER
Anabilim Dalı: Biyokimya (ECZ) Yüksek Lisans Programı

Amaç: Obezite sağlığı olumsuz etkileyen kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktur. Günümüzde önlenebilir ölümlerin en önemli nedenleri arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer almaktadır ve WHO obezite için 21. Yüzyılın en önemli sağlık sorunu olacaktır bildirisinde bulunmuştur. AHA'nın yayınladığı bildiriye göre ise obezitenin tedavi algoritması diyet, fiziksel aktivite , davranış ve yaşam tarzı değişiklikleri, farmakoterapi ve cerrahi tedavi yöntemlerini içermektedir. Obezite tedavisinde farmakolojik yöntemlerin, sınırlı etkinlik ve ciddi yan etkilerle ilişkilendirilmesine rağmen önemli bir strateji olduğu bilinmektedir. Ancak, kullanılan ilaçların istenmeyen yan etkilere sahip olması, etkilerinin kısıtlı olması ve tedavi sonlandığında kilo alımına neden olması, doğal desteklere olan gereksinimi artırmaktadır.Bu çalışmada amacımız ülkemizde doğal olarak yetişen ve folklorik tıpta antidiyabetik olarak kullanılan Rumex L. Pulcher türü ekstresinin içerdiği majör bileşenlerin obezite patogenezinde etkili olan proteinler üzerindeki etkilerini in siliko olarak değerlendirmek ve antioksidan özelliklerini belirlemektir.
Gereç ve Yöntem: Lipaz , PPAR, FTO, GLP-1 proteinleri RCSB Protein Data Bank'ten elde edilmiştir. Proteinlerin aktif bölge koordinatları hesaplandı. (UCSF Chimera 1.14) Bitkinin yapraklarında bulunan majör bileşenlerimiz Frangulin A, Frangulin B, Emodin ve pozitif kontrol orlistat Puchem sitesinden indirildi ve en düşük enerjili konfirmasyonları hesaplandı. Autodock Vina (1.2) yazılımı kullanarak docking işlemi yapıldı. Sonuçlar Discovery Studio ile incelendi. Protein-ligand etkileşimleri hesaplandı.
Bulgular: Yapılan deneylerde *Rumex Pulcher* ekstresinin antioksidan kapasitesi ölçülmüştür. Bu deneyler sonucunda DPPH radikal süpürücü etkisi orta düzey bulunmuştur. ABTS+ radikal katyonunu süpürücü aktivite tayini 79,57 µg/mL'lik IC_{50} değeriyle iyi derecede bir ABTS radikal katyonunu süpürücü etkiye sahip olduğu olduğu, standartla (Troloks IC_{50}: 4,54 µg/mL) karşılaştırıldığında ise düşük antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.Toplam fenolik miktarı 42,5 mg gallik aside eş değer bulunmuştur , toplam flavonoid bileşik miktarı 105 mg kersetine eş değer bulunmuştur. İn siliko bulgular incelediğinde Frangulin A' nın obezite patogenezinde etkili proteinlere (FTO, PPAR-Gamma ,Pankreatik Lipaz ,GLP-1) sırasıyla bağlanma değerleri (-8.8, -10.8, -10.7, -9) kkal/ mol bulunmuştur.
Sonuç: Bu çalışmada bitkinin yapraklarında en çok bulunan üç majör bileşen Frangulin A, Frangulin B, Emodin'in yağ depolanması ile ilgili belirli başlı enzimlerle etkileşimi in siliko olarak incelendi ve pozitif kontrol olarak orlistat kullanıldı. Bitkimizin majör moleküllerinin tamamının proteinlere bağlanma potansiyelinin pozitif kontrol orlistattan daha iyi olduğu sonucuna vardık. Tüm bunlara dayanarak Rumex L. Pulcher türü ekstresinin ve moleküllerinin obezite tedavisi için doğal bir destek olarak kullanılabileceği kanısındayız. Ancak bu konuda genel bir kanıya varabilmek için in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç duymaktayız.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Moleküler Docking, in siliko, Rumex L. Pulcher, antioksidan

2. SUMMARY

Title of Thesis: Determination of antioxidant amount of Rumex L. Pulcher species extract and in silico evaluation of its anti-obesity presence
Student Name, Surname: Aylin BOLAT
Supervisor Name: Dr. Öğr. Üyesi Turgut ŞEKERLER
Department: Biochemistry (Pharmacy) Master Degree Program

Aim: Obesity is a complex and multifactorial disease that negatively affects health. Today, it ranks second after smoking among the most important causes of preventable deaths, and the WHO report lists obesity as the most important health problem of the 21st century. According to the published report of AHA, the treatment program for obesity includes diet, physical activity, behavior and lifestyle change, pharmacotherapy and surgical treatment methods. Obesity treatment is a method known as an important strategy despite the limitations of pharmacological methods and associations with serious side effects. However, the regimen used has undesirable side effects, is limited in its effects, and causes weight gain during treatment, increasing portions in natural areas. It is to be found on proteins that are effective in pathogenesis, to be noted in silico and to determine its antioxidant properties.
Materials and Methods: Lipase, PPAR, FTO, GLP-1 proteins were obtained from RCSB Protein Data Bank. Active site coordinates of the proteins were calculated. (UCSF Chimera 1.3) Our major components found in the leaves of the plant, Frangulin A, Frangulin B, Emodin and the positive control orlistat, were downloaded from the Puchem website and their lowest energy confirmations were calculated. Docking was done using Autodock Vina (1.2) software. The results were analyzed with Discovery Studio. Protein-ligand interactions were calculated.
Results: In the experiments, the antioxidant capacity of Rumex Pulcher extract was measured. As a result of these experiments, the radical scavenging effect of DPPH was found to be moderate. ABTS+ radical cation scavenging activity determination showed that it had a good ABTS radical cation scavenging effect with an IC50 value of 79.57 μg/mL, and had low antioxidant activity compared to the standard (Trolox IC50: 4.54 μg/mL). Total The amount of phenolics was found to be equivalent to 42.5 mg of gallic acid, and the total amount of flavonoid compounds was found to be equivalent to 105 mg of quercetin. When in silico findings were examined, the binding values of Frangulin A to proteins effective in the pathogenesis of obesity (FTO, PPAR-Gamma, Pancreatic Lipase, GLP-1) were found to be (-8.8, -10.8, -10.7, -9) kcal/mol, respectively.
Conclusion: In this study, when we examined in silico the interaction of the three major components found in the leaves of the plant, Frangulin A, Frangulin B, and Emodin, with certain enzymes related to fat storage, we used the binding values of orlistat, which we used as a positive control, on these enzymes. We concluded that the protein binding potential of all major molecules of our plant was better than the positive control orlistat. Based on all these, we believe that Rumex L. Pulcher species extract and molecules can be used as a natural support for the treatment of obesity. However, we need in vitro and in vivo studies to reach a general conclusion on this issue.

Keywords: Obesity, Molecular Docking, In silico, Rumex L. Pulcher, Antioxidant

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Küresel sağlık sistemleri ve dünya ülkelerini obeziteye hazırlıkları açısından sıralamak için yeni bir endeks sunan Dünya Obezite Federasyonu'nun dördüncü Dünya Obezite Atlası'na göre 2030 yılına kadar bir milyar insanın obezite ile yaşayacağı tahmin edilmiştir ve 2030 yılına kadar 5 kadından 1'i ve 7 erkekten 1'i olmak üzere dünya çapında bir milyar insanın obezite ile yaşayacağını öngörülmüştür. Bulgular, ülkelerin sadece 2025 DSÖ'nün 2010 seviyelerinde obezitedeki artışı durdurma hedefini kaçıracağını değil, aynı zamanda obeziteli insan sayısının dünya genelinde iki katına çıkacağını vurgulamaktadır(Lobstein ve ark., 2022).

Obezite birçok bulaşıcı olmayan hastalık için kilit risk faktörüdür ve COVİD-19 salgınından daha fazla mortaliteye sebep olduğu bilinen obezite için sağlık otoriteleri birçok tedavi yöntemi geliştirmiş ve birçok kalkınma programı üzerinde çalışmaktadır ve obeziteyi küresel çapta bir sağlık sorunu olarak belirtmektedirler (Townsend ve ark., 2022).

Bulaşıcı olmayan hastalıklar ve tüm nedenlere bağlı ölümlerle olan ilişkisi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olan kronik hastalık obeziteye sahip olan bireyler hipertansiyon , tip 2 diyabet , kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli kanserler dahil olmak üzere birçok hastalık ile ilişkilidir(Muscogiuri ve ark., 2022).

Obezite en büyük sağlık sorunlarından biri olmaya devam ederken çocukluk çağı obezitesi de günümüzde oldukça yaygındır ve çalışmalar pediatrik obezlerde yaşam tazrı değişiklikliği müdahalelerinin çoğu zaman başarısız olduğunu göstermektedir. Bu dönemde FDA onaylı pediatrik popülasyona yönelik denenmiş ilaçlar tedavide ikinci basamak yaklaşımı temsil ederken başarısız olduğu kanıtlanana kadar uygunlanmaya devam etmektedir (Calcaterra ve ark., 2022).

Diyet ve egzersizi de içeren yaşam tazı müdahalesi obezitenin önlenmesi ve tedavisinde ilk basamak eylemidir ve ne yazık ki hem disiplin gerektirir hem de sürdürmesi zordur, bu durumda başarılı olunmasının önünde engel oluşturur.İkinci basamak farmakolojik tedavi ve üçüncü basamak bariatrik cerrahi olarak aşamalar devam etmektedir (Calcaterra ve ark., 2022).

En sık kullanılan anti-obezite ajanı olan orlistat bir pankreatik lipaz inhibitörüdür ve güncel olarak sadece obezitede değil obezite ilişkili hastalıklarda da pozitif etkilerinin olduğuna dair birçok çalışma yapılmıştır, örneğin alkolsüz yağlı karaciğer hastalığında stetoz skorunu iyileştirdiği elde edilen bir çalışmada orlistat metabolik sendrom faktörlerinin iyileşmesi ile de

ilişkilendirilmiştir (Zahmatkesh ve ark., 2023).

Orlistat, en sık kullanılan anti-obezite ilacı olmasına rağmen, bazı göz ardı edilemeyecek yan etkilere sebep olabilir. Bunlar arasında steatore, dışkıda lekelenme, ishal, karın ağrısı, anal fissürler ve akut böbrek hasarı yer alır. Ayrıca, osteoporoz riskinde bir artışla ilişkilendirilmiştir ve ilacın çocuklar, hamileler ve yaşlılar üzerinde kullanımı güvenli değildir. Dolayısıyla, güvenli farmakokinetik özelliklere sahip doğal içeriklerin geliştirilmesi büyük öneme sahiptir (Shamarao ve ark., 2022).

Obezite cerrahisi obezite ve obezite ilişkili hastalıklar üzerinde en etkili çözüm yöntemidir ve Sleeve Gastrectomy ve Roux-en-Y Gastrik bypass en yaygın prosedürlerdir ancak başarısına rağmen bariatrik prosedürlerin beslenme yetersizliklerine zemin hazırladığı, anemiye sebep olduğu gastrointestinal yan etkilere sebep olduğu ve mikrobiyotada bazı olumsuz değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir. Bu durumlar hastaları makro ve mikro besin öğesi eksikliğinden kaynaklanan beslenme yetersizliği ile karşı karşıya getirmektedir. Ayrıca yüksek maliyet ve gereken post-op bakım gereksinimi bu prosedürlerin kısıtlarındandır (Gambioli ve ark.,2023).

Obezitenin tedavisi davranışsal müdahaleler, farmakoterapi ve bariatrik cerrahi gibi kapsamlı bir yaklaşım gerektirir ve bu yaklaşımların kilo kaybına etkisi oldukça değişkendir ve uzun vadeli geri kilo alımının engellenmesi oldukça zordur. Anti- obezite ilaçlarının sayısı sınırlı kalmıştır ve çok sayıda yan etkiye ve güvenlik endişesine sahip oldukları bilinmektedir, bu nedenle daha etkili ve güvenli yeni ajanların geliştirilmesine ihtiyaç vardır (Blüher ve ark.,2023). Obeziteyi en iyi şekilde tedavi etmek ve yönetmek için işbirlikçi bir çaba gereklidir, bireysel ihtiyaç ve tercihler dikkate alınarak bireyselleştirilmiş terapi geliştirilmesi gereklidir ve mevcut farmakolojik ajanların etkinliği değişkendir, anti- obezite ilaçları yüksek maliyetlidir ve sınırlı mevcudiyetlidir (Beshir ve ark., 2023) . Daha güvenli, daha etkili anti-obezite ajanları üretmek için çalışmalar devam etmektedir (Beshir ve ark.,2023).

Son yıllarda, yeni ilaçların yapımı ve hastalıkların tedavisi için doğal ürünler ve bunların etken maddeleri, önemli bir ilgi odağı haline gelmiştir. Bitkiler ve baharatlar genellikle güvenli kabul edilir ve çeşitli insan hastalıklarına karşı etkili oldukları kanıtlanmıştır (Karris ve ark., 2019). Özellikle obezite yönetimi için farmakolojik potansiyele sahip maddelerin araştırılması uzun bir geçmişe sahiptir ve bitkiler, bu tür maddeler için önemli bir kaynak olarak değerlendirilmektedir (Mopuri ve ark., 2017; Karris ve ark., 2019).

Literatürde, bitkilerin ve bitkisel bileşenlerin olası etkilerinin incelendiği çalışmalar mevcuttur ve bitkilerde sıkça bulunan fitokimyasalların doğal olarak obezite karşıtı etki sağladığı düşünülmektedir (Karri ve ark., 2019).

Son zamanlarda, bilgisayar destekli ilaç keşfi yaklaşımları, geleneksel deneysel metotların karşılaştığı ölçek, zaman ve maliyet gibi sorunların azaltılmasına yardımcı olabilmesi açısından büyük ilgi görmektedir. Bu yaklaşım, geleneksel yöntemlere göre daha hızlı bir süreç sunabilir ve aynı zamanda büyük kimyasal veri tabanlarının hızlı bir şekilde taranmasını sağlayarak optimizasyonu kolaylaştırır (Shaker., 2021). Moleküler simülasyon yöntemleri deney maliyetlerinden etkili bir şekilde tasarruf edebilir, ilaç keşfini ve tasarımını bilimsel olarak yönlendirebilir, körlüğü azaltabilir ve ilaç geliştirme sürecini pratik olarak hızlandırabilir bu nedenle bu çalışmamızda in silico yöntem tercih edilmiştir.

Obezitede CRP , TNF ve IL-6 gibi antiinflamatuar belirteçlerin arttığı bilinmektedir ve bu durum obezitenin inflamatuar hastalık olarak tanımlanmasına sebep olmaktadır (Khaodhiar ve ark., 2004) Aynı zamanda artan adipoz dokunun sebep olduğu inflamatuvar durumun obezite ilişkili yandaş hastalıklarında patogenezinde etkisi olduğu bilinmektedir (Bahadoran ve ark., 2012). Obezitede oksidatif stres mevcuttur ve obez bireylerde, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi sağlıklı kişilerdekine kıyasla daha azdır.(Ozata ve ark., 2002) Vücudumuzda oksidan ve antioksidan dengesini belirleyen birçok faktör vardır ve diyetle tüketilen besin gruplarının içeriği bu faktörlerden birisidir. Diyetle alınan gıdaların toplam antioksidan kapasitesi , obezite ile ters orantılıdır ve aynı zamanda diyetle alınan toplam antioksidan kapasitesinin artırılmasının obezite ile ile ilişkili metabolik sendromda iyileşme sağladığına dair bazı çalışmalar yapılmıştır (Bahadoran ve ark., 2012). Biz de bu çalışmamızda *Rumex L. Pulcher* türü ekstresinin antioksidan özelliklerini inceleyerek obezitenin tedavi ve önlenmesinde antioksidan etkilerini araştırdık.

Bizim bu çalışmada amacımız güzel labada olarak bilinen ve ülkemizde yaygın olarak bulunan ve antidiyabetik olarak kullanılan *Rumex L. Pulcher türü* yapraklarından alınan ekstrede en çok bulunan majör bileşiklerin obezite patogenezinde yer alan proteinler ile etkileşimlerini in silico değerlendirerek pozitif kontrol olarak kullandığımız orlistat ile kıyaslamalarımız sonucunda bu bitkinin obezite tedavisinde doğal bir anti- obezite ajanı olarak kullanılabilmesine ışık tutmak ve yaptığımız deneylerle antioksidan özelliklerini incelemek ve bu bitkinin tüketiminin bireylerin antioksidan alımı üzerindeki etkisini gözlemleyip obezite patogenezindeki oksidatif streste etkisini yorumlamaktır. Ülkemizde büyük miktarda bulunan bu tür için literatür taraması yaptığımızda yapılan çalışma olmadığını gözlemledik ve bu durum çalışmamızın özgünlüğünü desteklemektedir. Daha önce çalışılmamış bu türün obezite tedavisinde bitkisel kaynakların potansiyel etkilerine dair fikir sunabileceği kanısındayız

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Küresel bir sağlık sorunu Obezite

Obezite, artan morbidite,mortalite ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkili artan küresel prevalansı olan kronik; duygusal , fiziksel ve sosyal refahı olumsuz etkileyen karmaşık ve küresel çapta bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir(Townsend ve ark., 2022).

Küresel obezite prevelansı 1980'lerde %10 ' un altındayken 2015'te neredeyse %15' e çıkmıştır. (Chooi ve ark., 2019). Dünya Sağlık örgütü obezite için 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olacağını ön görmüştür. Ülkemizde obezite görülme oranı 1998 yılından itibaren 12 yıl içerisinde %9'luk bir artış göstererek 2010 yılında alınan son oranla yüzde %31 olmuştur. Günümüzde bu değerin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Dünyada ise obez bireylerin sayılarının 400 milyon civarında olduğu bilinmektedir(WHO,2015).

TEMD'nin 2019 yılında yayınladığı kılavuzda obezite önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen en önemli ikinci neden olarak belirtilmektedir(TEMD,2019) .

Obezitenin yalnızca hastalıklar için bir risk faktörü oluşturduğu görüşünün aksine, Dünya Obezite Federasyonu obezitenin kendisini kronik, tekrarlayan ilerleyici bir hastalık olarak ilan etmiştir(Bray ve ark., 2017).

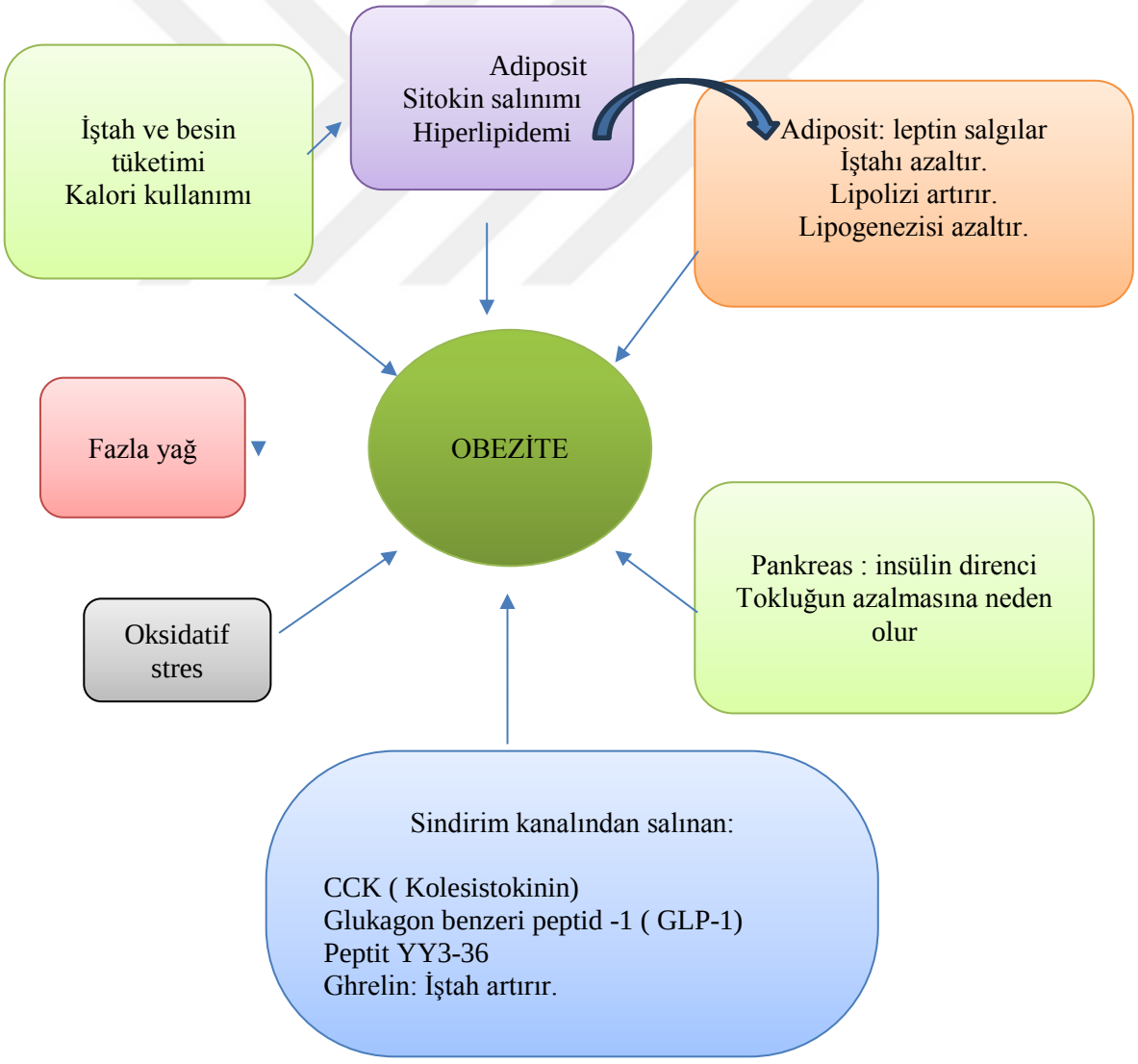
Tablo 1. Yetişkinler, Çocuklar ve Adolesanlarda BKİ' ye göre antropometrik değerlendirme

Gruplar	Yetişkinler (BKİ,kg/m2)
Zayıf (farklı klinik problemler için artmış risk)	<18,5
Normal (ortalama risk)	18,5-24.99
Fazla kilolu (hafif artmış risk)	25-29.99
Obez	≥ 30
Hafif Obez (ılımlı risk)	30,00 − 34,99
Orta derecede obez (	35,00 − 39,99
Süper obez (yüksek risk)	≥50,00

4.2. Obezitenin Nedenleri ve Patogenezi

Obezite etiyolojisinde rol alan pek çok etken vardır ve obezite oluşumun temel mantığı fiziksel aktivitenin yanında vücudun harcayabileceğinden çok daha fazla enerji alımı ndan kaynaklanmaktadır . Obezitenin oluşumunda rol oynayan faktörler arasında yanlış beslenme alışkanlıkları, genetik yatkınlık, düşük fiziksel aktivite düzeyi, uyku düzeni bozuklukları, belirli ilaçların etkisi, endokrin sistemdeki bozukluklar, yaş ve çevresel etmenler gibi birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler, bireyin vücut ağırlığını etkileyebilir ve obezite riskini artırabilir. Obezite, genellikle birden fazla nedenin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan karmaşık

bir durumdur. Bu nedenle, obezite yönetimi ve anlaşılması, bu çoklu etkileşimleri değerlendirmeyi gerektirir (Wright ,2012). Obezitenin nöroendokrin nedenleri de olabilmektedir. Bunlar arasında hipotiroidizm, hipogonadizm , cushing sendromu , poliskistik over yer almaktadır. Obezite psikiyatrik bir hastalık olarak kabul edilmemektedir ancak depresyon gibi psikiyatrik hastalıklar hastalarda obezite riskini artırmaktadır. Aynı zamanda bazı ilaçların kilo alımına neden olabileceği de bilinmektedi bu ilaçlar arasında antidepresanlar, antidiyabetik ilaçlar, antikonvülzanlar, antipsikotik ilaçlar, beta blokerler ve steroid hormonları bulunur. Sigarayı bırakmak kilo alımıyla ilişkilidir(Fock KM ve Khoo J, 2013). Obezitenin temel patogenezi iştahın artması ile artan kalori alımı ve kalori kullanımının azaltılması ile ilişkilendirilir ve bu durum sitokin salınımını artıran adipositlerin sayısının artmasına yol açar ve bu durum hiperlipidemi , kardiyovasküler anormaliler ve ateroskleroz ile ilişkilidir(Karri ve ark.,2018). Obezitenin temel patogenezinin şematik gösterimi Şekil 1' de detaylı gösterilmiştir.

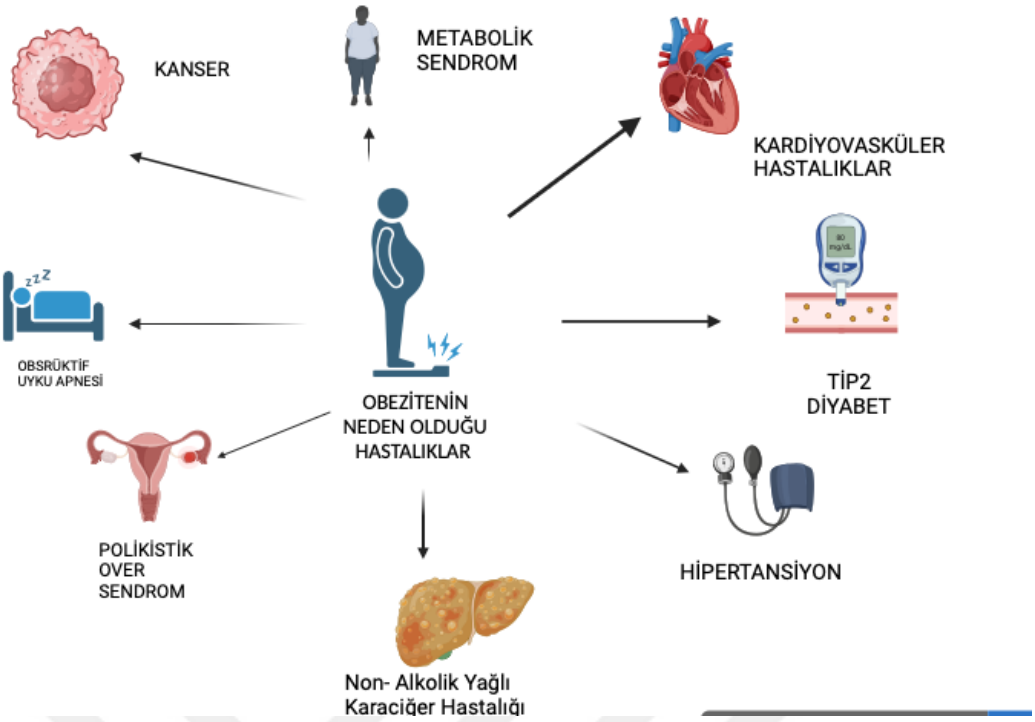


Şekil 1. Obezitenin temel patogenezinin şematik gösterimi (Karri ve ark., 2019) (Türkçeleştirilmiştir.)

4.3. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar

Obeziteye eşlik ettiği bilinen hastalıklar metabolik sendrom ve prediyabet, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, infertilite, uyku apnesi, astım, reaktif havayolu hastalıkları, kanser ve bazı psikiyatrik rahatsızlıklar örnek olarak verilebilir.

Metabolik sendrom, çeşitli sistematik metabolik bozukluklardan kaynaklanan karmaşık homeostatik bozuklukların olduğu çok faktörlü bir patofizyolojik süreçtir ve metabolik sendromun gelişiminin altında çeşitli teoriler yatmaktadır ancak tam olarak anlaşılamamıştır (Marzoog ve ark., 2023). Obezite, birden fazla metabolik hastalığa neden olan düşük dereceli kronik inflamasyon durumudur. 2023 yılında Nature' da yayınlanan bir çalışmada gelişimi tam olarak anlaşılamayan metabolik sendrom ile ilişki şu şekilde açıklanmıştır: obezite sırasında, TNF ailesi sitokinleri yoluyla sinyalleme, yağ dokusu içindeki hücre ölümüne ve iltihaplanmaya aracılık eder ve sonuçta lipid yayılmasına, glikotoksisiteye ve insülin direncine neden olur. Bu olaylar sonuçta ektopik lipid birikimi, glukoz intoleransı gibi metabolik komplikasyonlara yol açar ve bu durum da inflmasyonla ilgili metabolik sendroma yol açar (Hilde Brandt ve ark., 2023). Metabolik sendromun patofizyolojisi, insülin direncine veya kronik inflamasyona bağlı altta yatan gelişim yoluna bağlıdır ve genellikle nörohormonal bozuklukla birleşir. Bu arada, bu kusurlar, şiddetli obeziteye, erken diyabete veya şiddetli insülin direncine (lipodistrofi olsun veya olmasın) yol açan belirli genlerin fonksiyon kaybı yoluyla kalıtsal olabilir. Kronik inflamasyon aynı zamanda metabolik sendromun da tetikleyicisidir. Yaşam tarzı hâlâ metabolik sendromun tedavisinde tercih edilen terapidir (HildeBrandt ve ark., 2023).



Şekil 2. Obezitenin neden olduğu hastalıklar

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) obezite , genetik faktörler ve fiziksel inaktivite ile bağlantılı kronikleşmiş metabolik bir rahatsızlıktır (Aguiree F, 2013). International Diabetes Federation Diabetes Atlas ' a göre, 2019 yılında dünyada diyabetli bireylerin görülme sıklığı 463 milyon kişiydi; 2030 yılı projeksiyonu 578 milyon kişidir ve 2045 yılında dünya çapında 700 milyon diyabet hastası olacak ve bunların %90'ı tip 2 diyabet (T2DM) olacaktır(Saeedi ve ark,2019). Tip 2 Diyabetin klinik bulguları arasında poliüri, polidpsi,noktüri ve kilo kaybı bulunmaktadır. Tanı kriterlerini incelediğimizde ise klasik bulgularla birlikte random bakılan plazma kan glikozunun 200 mg/dl üzerinde ise diyabet tanısı konur. Asemptomatik bireylerde ise açlık plazma glukozunun 126 mg/dl ve üzeri olması , oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzeri olması ya da HbA1c değerinin %6.5 ve üzerinde olması kriterlerinden herhangi biri varsa tanı konur(ADA,2010). Obez bireylerde görülen inflamasyon durumu insülin duyarlılığında değişime sebep olarak diyabetin başlangıcında etkili bir bileşen olabilir. Obeziteyle ilişkili olan iltihaplanma, öncelikle yağ dokusu aracılığıyla gerçekleşir. Fazla vücut yağına sahip kişilerde, yağ dokusu tarafından TNF-α ve IL-6 gibi iltihap belirteçleri salgılanır. Bu belirteçler karaciğerde CRP üretimini tetikleyerek kronik bir iltihabı başlatır (Hancı,2012).

Dislipidemi, kan dolaşımındaki yağ seviyelerinin normalden farklı olması durumunu ifade eder. Bu durum, yüksek LDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri ile düşük HDL kolesterol seviyelerinin kombinasyonuyla oluşur. Obez bireylerde sıklıkla görülen metabolik sendromun

bir bileşeni olan dislipidemide kilo kaybı ile düzelme sağlanabilmektedir(Özbakkaloğlu, 2003).

Hipertansiyon, global ölçekte önemli bir toplum sağlığı sorunudur ve oldukça sık karşılaşılan kronik rahatsızlıklar arasında yer alır. Bu hastalık önlenebilir ve kontrol altına alınabilir bir durumdur; tedaviye ek olarak, hasta bireylerin yaşam tarzlarını değiştirmeleri önerilmektedir. Bu değişiklikler arasında ideal kiloyu koruma, tuz alımını azaltma, sağlıklı beslenme, sigara ve alkol kullanımından kaçınma, stresi azaltma ve düzenli egzersiz yapma bulunmaktadır(Aydoğdu,2019). Droyvold ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma gösterdi ki vücut ağırlığındaki her 10 kilogramlık artış, sistolik kan basıncında 3 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 2,3 mmHg artışa neden olmaktadır. Bu artışlarla birlikte, kardiyovasküler rahatsızlıkların ortaya çıkma riski %12, inme riski ise %24 artmaktadır. Yine aynı çalışmada vücut kitle indeksindeki artışın artan hipertansiyon riski ile paralel olduğu ve 50 yaş üzeri bireylerin daha genç bireylere oranla bu durumdan çok daha fazla etkilendikleri gösterildi (Droyvold, 2005). Obezitenin tedavi edilmesi özellikle kilo artışının beraberinde getirdiği hipertansiyon ve inme ve kardiyovasküler riskini azaltması bakımından çok önemlidir.

Kardiyovasküler hastalıklar bakımından da obezite risk faktörlerinden biridir. Kardiyovasküler hastalık kaynaklı mortaliteye yol açan olgularda obezite oranı oldukça yüksektir. Obez bireylerde, artmış yağ dokusunun kanlanma ihtiyacını karşılamak için vücuttaki toplam kan hacmi artar. Bu durum, adipositlerin salgıladığı leptin, atriyal natriüretik peptit, renin anjiyotensin gibi hormonların etkisiyle, insilün artışının tetiklediği sempatik sinir sisteminin sodyum retansiyonuna sebep olarak vücut sıvı dengesini bozar. Sol ventrikülün atım hacmi ve kardiyak debi artış gösterir. Bu artışlar, damarlardaki hacim yükündeki değişiklikler kalbin yapısında ve işlevlerinde değişikliklere yol açar, bu da kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (Mertens, 2002).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), karaciğer parankiminin hepatositlerinde lipit birikimi ve karaciğer tarafından salgılanan enzimlerde anormalilere sebep olan, genetik ve çevresel faktörler ile bireyin etkileşimini içeren patolojik bir durumu ifade eder (Lonardo,2020).

Türkiye'de bu hastalığın görülme sıklığıının % 48,3-60.1 arasında olduğu çalışmalarda belirtilmiştir(Kaya,2019). Obezite, insülin direnci ve artmış inflamasyonun bir sonucu olarak, Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) için potansiyel risk faktörleri arasında yer alır. Obez bireylerde, metabolik değişiklikler (dislipidemi, insülin direnci gibi) artmıştır ve bu farklılıklar zamanla Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı gelişimine yol açabilir. Kronik

inflamasyonun varlığı, obez hastalarda karaciğerde yağ birikimine neden olabilir ve bu durum Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ile ilişkilendirilebilir (TEMD,2019).

Polikistik Over Sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların büyük bir bölümünü etkileyen en yaygın endokrinolojik bozukluktur ve bu durum genellikle üreme sistemi ve hormonal dengesizliklerle ilişkilidir. PKOS'un görülme sıklığı, kadın nüfusunun yaklaşık %8 ila %13'ünü etkilediği tahmin edilmektedir. Son 40 yılda obezitenin hızında olan artış obezite beraberinde görülen PCOS gbi hastalıkların görülme sıklığında da artışa sebep olmuştur (LM Jaacks ve ark,2019). Epidemiyolojik verilere dayalı olarak obezite ile PKOS arasında yakın bir bağlantı vardır ve yakın zamanda genetik çalışmalarla da doğrulanmıştır. Kilo alımı ve obezitenin PKOS gelişimi üzerindeki etkilerine aracılık eden birçok mekanizma vardır. İnsülin direncinin metabolik etkileri ve hiperinsülineminin steroidojenik ve üreme etkileri önemli mekanizmalardır(TM Barber ve ark,2019).

Obstrüktif uyku apnesi (OUA), üst solunum yolunun tamamen veya kısmen bloke olduğu tekrarlayan epizodları içeren ve sıklıkla oksijen desatürasyonuna veya uykuda uyarılmaya yol açan bir durumdur(Hariyanto ve Kurniawan,2019). Obezite ve uyku apnesi arasında bağlantı kurulabilecek birçok mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan biri artan parafaringeal yağ birikimi ve boyun bölgesindeki yağlanma hava yolunun daralması yoluyla uyku sırasında üst hava yolunun tıkanmasına neden olmasıdır (Cielo ve ark,2021). Bir diğer mekanizma karın çevresinin artması ve yatma pozisyonu akciğer hacminde bir azalmaya neden olur, bu da üst hava yolundaki çekişin azalması yoluyla hipoksiyi şiddetlendirir (Newman ve ark,2005) .Obez bireylerde obez olmayan bireylere kıyasla üst hava yolu kollapsının daha yüksek olduğu bulunmuştur ve obezitenin üst solunum yolundaki nöromüsküler kontrolü modüle ettiği öne sürülmüştür (Schwartz ve ark,2018).

Kanser vakaları incelendiğinde tüm kanserlerin yaklaşık % 20 ‘ sinin aşırı kilodan kaynakladığı tahmin edilmektedir ve her ne kadar obezite kanser riskini tüm dokularda aynı oranda artırmasa da aşırı kilo ile kanser arasında doğrudan bir ilişki olduğunu gösteren prospektif birçok epidemiyolojik çalışma vardı (Wolin ve ark, 2020; G. K. Reeves ve ark,2007) .

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı ve Dünya Kanser Araştırma Fonu'nun (WCRF) raporları, obezitenin endometriyal, özofagus adenokarsinomu, kolorektal, postmenopozal meme, prostat ve böbrek kanser türleriyle ilişkisine dair en güçlü kanıtların mevcut olduğunu göstermiştir(Giovanni ve Franco,2013) .

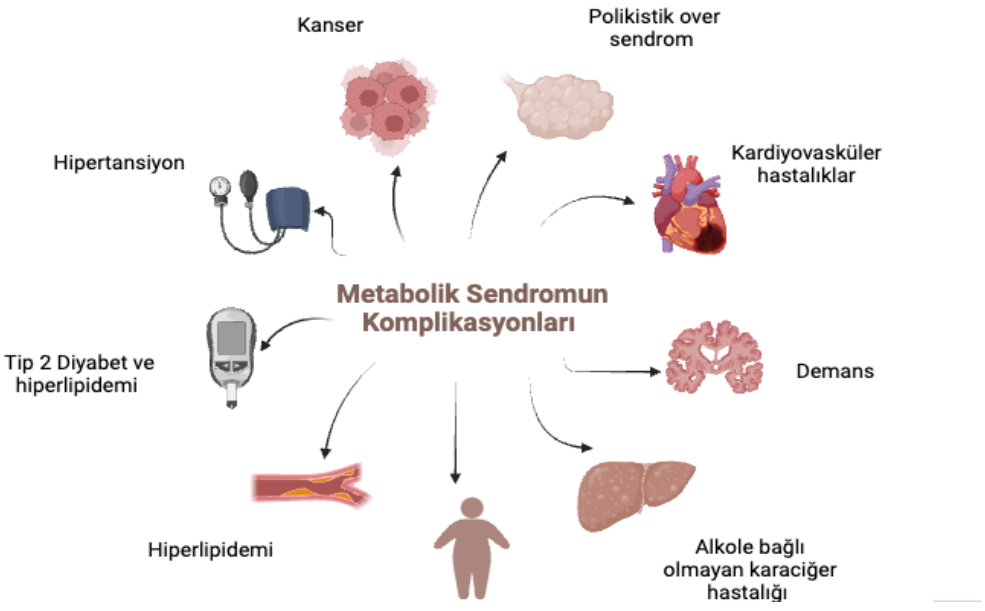
Kanada'da yapılan bir vaka kontrol çalışması, yetişkinliğe ulaştıktan sonra kilosu 21 kg'dan fazla artan erkeklerin kolorektal kanser riskine, 1-5 kg arası kilo artışı olanlara göre %60 daha

yüksek olduğunu buldu(S. Hosono ve ark, 2011). Yine bir çalışmada kilo kaybının obez bireylerde koleraktal inflamasyonu ve kanserle ilişiği olan gen yolaklarını azalttığı gösterilmiştir (S.Pendyala ve ark, 2011)

Amerikan Kanser Derneği, aşırı kilo ve obezitenin, hem miyelom hem de karaciğer ve pankreas kanserlerinin ölüm oranlarıyla ilişkili olduğunu öne süren veriler sağlamıştır (Calle ve ark, 2003).

Yağ dokusunda birçok metabolik ve endokrin aktivite gerçekleşir. Obezitede interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü- (TNF-), leptin, resistin gibi proinflamatuar moleküllerin aşırı salgılanması söz konusudur (Mayi ve ark,2012).

Adiponektin ve leptin en bol bulunan adipokinler oldukları için kanser gelişiminde birçok çalışmaya konu olmuştur. Daha yüksek leptin düzeyleri, artık mitojenik, proinflamatuar, antiapoptotik ve proanjiyojenik olduğu bilindiğinden, kanser gelişimini ve ilerlemesini teşvik eden bir faktör olabilir(Vona ve Rose 2007). Obezite, anormal derecede yüksek sitokin üretimi ve proinflamatuar sinyal yollarının aktivasyonu ile kronik inflamatuar yanıtla ilişkilidir. Obezitedeki subklinik düşük dereceli kronik inflamatuar durum, kanser hücrelerinin başlatılmasında ve ilerlemesinde önemli olabilir (Calle ve Kaaks,2004). Obezitenin prevelansını azaltacak her türlü müdahale obezite ilişkili komorbitlerinde görülme sıklığını ve bu komorbitler kaynaklı mortalite oranlarını azaltacaktır.



Şekil 3. Metabolik Sendromun Komplikasyonları

4.4. Obezitenin Tedavi Yöntemleri

Yirmi birinci yüzyılın en ciddi ve yaygın bulaşıcı olmayan hastalığı olan obeziteden etkilenen

bireyler çeşitli tıbbi ve cerrahi yaklaşımlar yolu ile tedavi aramaktadır. Obeziteyi kronik bir hastalık olarak değerlendirmek kilo yönetiminde uzun vadeli yaşam tarzı değişikliğine gitmenin önemini artırmaya yardımcı olacaktır. Temel olarak obez bireylere diyet, fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişikliği tavsiye edilmektedir(Kushner, 2018).



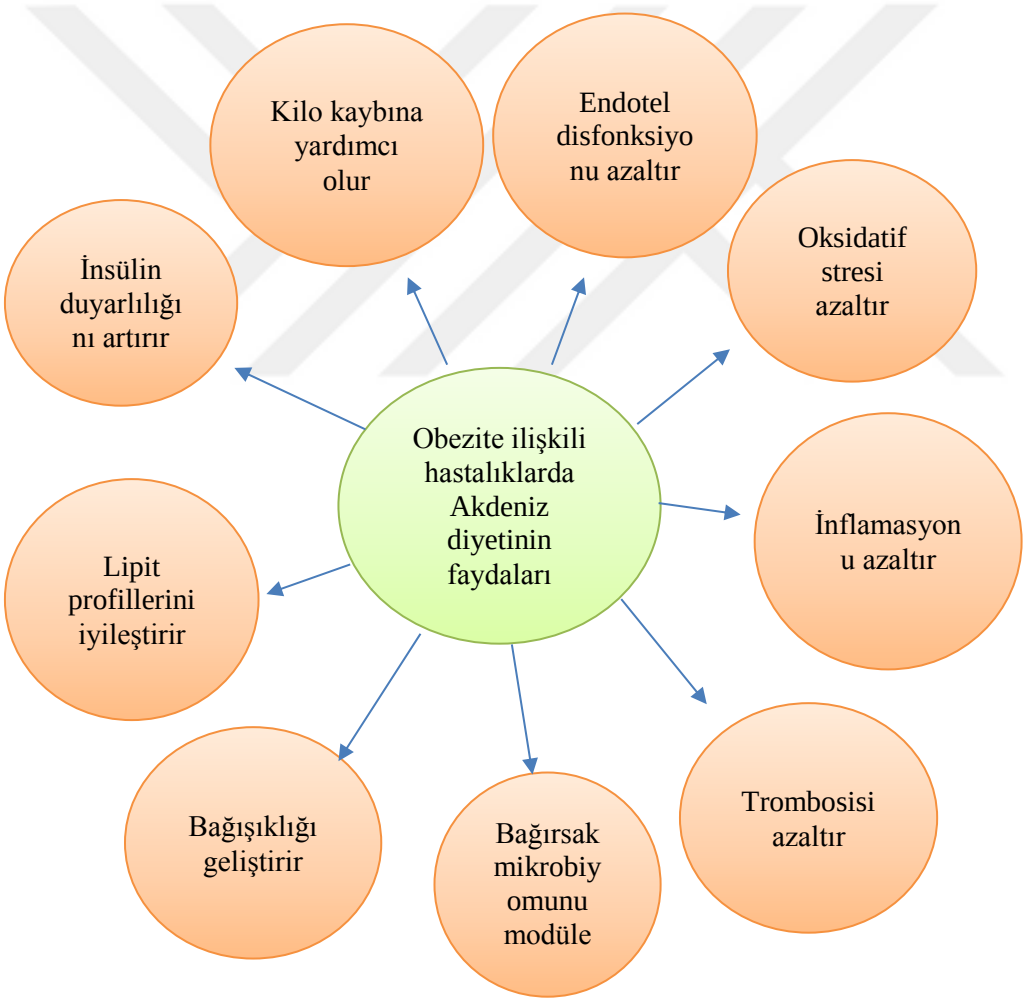
Şekil 4. Obezitenin Tedavi Yöntemleri

Obezitenin tedavisi kişiye özel olarak planlanmalı ve bu planlama sırasında bireyin ideal kiloya ulaşması ve kilo koruması için gereken yaşam tarzı değişikliklerinin birey tarafından benimsenmesi amaçlanmalıdır. Sağlıklı bir yaşam tarzı benimsetmeye yönelik kanıta dayalı bir yaklaşım obezite tedavisinde etkili olabilmektedir. Sağlıklı beslenme ve artan fiziksel aktivite ile oluşan negatif enerji dengesi kilo kaybını beraberinde getirmektedir. Kalori kısıtlama, medikal beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişikliği ile birlikte tedavinin ilk altı ayında hedef %5-10 kilo kaybı sağlanmasıdır (Jensen ve ark, 2014).

4.4.1. Obezitenin tıbbi beslenme tedavisi

Obezitenin tıbbi beslenme tedavisinin beslenme uzmanı tarafından planlanması sırasında bireyin obezitesinin altında yatan nedeni belirlemek oldukça önemlidir. Her ne kadar aşırı kiloluk ve obezite vakalarının çoğunda aşırı besin tüketimi ve fazla kalori alımı ile birlikte hareketsiz bir yaşam tarzının benimsenmesi olsa da tıbbi hastalıkların ve tıbbi hastalıkların ilaç tedavisinin de obezite riskini artırabileceği göz arda edilmemelidir(Fock KM ve Khoo J, 2013). Tıbbi beslenme tedavisi kilo yönetimi ve obezite tedavisinin temel bileşenidir. Enerji açığını yakalamak için Harris- Benedict denklemi kullanılarak ve bireyin fiziksel aktivite düzeyi de baz alınarak enerji ihtiyacı hesaplanır ve günlük 500-1000 kcal azaltılarak biretin haftalık 0.5-1 kg arasında kilo kaybı hedeflenir(Klein ve ark, 2002). Günümüzde obezite ve

obezite kaynaklı hastalıkların tedavisi açısından akdeniz diyeti çalışmalarda oldukça dikkat çekmektedir. International Journal of Obesity Supplements' de yayınlanan güncel bir çalışma kardiyovasküler hastalıklar açısından farklı diyet modellerini incelemiş ve Akdeniz diyet tipi ile beslenen bireylerin obezite , tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar bakımından daha düşük risk anlamına gelen inflamatuar belirteçlere diğer diyet tipi ile beslenen bireylere göre daha az sahip oldukları belirlenmiştir. Baklagiller, lifler açısından zengin olan hayvansal gıdaları tamamen hariç tutmadan tüketimini sınırlayan aynı zamanda sadece beslenme alışkanlıkları olarak değil , iyi bir ruh hali ve artmış fiziksel aktiviteyi barındıran Akdeniz diyet tipi obezite ve ilişkili hastalıkları önlemede oldukça etkilidir(Migliaccio ve ark,2020). Yine American Diabetes Association 2021 yılında yayınladığı kılavuzunda glikoz ve lipit metabolizmasını iyileştirerek bireyin kronik hastalıklar bakımından riskini en aza indirmek için Akdeniz tarzı bir beslenmenin benimsenmesini vurgulamaktadır(ADA, 2021).



Şekil 5. Obezite ilişkili hastalıklarda Akdeniz Diyetinin faydaları (Mucogiuri ve ark, 2022) (Türkçeleştirilerek kullanılmıştır.)

4.4.2. Yaşam tarzı değişiklikleri ve fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite özellikle negatif enerji dengesi oluşturmak için enerji harcanmasını artırması bakımından obezite üzerinde oldukça etkilidir. Düzenli fiziksel aktivite yapılması ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi obezitenin tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerinin en önemli bileşenidir.Bağırsak mikrobiyotası da obezitenin yönetimi ve sağlığın korunmasında rol oynamaktadır ve bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyosiz durumunun obezite ve inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle 6 hafta boyunca orta veya yüksek yoğunlukta gerçekleştirilen aerobik egzersizin bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu ile de obezitede pozitif etkilerinin olacağı belirtilmiştir(Aya ve ark., 2021).

Dünya Sağlık Örgütü' nün 2020 yılında yayınlanan kılavuzuna göre biraz fiziksel aktivite yapmak hiç fiziksel aktivite yapmamaktan daha iyidir ve tüm yetişkinler haftada 150-300 dakika orta yoğunlukta ya da 75-150 dakika yüksek yoğunlukta bir aerobik egzersiz yapmalıdır(Bull ve ark., 2020).

4.4.3. Obezitenin medikal ve farmakolojik tedavisi

Farmakolojik tedavi obezite tedavisindeli yöntemlerden en etkili ve uygun olan stratejilerdendir.Enerji harcamasının hızlandırılması (adipogenezi bloke etmek ve lipolizi indüklemek gibi) ve enerji alımını azaltmak (iştahı bastırmak ve lipit emilimini geciktirmek veya inhibe etmek gibi) dahil olmak üzere obezitenin tedavisi için çeşitli farmakoterapiler de önerilmiştir (Stuby ve ark., 2019). Obezitenin farmakoterapisinden önce eşlik eden hastalıklardan dolayı kullanılan ilaçlar arasında kilo artışına sebep olanların yerine, kilo artışı yapmayan hatta kilo azalmasına destek olan farmakolojik içeriklerin kullanılması, antiobezite tedavisinin başarısını artırabilir. Örneğin bippolar bozukluk,depresyon, anksiyete, şizofreni gibi psikotik bozukluklar ve psikiyatrik hastalıklarda etkin şekilde kullanılan antipsikotikler sınıfından klozapin,risperidon,olanzapin içeriği yerine kilo alımına sebep olmayan alternatifleri ziprasidon, aripiprazol kullanımı değerlendirilebilir.. Yine kilo alımına destek olabilecek oral kontraseptifler yerine rahim içi araçlar tercih edilmesi önerilebilir. Bazı antihipertansiflerin de kilo alımını desteklediği düşünülmektedir, alfa ve beta blokerlerin alternatifi olarak HT tedavisinde ACE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri düşünülebilir(Agrawal S. Obesity,2023).

Obezite tedavisinde kullanılan ilaç grupları Anatomic Therapeutic Chemical Classification ' a göre santral etkili antiobezite ürünleri, periferik etkili antiobezite ürünleri , diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar , diğer ilaçlar olarak sınıflandırılmıştır. Obezite tedavisinde en çok kullanılan anti- obezite farmokoterapik ajanlar orlistat, phentermine, naltrekson/ bupropion,liraglutid, semaglutid, setmelanotie, tirzepatid' tir. Yaşam tarzı müdahaleleriyle

birlikte kullanıldığında, bu ilaçlar ortalama %5-15 kilo kaybına neden olur(Tchang ve ark.,2000).

Bu ilaçlar merkezi sinir sistemi aracılığıyla etki edebilir ya da periferik olarak ya da hem periferik hem merkezi olarak etki edebilir.Merkezi etkili obezite ilaçları iştahı azaltmak ve tokluğu artırmak için merkezi sinir sistemini etkilerler.Merkezi etkili obezite ilaçlarının örnekleri arasında Phentermine,Lorcaserin,Bupropion/naltrexone bulunur ancak orlistat yalnızca periferik etki eden bir ilaçtır(Mechanick ve ark.,2020).

Liraglutid (Saxenda) günümüzde oldukça kullanılan bir anti-obezite karşıtı ilaçtır ve günde bir kez deri altına enjeksiyon olarak uygulanır.Dibayet tedavisi için de 2010 yılında onaylanan , yarı ömrü 13 saat olan , iştahı azaltarak açlık duygusunu baskılayan bu sayede kilo alımını engelleyen GLP-1 reseptör agonisti olan Liragutid vücut kitle indeksi 30 kg/m2 üzerinde olan ya da herhangi bir komorbiditeye sahip olmak koşulu ile 27 kg/m2 üzeri olan kişiler için kullanılabilir(Beshir ve ark., 2023).

Diğer reçeteli ilaçlar gibi Saxenda ‘ da bir sağlık uzmanının rehberliğinde uygulanmalı ve aynı etken maddeyi içeren Victoza gibi liraglutidlerle birlikte kullanılmamalıdır. Mide bulantısı, ishal kabızlık ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir(Liu T , 2023).

Naltrekson sürekli salınım ve bupropion SR (Contrave) diye adlandırılan ilaç kombinasyonu 2014 yılında kullanım için onaylanan naltrekson opioid ve alkol bağımlılığını yönetebilirken bupropion sigarayı bırakmaya yardımcı olan , mide bulantısı baş ağrısı , anksiyete ile ilişkili olan depresyon hastalarına önerilen bir kombinasyondur bununla birlikte kontrolsüz tansiyonu olan ,blumik hastalara tavsiye edilmez(Dahlberg ve ark.,2022).

Semaglutid (Wegovy) Novo Nordisk tarafından geliştirilen GLP-1 agonistinin sentetik bir formu olan bu ilaç 2021 yılında ABD FDA tarafından onaylanırken bu ilacın onaylı kullanımının dışında tıbbi tavsiye olmaksızın kilo kaybı için kullanımı artınca ABD FDA bu ilaçların etiketini kilo verme ilaçlarından anti-obezite ilacı olarak değiştirdi(Gonsahn ve Bollie , 2022).

Obezitenin farmakolojik tedavisinde kullanılan obezite karşıtı ilaçların onay süreci, etki mekanizması, yan etkiler ve kontrendikasyonları Tablo 2 ‘ de detaylı olarak açıklanmıştır(Chakhtoura ve ark.,, 2023).

Çalışmamızda pozitif kontrol olarak kullanılan orlistat ile ilgili detaylı bilgilere bir sonraki başlıkta değinilmiştir.

4.4.4. Orlistat

Memeli pankreatik lipazının (PL, gastrointestinal sistemdeki önemli bir serin hidrolaz) güçlü bir inhibitörü olan Orlistat, aşırı kilo ve obezitenin tedavisi için 1999 yılında piyasaya sürülmüştür ve aynı yıl FDA onayı almıştır (Weibel ve ark., 1987; Chakhtoura ve ark., 2023).

(XENical) ile yapılan XENDOS çalışmasında 4 yıl boyunca Orlistat 120 mg alan müdahale grubu ve aynı dozda plasebo alan kontrol grubu dahil edildi. Bu çalışmaya katılanların ortalama yaş aralığı 43,0-43,7 ili ve % 55 ‘ i kadındı. Bütün katılımcılara günde 300 mg’ dan daha az kolesterol içeren düşük kalorili (800 kkal / gün) reçete edildi ve günde 1 km yürümeleri önerildi. 1 yıl sonunda ortalama vücut ağırlığı kaybu müdahale grubunda (n=1487) 10,6 kg plasebo grubunda (n=1295) ise 6,2 kg idi. 4 yılın sonunda toplam vücut ağırlığı kaybı başlan gıca kıyasla müdahale grubu için5,8 kg(n =851) ve plasebo grubu için 3,0 kg (n=567) idi. İlk dozdan tedavi çözülene kadar ilaç uygulamasına uyum hem orlistat hem de plasebo hastalarında %93 olarak belirlendi(Torgerson JS ve ark., 2004).

XENDOS çalışmasında santral obeziteye olan orlistat etkisini değerlendirmek için birinci yılın sonunda katılımcıların bel çevreleri kıyaslandı ve orlistat alan müdahale grubunda bel çevresi 9,6 cm incelmişken plasebo grubunda bu incelme 7 cm olarak bulundu, dört yılın sonunda bel çevreleri kıyaslandığında orlistat alan grupta 6,4 cm incelme gözlenirken plasebo grubunda bu oran 4.4 cm idi. Bu sonuç orlistatın santral obezite de etkili olduğunu göstermektedir(Torgerson JS ve ark., 2004).

Bazı çalışmalarda orlistatın obezitesi ve tip 2 diyabeti olan hastalarda metformin ile kombine tedavisi araştırılmış ve bu çalışmalarda orlistat alan katılımcıların plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında kilo kaybı yüzdesi daha fazla çıkmıştır(Miles JM ve ark., 2002) .

Glisemik parametreler üzerinde orlistatın etkinliğini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Aşırı kilolu olan ya da obeziteye sahip başlangıç HbA1c ‘ si %8-9 olan hastalarda orlistatın etkinliğini araştıran çalışmalar, plsebo alan hastalara kıyasla orlistat alan katılımcıların glisemik parametrelerinde anlamlı bir azalma olduğunu bulmuştur(Miles JM ve ark., 2002).

XENDOS çalışmasında orlistatın lipit profilleri üzerine etkileri de incelenmiş ve bir yılın sonunda orlistat tedavisi alan hastalarda yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ‘ de artış ve düşük yoğunlujlu lipoprotein kolesterol (LDL-C)’ de azalma görülmüştür, trigliserit düzeyi hem plasebo hem de orlistat alan müdahale grubunda da azalırken 4. Yılda hem LDL hem de HDL’ de benzer bir tablo görüldü(Torgerson JS ve ark., 2004).

Orlistat’ ın çocuklar da kullanımını inceleyen birçok çalışma vardır ve çocukluk çağı obezitesi halk sağlığının temel sorunlarından biridir. 2023 yılında yayınlanan sistematik

derleme ve meta- analizde orlistatın çocuklarda ve ergenlerde antropometri ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi derlenmiş ve derlemeye deneysel, yarı deneysel çalışmalar dahil edilmiştir(Nikniaz ve ark., 2023). Deneysel çalışmaların meta- analizinin sonucu anlamlı etkiyi göstermiştşir ve orlistatın özellikle bel çevresinin küçülmesinde anlamlı etkisi gözlendi(Nikniaz ve ark., 2023).

En sık kullanılan anti-obezite ajanı olan orlistat, göz ardı edilemeyecek bazı yan etkilere (steatore, dışkıda lekelenme, ishal, karın ağrısı, anal fissürler ve akut böbrek hasarı dahil) ve osteoporoz riskinde artışa neden olabilir. Bu ilacın çocuklarda, hamilelerde, yaşlılarda kullanımı güvenli değildir ve bu nedenle belirli farmakokinetik davranışlara sahip etkili obezite ajanlarının keşfedilmesi ve geliştirilmesi istenilen bir durumdur(,Shamarao ve ark., 2022).

Tablo 2. Obezite karşıtı ilaçlar: onay, etki mekanizması, yan etkiler ve kontrendikasyonları (Chakhtoura ve ark.,, 2023) ((Türkçeleştirilmiştir.)

İlaç (ticari adı)	Onay FDA/EMA (yıl)	Etki mekanizması	Olumsuz olaylar	Kontrendikasyonlar
Orlistat (Xenical, Alli)	FDA 1999 EMA 1998	Mide ve pankreas lipaz inhibitörü	Yağlı rektal sızıntı, karın ağrısı, karın ağrısı, akıntıyla birlikte gaz, acil dışkılama, steatore, dışkı kaçırma, dışkılamada artış	Kronik malabsorbsiyon sendromu veya kolestazisi olan hastalar, gebelik
Phentermine / Topiramat (Qsymia)	FDA 2012	NE agonisti/GABA agonisti, glutamat antagonisti	Kalp atım hızında artış, ruh hali ve uyku bozuklukları, kognitif bozukluk, metabolik asidoz, parestezi, ağız kuruluğu	Monoamin oksidaz inhibitörlerinin uygulanması sırasında veya takip eden 14 gün içinde glokom, hipertiroidizm, sempatomimetik aminlere aşırı duyarlılık, gebelik
Naltrekson/ Bupropion (Contrave/ Mysimba)	FDA 2014 EMA 2015	Opioid reseptör antagonisti/DA ve NE geri alım inhibitörü	Bulantı, kabızlık, baş ağrısı, kusma, baş dönmesi, uykusuzluk, ağız kuruluğu, ishal, uyku bozukluğu	Kronik opioid kullanımı, akut opioid yoksunluğu, kontrolsüz hipertansiyon, nöbet bozukluğu, bulimia veya anoreksiya nervoza, alkolün, benzodiazepinlerin, barbitüratların ve nöbet önleyici ilaçların aniden kesilmesi; MAOI'lerin eş zamanlı kullanımı, linezolid veya IV metilen mavisi alan hasta, hamilelik
Liraglutid (Saxenda)	FDA 2014 EMA 2015	GLP-1 analogu	Artan kalp hızı, hipoglisemi, kabızlık, ishal, bulantı, kusma, baş ağrısı	Kişisel veya ailede medüller tiroid karsinomu veya multipl endokrin neoplazi sendromu tip 2, gebelik öyküsü
Semaglutid (Wegovy)	FDA 2021 EMA 2021	GLP-1 analogu	Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, kabızlık, baş ağrısı	Kişisel veya ailede medüller tiroid karsinomu öyküsü veya multipl endokrin neoplazi sendromu tip 2 olan hastalarda gebelik, gebelik
Setmelanotie (Imcivree)	FDA 2020 EMA 2021	MC4R agonisti	Enjeksiyon yeri reaksiyonları, hiperpigmentasyon, bulantı, baş ağrısı, ishal, kusma, karın ağrısı	Hiçbiri
Tirzepatid	FDA tarafından değerlendiriliyor	GIP/GLP-1 ikili agonisti	Bulantı, ishal, iştah azalması, kusma, kabızlık, hazımsızlık ve karın ağrısı	Kişisel veya ailesel medüller tiroid karsinomu veya multipl endokrin neoplazi sendromu tip 2 öyküsü, tirzepatid veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen ciddi aşırı duyarlılık

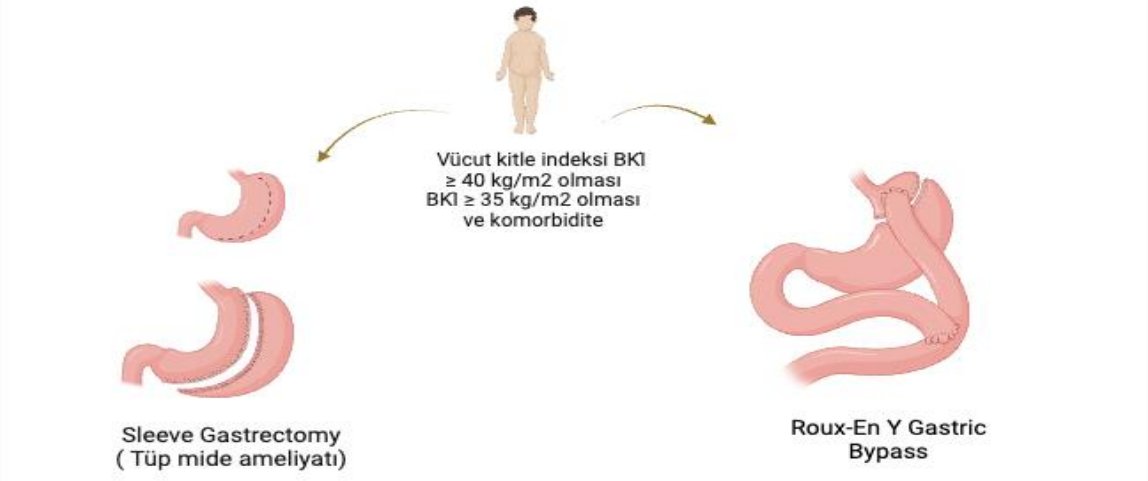
4.4.5. Obezitenin cerrahi tedavisi

Modern tıbbın en büyük zorluklarından biri yeme bozuklukları ve metabolik bozuklukların, özellikle de obezitenin tedavisi ve bunların komplikasyonlarının önlenmesidir.Obeziteyle ilişkili en büyük sorun, yağ dokusunun fazlalığı değil, erken ölüm riskinin artması da dahil olmak üzere hastalıktan kaynaklanan metabolik bozukluklar ve komplikasyonlardır. Kalori kısıtlı diyet, fiziksel aktive, yaşam tarzı değişikliklerinin uzun vadede istenen kilo kaybının %10 'una kadar sonuç verdiğini gösteren veriler mevcuttur(Krekora Wollny ve Suliga, 2017). Farmakolojik tedaviler, diyet ve fiziksel aktivite, yaşam tarzı değişkliği ile kilo veremeyen bireylerde obezite cerrahisi bir alternatif olarak günümüzde karşımıza çıkmaktadır. Bariatrik cerrahi obezite için en etkili tedavi yöntemidir ve cerrahi uygunluk kriterlerini karşılayan obez bireylerde tercih edilen bir tedavi olarak kabul edilmektedir (Głuszek ve ark., 2020). Bariatrik cerrahide uzmanların tercih ettiği ameliyat yöntemleri malabsorbtif besin emilimini engelleyen ve besin alımını kısıtlayan yöntemler olarak iki kategoride sınıflandırılır. Hem malabsorbtif hem de restriktif olan kombine yöntemler de vardır.

Polikistik over sendromu (PCOS) ' u olan obez kadınlar üzerinde yapılan bir prospektif çalışmada bariatrik cerrahi ve ilaç tedavisinin etkinliği kıyaslandı. Çalışma 18-40 yaşları arasında bel çevresi 85 cm'ye eşit veya 85 cm'den fazla olan ve vücut kitle indeksi 27,5 kg/m2'ye eşit veya 27,5 kg/m2' den fazla olan 90 kadın katıldı. İlaç grubundaki kadınlara ilk 6 ay metformin ve etinil-östradiol ve siproteron asetat içeren oral kontraseptif , ikinci 6 ay ise tek başına metformin uygulandı. Cerrahi gruptaki hastalara ise laparoskopik tüp mide ameliyatı uygulandı. Son durumda remisyon oranları ilaç grubunda %15 cerrahi grupta ise %78 ' idi (Hu ve ark.,2022). Yine bariatrik cerrahinin getirdiği kilo kaybının birçok obezite ilişkili hastalıkların remisyonunu artırdığı bilinmektedir. Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği (ASMBS) ve Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluk Cerrahisi ' nin 2022 yılında yayınladığı yeni kılavuza göre vücut kitle indeksi 35 kg/m2' ye eşit ya da büyük olan herkes eşlik eden metabolik hastalığı olmamasına bakılmaksızın cerrahi endikasyonu varsa ameliyat olabilir. Metabolik hastalığı olan ve vücut kitle indeksi 30-34.9 kg/m2 olan bireylerde bariatrik cerrahi düşünülebilir(Eisenberg, 2023). Ancak obezite cerrahisi diğer kilo yönetim biçimlerine göre yüksek oranda vitamin, mineral ve eser element eksiklikleri ile doğrudan bağlantılıdır, bu da hastaları anemi, osteoporoz ve kardiyomiyopatiye karşı duyarlı hale getirir. Besin emilim kapasitesinin azalması, diyet değişiklikleri, diyet kısıtlaması ve değişen gastrointestinal sistem morfolojisi, post-bariatrik cerrahi prosedürlerinde gözlemlenen beslenme eksikliğinin bazı nedenleridir. Hastalarda ameliyat sonrası dönemde görülen mikro ve makro besin eksikliği, beslenme parametrelerinin sürekli izlenmesini gerektirir(Amin ve

ark., 2023). Günümüzdeki kanıtlar bariatrik cerrahinin şiddetli obezitede ve obeziteyle ilişkili komorbiditelerin iyileştirilmesinde klinik açıdan en etkili tedavi olduğunu göstermektedir çünkü yaşam tarzı müdahalelerinin uyumunun zayıf olduğu gözlenmiştir. Obezite cerrahisinin majör olumsuz kardiyovasküler hastalıklarda da azalma ile ilişkili olduğuna dair gözlemsel çalışmalardan kanıtlar da bulunmaktadır(Noria ve ark., 2023). Bariatrik cerrahi diğer kilo verme yöntemlerine göre oldukça etkili olsa da 1-2 yıl içinde aşırı vücut ağırlığının %40 ila 60' ı kadar kilo kaybına ulaşılamaması olarak tanımlanan idealin aktında kilo verme bariatrik cerrahiyi takiben hastaların %11 ila % 22 ' sinde meydana gelir (Melton ve ark., 2008). Ayrıca ameliyattan sonra başlangıçta beklenen kilo kaybının sağlanması ancak tekrar kilo alınması olarak tanımlanan yeniden kilo alma , bariatrik popülasyonda oldukça yüksek bir prevelansa sahiptir (Ortega E ve ark., 2012) .

1406 RYGB hastasını kapsayan büyük bir prospektif çalışmada , en düşük ağırlığın (ameliyat sonrası görülen en düşük ağırlığın yüzdesi olarak yeniden kilo alma oranı , en düşük ağırlığa ulaşıldıktan 1 yıl sonra %5,7 olup 2 yıl sonra bu oran %10,1 ' e çıkmıştır. 3 yıl sonra %12,9 4 yıl sonra %14.2 ve 5 yıl sonra %15 olarak hesaplanmıştır. Bu da kilo alımındaki en büyük değişikliğin 2 yıl sonra meydana geldiğini ancak artışın ameliyattan sonra 5 yıla kadar devam ettiğini göstermektedir. Kilo alımı TD2 , hipertansiyon ve dislipidemi gibi obezite ilişkili hastalıkların tekrarlanamasına yol açar, sağlık bakım maliyetlerini artırır , yaşam kalitesi ve duygusal sağlık üzerinde olumsuz etkileri vardır((Jirapinyo ve ark., 2017). Yapılan çalışamlar ameliyat sonrası yaşam tarzı değişikliği ve farmakoterapinin kombine uygulanmasının geri kilo alım oranını azaltıcı özelliğini göstermiştir. Bu nedenle obezite cerrahisi sonrası kilo alımının yönetimi için yaşam tarzı değişikliği ile birlikte uygun maliyetli farmakoterapinin etkiniliğine ihtiyaç vardır(Noria ve ark., 2023).



Şekil 6. Obezite cerrahisinde en çok kullanılan iki yöntem ve endikasyonu (BioRender kullanırak yapılmıştır.)

4.4.6. Obezitenin tedavisinde doğal ürünler

Yeni ilaçların ve hastalıkların tedavileri için kaynak olarak kullanılan doğal ürünler ve bunların etken maddeleri son yıllarda ilgi çekmektedir. Otlar ve baharatlar genellikle güvenli kabul edilir ve çeşitli insan hastalıklarına karşı etkili oldukları kanıtlanmıştır. Obeziteyi yönetmede farmakolojik potansiyele sahip maddelerin araştırılması ve bitkilerin de bu maddeler için önemli bir kaynak olması uzun bir geçmişe sahiptir (Mopuri ve ark ., 2017 ; Karri s ve ark., 2019).

Literatürde bitkilerin ve bitkilerin kısımlarının olası etkilerinin incelendiği çalışmalar yapılmıştır ve bitkilerin yapısında çok sayıda bulunan fitokimyasalların doğal obezite karşıtı etkiyi sağladığı düşünülmektedir (Karri ve ark., 2019).

Farklı mekanizmalar ile anti obezite etkilere sahip bitkilere Zerdeçal Longa olarak bilinen bitki Kurkumin adı verilen kimyasal bileşeni ile Hepatik açil-CoA oksidaz aktitesini artırarak lipit seviyelerini düşürebilmesi örnek verilebilir(Asai ve ark., 2001). *Ada çayı officinalis* ' in yaprakları karnosik asit ve karnosol içeriği ile yüksek trigliserit düzeylerini azaltması, kilo artışını azaltması da örnek olarak verilebilir. (Ninomiya ve ark., 2004)

4.5. Obezite İlişkili çalışmamızda İncelediğimiz Proteinler

4.5.1. FTO

Son yıllarda giderek büyüyen bir salgın haline gelen obezite , obezite ile ilişkisi olan hastalıkların da görülme sıklığının artmasına katkıda bulundu. Yağ kütlesi ve obezite ile ilişkilendirilen FTO geni keşfedilen ilk gendir ve son yıllarda yapılan çalışmalar FTO geninin birçok hastalığın mekanizmasında önemli rol oynadığını öne sürmüştür(Onalan ve ark,2022).

Obezitenin kalıtsl bir hastalık olduğunu kabul eden ve polikistik over sendromu , tip 2 diyabet ve kanser de dahil olmak üzere birçok hastalığı sebep olmasında olası moleküler metabolizmaların sorumlu olduğu bilimsel literatürde yer almaktadır (Yin D ve ark., 2023).

Genom çapında yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlar FTO genindeki genetik varyantların yalnızca insan yağlanması değil aynı zamanda kanserle de ilişkili olabileceğini göstermektedir ve hayvan ve hücresel modellerden elde edilen veriler ayrıca FTO enzimatik aktivitesindeki bozulmanın, enerji metabolizmasıyla ilgili genleri düzensizleştirerek farelerde enerji ve yağ dokusu homeostazisinin bozulmasına neden olduğunu göstermektedir(Zhao ve ark., 2014).

Nature Genetics' te yayınlanan bir çalışmada 16q12.2 kromozomundaki FTO (Fat mass and obesity associated) geninin ilk intronunda , hem yetişkinlerde hem de Avrupa kökenli

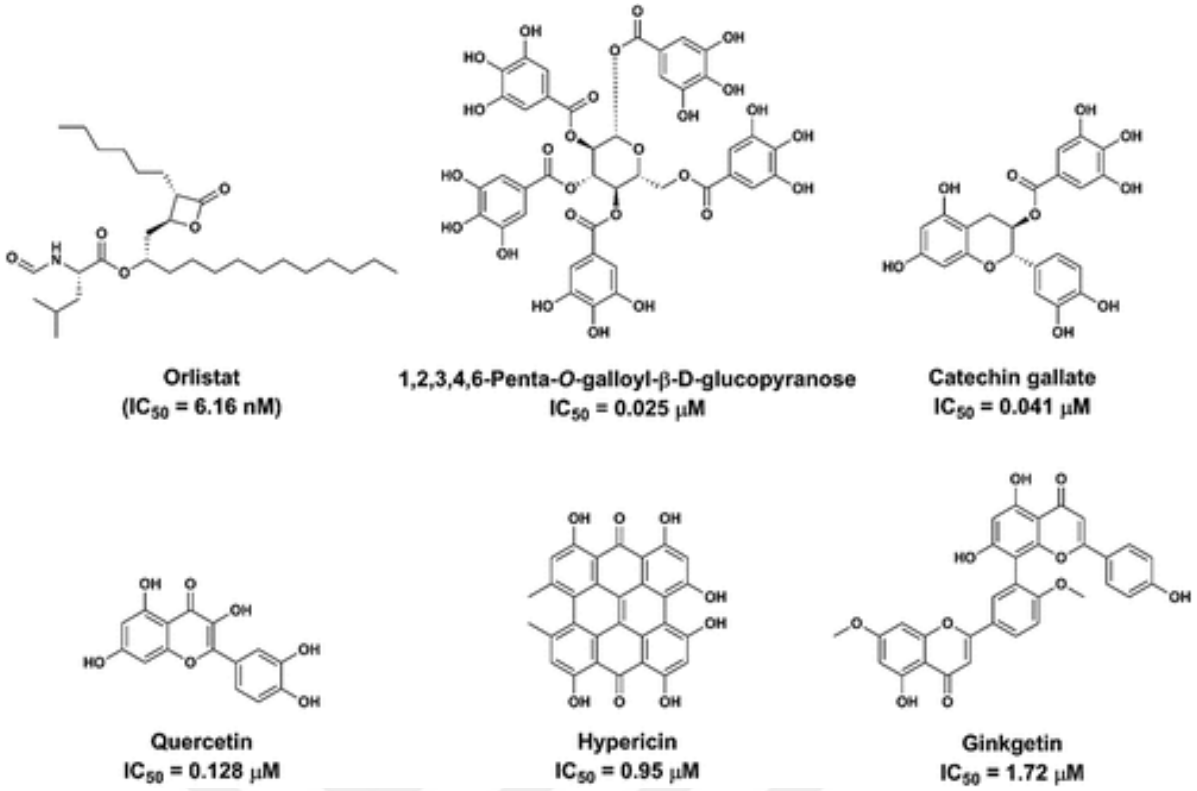
çocuklarda erken başlangıçlı ve şiddetli obezite ile tutarlı bir şekilde güçlü bir ilişkisi olan bir dizi insan genomlarındaki yaygın genetik varyasyonlar olan ve insanlarda karmaşık özelliklerin ve hastalıkların moleküler duyarlılığı için belirteç görevi gören SNPs (tek nükleotid polimorfizmleri) belirlenmiştir. Bu çalışmada etkilenen 2900 kişide ve 5100 kontrolde % 22 oranında atfedilebilir bir risk oranı hesaplanmıştır ve bu da FTO'nun insan obezitesine katkıda bulunduğu ve dolayısıyla daha sonraki fonksiyonel analizler için bir hedef olabileceği sunucuna varılmasını sağlamıştır(Vaillant ve ark., 2007).

4.5.2. Pankreatik lipaz

Günümüzde obezitenin farmoterapisinde de lipit alınımının bloke edilmesinin vücut ağırlığını azaltmak için en uygun stratejilerden biri olduğu doğrulandığı için pankreatik lipaz (PL) inhibitörleri gastrointestinal sistemdeki lipit emilimini ve sindirimini bloke etmesi yönüyle kullanılmaktadır(Kang Jg ve ark., 2012). Obezitenin farmokolojik tedavilerinden majör bileşeni olan orlistat trigliseritlerin sindirimi için gerekli bir enzim olan pankreatik lipazı inhibe ederek obezi kişilerde kilo kaybını destekleyen farmakolojik bir ajandır ve üç günlük 120 mg dozunda yağ emilimi %30 azaltarak hem kilo kaybında hem de kilonun korunmasında etkilidir (Kang Jg ve ark., 2012).

Trigliseritlerin sindiriminden sorumlu pankreatik lipazın inhibisyonu da doğal kaynakların terapötik ve anti- obezite etkisinin olası mekanizması olarak açıklanabilir. Örneğin *Alpinia Officinarum* bitkisisinin yapısından izole edilen 3- metiletergalanginin pankreatik lipaz inhibisyon etkisi gözlenmiştir(Shin ve ark., 2003). Yine *Gardenia jasminoides Ellis ve Crocus sativus* bitkilerinin çiçek kısmının pankreatik lipazı inhibe ederek diyetten yağ ve kolesterol emilimini azaltması anti-obezite etkisinin altında yatan mekanizmayı ifade etmektedir(Sheng, L ve ark., 2006) .

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek düzeyde biyoaktif saponinler içerdiği bilinen Panax Ginseng' in izole edilmesiyle elde edilen saponinlerin diyet yağının emilimi üzerindeki önleyici etkileri incelenmiş, farelerde yüksek yağlı bir diyet sonrası beklenen vücut ağırlığı ve trigliserit artışını baskıladığı gözlemlenmiştir.Daha sonra Ginsengtem elde edilen saponinlerin lipid metabolizmasını engelleme şekli, pankreas lipazın in vitro inhibisyonu ile değerlendirilmiş, Ginseng saponin 500 μg/mL'lik görünür $IC50_{50}$ değeriyle pankreas lipazını inhibe etmiş olmasından çıkarılacak sonuç ile bu çalışma ginseng saponinlerinin bu metabolik etkilerine pankreas lipaz inhbisyonu ile aracılık ettiği sonucuna varmıştır (Karu ve ark., 2007).



Şekil 7. Bilinen 6 adet insan pankreas lipaz inhibitörleri ve $IC50_{50}$ değerleri (Xu-Dong Hou ve ark., 2022) (Makaleden alınarak eklenmiştir.)

4.5.3. PPAR-γ

PPAR'lar nükleer reseptörlerin üyeleridir ve üç alt tipi vardır: alfa, delta ve gama. PPAR-γ esas olarak yağ dokusunda (beyaz ve kahverengi) ve ayrıca karaciğer, kolon ve kas dokusunda eksprese edilir. PPAR-γ, glikoz ve lipit metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu düzenleyen birçok agonistin önemli bir hedef reseptörüdür(Amir ve ark., 2021).Peroksizom proliferatörüyle aktifleştirilen reseptörler (PPAR'lar), lipit metabolizmasının, hepatik peroksizomal enzim ekspresyonunun, insülin duyarlılığının ve glukoz homeostazisinin düzenlenmesinde önemli bir role sahip olan nükleer reseptör süper ailesinin üyeleridir ve PPAR- gamma peroksizom proliferatörüyle aktifleştirilen reseptör gama (PPARγ), çeşitli doğal ve sentetik ligandlarla aktivasyon üzerine adipositlerin büyümesi ve farklılaşmasından sorumlu genlerin transkripsiyonunu uyaran nükleer bir reseptördür (Celi ve Shuldiner , 2002).

PPARy'yi kodlayan genin nadir inaktive edici mutasyonları insülin direnci, tip 2 diyabet ve hipertansiyon ile ilişkilidir; nadir görülen bir fonksiyon kazanımı mutasyonu ise aşırı obeziteye neden olur. Yağ dokusuna özgü 2 izoformunun yaygın bir polimorfizmi (Pro12Ala), artan insülin duyarlılığı ve tip 2 diyabet gelişme riskinin azalmasıyla ilişkilidir. Bu bulgular, PPARy'nin yağ hücresi biyolojisinde ve obezite, diyabet ve insülin direncinin

patofizyolojisinde merkezi bir rol oynadığını göstermektedir(Kersten ve ark., 2000).

PPAR-y'nin en iyi bilinen agonistleri, doğal ligandlar olarak çoklu doymamış yağ asitleri ve sentetik ligandlar olarak tiazolidinedion (glitazonlar), fargilitazar, izoksazolidindion JTT-501, GW1929 ve GW7845'tir(Amir ve ark., 2021).

PPAR-gama agonistlerinin, PPAR-gamayı aktive etmesi ve ardından otofaji sürecinde yer alan ilgili genlerin transkripsiyonunu sağlaması, gelecekteki çalışmalarda obezite ile ilişkili sağlık sorunlarının tedavisinde yeni terapötik yaklaşım olarak değerlendirilebilir (Amir ve ark., 2021).

4.5.4. GLP-1

GLP-1, bağırsak yoluyla salgılanan bir gastrointestinal peptit olup, 30- ya da 31- amino asit uzunluğundadır. Bu hormon, fizyolojik koşullarda insülin salınımını arttırırken glukagon konsantrasyonunu azaltarak etki gösterir ve 1983 yılında progukagon işleminin bir bölünme ürünü olduğu ve bağırsak epitelyal endokrin hücreleri tarafından salgılandığı bulunmuştur (Nauck MA 1998). GLP-1, standart glikoz toleransı için gereklidir ve adacık β hücreleri ile mide, ince bağırsak, mukoza, kalp ve diğer hücre tiplerinde ifade edilen, G-protein-bağlı glukagon reseptör ailesine ait olan spesifik GLP-1R'ler aracılığıyla işlev görür. GLP-1R agonistleri entero-insular ekseni temel alan bir ilaç grubudur(D'Alessio D, 2016; Drucker,2018).

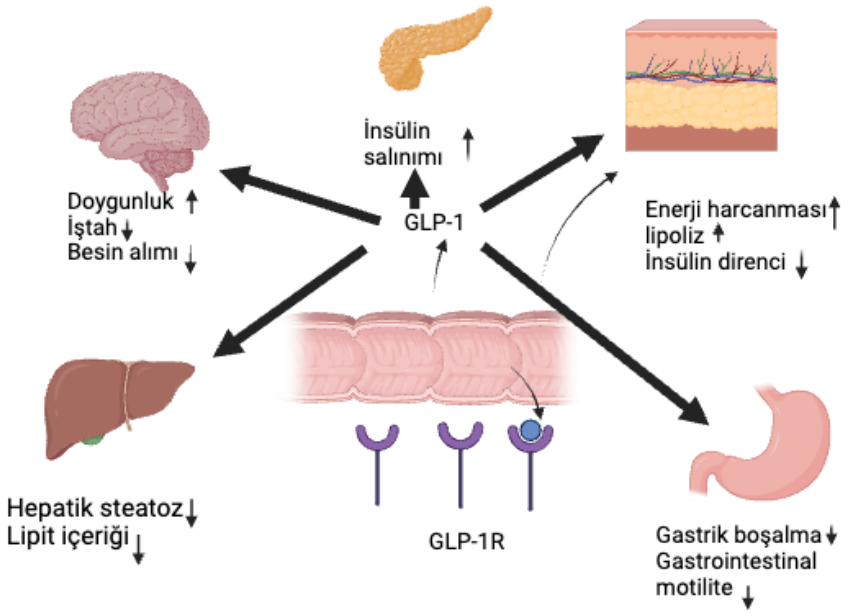
Obez kişilerde GLP-1 salgısındaki azalmanın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ranganath ve arkadaşları obez kişilerde GLP-1 azalmasının, plazma esterleşmemiş yağ asitlerinin artmasıyla ilişkili olabileceğine inanmaktadır. Basit obezite hastalarında yapılan iki klinik çalışma, yüksek açlık ve yemek sonrası NEFA (serbest yağ asitleri) seviyelerinin, GLP-1'in insülini arttırıcı etkisi ve doygunluk faktörü olarak öne sürülen rolü nedeniyle beslenmeye bağlı salgıyı engelleyebileceğini bulmuştur(Vrang ve ark 2010).

GLP-1, postprandial (yemek sonrası) gastrik boşalmayı engelleyebilir, mide asit salgısını azaltabilir, vagus sinirini inhibe ederek mide ve duodenal peristaltizmi engelleyebilir ve pilor basıncını artırarak iştahı azaltarak vücut ağırlığında azalma ve "ileal frenleme" etkisi olarak adlandırılan bir etkiye katılabilir(Beiroa ve ark., 2014).

GLP-1R agonistleri, kan şekerini düşürmenin ve ağırlığı azaltmanın yanı sıra kan basıncını düşürebilir, kan lipid bozukluğunu iyileştirebilir ve karaciğer yağlanmasını azaltabilir(Wang ve ark, 2021).

Merkezi sinir sisteminde, proglukagon ve proglukagon türetilmiş peptitler (GLP-1, glukagon benzeri peptit-2, GLP-2 ve oksintomodulin, OXM), sadece nükleus tractus solitarius içinde küçük bir grup nöronda bulunur. Bu peptitler, "visseral duyusal" beyin sapı ve hipotalamik çekirdek arasında enerji homeostazına katılmak için bağlantı kuran sinirsel bir yol oluşturur. Fareler üzerinde yapılan deneyler, GLP-1, GLP-2 ve OXM'in intraventriküler (beyin ventrikülleri içine) uygulanmasının önemli ölçüde yiyecek alımını azaltabildiğini göstermiştir (Larsen ve ark., 2003 ; Baggio ve ark., 2004).

Beiroa ve arkadaşları farelere GLP-1 analogu olan liraglutid (LIR) enjekte etti. LIR, besin alımından bağımsız olarak kahverengi yağ dokusunun termogenezini ve yağ hücrelerinin kahverengileşmesini uyardı, bu durum kahverengi yağ hücrelerinde triasilgliserol türetilmiş yağ asitlerinin ve glukozun termogenez ve kullanımını artırabilir ve merkezi GLP-1R agonistlerinin sinyal yolunu kullanarak, AMP-aktive protein kinazı veya sirtuin-1 (SIRT1) olarak da bilinen NAD bağımlı deasetilaz SIRT1 aracılığıyla lipid içeriğini azaltabilir(Baggio ve ark.,2004).



Şekil 8. GLP-1 in neden olduğu olası kilo kaybı mekanizmaları (GLP-1R: Glukagon benzeri peptit-1 reseptörü) (Wang ve ark., 2023)

4.6. Rumex L. Pulcher Türü ve Özellikleri

Ülkemizde 36 türü bulunan Rumex cinsi . Polygonaceae familyasında yer alır ve bu türlerden biri olan L Pulcher halk arasında tirşo ve ekşilik olarak bilinmektedir(Bizim Bitkiler, 2023). Bu türün yaprakları ülkemizde folklorik tıpta antidiyabetik olarak kullanılmaktadır. *Rumex* türlerinin antrakinonlar, naftalenler, flavonoitler, stilbenoitler, triterpenler, karotenoitler ve fenolik asitler bakımından zengin olduğu önceden rapor edilmiştir. Ayrıca bu türlerden elde edilen ekstrelerin ve bunlardan izole edilen bileşiklerin, *in vitro* ve *in vivo* olarak anti-inflamatuar, antioksidan, antitümör, antibakteriyel, antiviral ve antifungal özellikler dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir (Vassas, 2015). Literatürde bitkiye ait yapılmış çalışma bulunmamaktadır bu durum çalışmamızın özgünlüğünü yansıtmaktadır.



Şekil 9. Rumex. L Pulcher Bitkisi Görüntüsü (Boyalı, 2023)

Biz bu çalışamızda literatür taraması yaparak bitkinin yapraklarında bulunan majör bileşikleri belirledik. R. Pulcher L. türünün yaprak ekstresinin naftalen ve antrakinon profili ve miktarının incelendiği bir çalışmada bitkinin yaprak ekstresinde en çok bulunan üç bileşen çoktan aza Frangulin A, Frangulin B ve Emodin olarak analiz edilmiştir(Boyalı,2023).

4.7. İn Vitro çalışmalar

In Vitro çalışmalar bir organizma dışında , genellikle laboratuvar ortamında gerçekleştirilen deneyler olarak tanımlanabilir ve bu çalışmalar genellikle hücre, doku veya mikroorganizmaların fizyolojik , biyokimyasal veya farmakolojik özelliklerini incelemek için kullanılan in vitro çalışmaların kullanım alanlarına ilaç geliştirme , temel bilim araştırmaları , toksikoloji araştırmaları, genetik ve biyoteknoloji araştırmaları örnek olarak verilebilir (Büyüktuncel ve E., 2013).

Gıdalardaki antioksidanlar karmaşık bir yapıya sahiptir ve bu bileşiklerin ayrılması zordur bu

nedenle antioksidan kapasiteyi laboratuvar ortamında ölçmeyi amaç edinmiş birçok yöntem vardır (Büyüktuncel ve E., 2013). Tek elektron trasnferi reaksiyonlarına dayanan yöntemlerden DPPH, ABTS, FRAP, CUPRAC bunlara örnek olarak verilebilir. Hidrojen Atomu Transferi Reaksiyonuna Dayanan Yöntemlere ise ORAC,TRAP,Krosin Ağartma yöntemi örnek verilebilir (Öztan ve T., 2006). Antioksidan aktivitenin belirlenmesi için en çok kabul edilen ve yaygın olarak kullanılan tahliller Folin-Ciocalteu, FRAP (ferrik indirgeyici antioksidan gücü), ABTS/TEAC (2,2′-azinobis (3-etilbenzotiazolin 6-sülfonat radikal süpürme aktivitesi/Trolox eşdeğeri antioksidan kapasitesi), DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikal süpürme aktivitesi) ve ORAC (oksijen radikal absorbans kapasitesi)'tır (Öztan ve T., 2006).

ORAC yöntemi, oksidasyon sürecinde oluşan peroksil radikallerinin antioksidanlar tarafından nasıl engellendiğini ölçer, bu yöntem klasik radikal zincir kırma reaksiyonlarına dayanır, burada antioksidanlar hidrojen atomunu radikale transfer ederek etki gösterir. (Öztan ve T., 2006).

TRAP (Total Radical-trapping Antioxidant Parameter) yöntemi, antioksidan maddenin peroksil radikalleriyle prob maddesi arasındaki reaksiyonu engellemesine dayanır, bu reaksiyon gözlemlenerek, bileşenin antioksidan aktivitesi belirlenir (Öztan ve T., 2006). Oksijen kaynağı olarak çeşitli yöntemler kullanılabilirken, reaksiyon prob maddesi olarak genellikle R-phycoerythrin floresansı kullanılır (Öztan ve T., 2006).

TOCS (Total Oxygen Scavenging Capacity) yöntemi, hidroksil-peroksil ve peroksinitril radikallerine karşı antioksidan reaksiyonunun absorbans ölçümüne dayanır ve Antioksidan kapasitesi, keto-&-methiobütrik asit substratının okside olarak oluşturduğu etilenin, antioksidan madde tarafından inhibe edilmesi ile ölçülür,bu yöntemde, kontrol reaksiyonuna karşı antioksidan maddenin etilen oluşumunu inhibe etmesi gözlemlenir (Büyüktuncel ve E., 2013).

FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) yönteminde, antioksidanlar varlığında Fe (III) tripiridiltriazin (TPTZ) kompleksi renkli Fe (II) şelatına indirgenir ve bu indirgeme reaksiyonu, antioksidan kapasitesini ölçmek için kullanılır. (Büyüktuncel ve E., 2013).

TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) veya ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)) yöntemlerinde, ABTS radikali ($ABTS^{\cdot}+$) peroksil veya diğer oksidanlar tarafından oksitlenir ve oldukça belirgin bir rengi olan $ABTS^{\cdot}+$ radikal katyonu oluşur, antioksidan kapasitesi, test edilen bileşenin $ABTS^{\cdot}+$ radikal katyonu ile reaksiyona girerek renk şiddetindeki azalma ile belirlenir, bu azalma antioksidanların radikal oksidanları nötralize etme kabiliyetini yansıtır (Öztan ve T., 2006).

DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) yönteminde, kararlı ve sentetik bir radikal olan DPPH kullanılır ve bu radikal antioksidanın serbest radikali yakalama yeteneğini ölçmek için kullanılır (Öztan ve T, 2006). Antioksidan aktivitesi, test edilen bileşenin DPPH radikalini nötralize etme kabiliyeti ile belirlenir ve daha düşük bir absorbans veya renk yoğunluğu, antioksidanın daha yüksek bir kapasiteye sahip olduğunu gösterir (Öztan ve T., 2006).

4.8. In Siliko Çalışmalar

Geleneksel ilaç keşfi ve geliştirilmesi, hedef tanımlama ve doğrulama, öncü bileşik keşfi ve optimizasyonu ile klinik öncesi ve klinik deneyleri içeren riskli, zaman alıcı süreçlerdir ve son yıllarda yeni bir ilacı pazara sürmenin maliyeti yaklaşık olarak 1,8 milyar dolara ulaşmıştır, ilaç olmaya aday içeriklerin yıpranma oranı %96 kadar yüksek bir değerdedir. Yüksek yıpranmanın sebepleri zayıf ilaç etkinliği yetersiz emilim, ilaç metabolizması, atılımı ve toksititedir. İlaçların yan etkileri ve toksititileri ve ilaç güvenliği tipik olarak in vivo ve in vitro teknikler kullanılarak belirlenir ancak bu yaklaşımların çok fazla emek gerektirdiği çok maliyetli olduğu bilinmektedir(Segall ve ark., 2014).

Son zamanlarda bilgisayar destekli ilaç keşfi yaklaşımları geleneksel deneysel yaklaşımların karşılaştığı ölçek , zaman, maliyet sorunlarının azaltılmasına yardımcı olabilmesi yönüyle oldukça ilgi çekmektedir, bilgisayar destekli ilaç keşfi geleneksel yöntemleri hızlandırabilir ve optimize edebilir aynı zamanda büyük kimyasal veri tabanlarının hızlı bir şekilde taranmasını sağlar(Shaker ., 2021).

Aday bileşiklerin optimizasyonunu geleneksele oranla daha fazla sağlaması yönüyle hedefe uygunluğunu ve toksisitesini iyileştirme şansını artıran bilgisayar destekli ilaç keşfi bu süreçlerin başarısını artırmaktadır. Bu güne kadar bilgisayar destekli ilaç keşfi yöntemi insan immun yetmezliğine sebep olan HIV-1' i inhibe eden ilaçlar (atazanavir) , kanser ilaçları , antibiyotikler dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar için yeni ilaç bileşiklerini pazara sunmak için başarıyla kullanılmıştır(Shaker ., 2021).

CADD (bilgisayar destekli ilaç keşfi) yaklaşımları geliştirilmiş ve makine öğrenimi teknikleri ile entegre edilmiştir,yapı temelli ilaç keşfi (SBDD) e ligand temelli ilaç keşfi (LBDD) CADD içinde izlenen iki farklı yaklaşımdır ve uygun bir CADD yaklaşımının seçimi, hedef proteinin yapısal bilgisinin bulunabilirliğine dayanır (Katsila ve ark.,2016).

SBDD yaklaşımını kullanabilmek için hedef proteini yapısına ilişkin bilgi gereklidir ki genellikle bu bilgi, nükleer manyetik rezonans veya X-ışını kristalografisi gibi deneysel yöntemlerle elde edilir (Giri ve ark., 2015) . Her iki yaklaşımda mevcut olmadığında in siliko tahmin. Yöntemleri hedef proteinin 3D yapısını tahmin etmek için kullanılabilir ve yapı elde

edildiğinde yapı temelli sanal tarama ve moleküler çaprazlama mümkün olabilir (Katsila ve ark., 2016).

Hızla ilerleyen CADD ve teknikler ile yöntemler aktif olarak geliştiriliyor. Son birkaç yılda biyolojik büyük veri ve makine öğrenimi yaklaşımlarının entegrasyonu, in siliko ilaç keşfinin doğruluğunu ve verimliliğini artırmak için yeni imkanlar sunmuştur (Shaker ., 2021).

4.9. Kullanılan Veri Bankaları ve Yazılımlar

4.9.1. PuChem

ABD'deki bir enstitü olan Ulusal Tıp Kütüphanesi'nin (NLM) Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi'nde Ulusal Sağlık Enstitüleri'ne bağlı her ay milyonlarca kullanıcısı olan halka açık bir kimyasal veritabanıdır ve kimyasal sağlık ve güvenlik görevlileri, patent temsilcileri, eğitimciler ve öğrenciler dahil olmak üzere çok çeşitli kitlelere hizmet veren popüler bir kaynaktır aynı zamanda PuChem verileri birçok yapay zeka öğreniminde yaygın olarak kullanılmaktadır(Kim ve ark., 2021).

Yüzlerce veri kaynağından (6 Eylül 2022 itibariyle 872 kaynak) kimyasal bilgi toplayan PubChem'de bulunan kimyasalların çoğu küçük moleküllerdir, ancak PubChem ayrıca siRNA, miRNA, lipidler, karbonhidratlar ve kimyasal olarak modifiye edilmiş biyopolimerler gibi başka kimyasal varlıklar içerir ve bu veriler u veriler, Madde, Biyotahlil, Bileşik, Protein, Gen, Yol, Hücre Hattı, Taksonomi ve Patent dahil olmak üzere çoklu veri koleksiyonlarında düzenlenmiştir (Maki ve ark., 2022).

Google Patent verilerinin eklenmesi, şu anda 37 milyon kimyasal yapı ile bunlardan bahseden 25 milyon patent belgesi arasında 767 milyon bağlantı içeren PubChem'in patent veri koleksiyonunu önemli ölçüde genişletirken , ithal edilen veriler ayrıca patentler ile genler, proteinler ve taksonlar gibi diğer PubChem varlıkları arasındaki bağlantıları da içerdi(S. Kim ve ark., 2023).

Veriler, Dünya Fikri Mülkiyet Örgütü (WIPO) ve Avrupa Patent Ofisi (EPO) gibi uluslararası patent ofislerinin yanı sıra ABD Patent ve Ticari Marka Ofisi (USPTO), Japonya Patent Ofisi (JPO) ve Kore Fikri Mülkiyet Ofisi (KIPO) dahil olmak üzere birçok ulusal patent ofisinden gelen patent başvuruları ve hibelerini kapsar(S. Kim ve ark., 2023).

4.9.2. The Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank

Yapısal Biyoinformatik Protein Veri Bankası (RCSB PDB) için Araştırma İşbirliği, biyomoleküllerin deneysel olarak belirlenmiş üç boyutlu (3D) yapılarına açık erişim sağlar ve her yıl milyonlarca kullanıcı tarafından kullanılmaktadır. Tüm kullanıcılar, çeşitli arama

hizmetlerini (*örneğin*, tam metin, yapısal ve kimyasal özellik, kimyasal, dizi ve yapı benzerlik aramaları) kullanarak karmaşık sorgular çalıştırırlar ve makromolekülleri 3D olarak görselleştirirler, kullanımında sınırlama olmaksızın ücretsiz bir şekilde yapı bilgilerine erişirler (Bittrich ve ark., 2023).

PDB arşivi, her yerleşim kıtasında çalışan araştırmacılar tarafından 50 yılı aşkın protein yapısı belirleme çabalarından ~200.000 deneysel olarak belirlenmiş yapıyı depolar. Bu etkileyici metriğe rağmen, aslında UniProt'ta temsil edilen >200 milyon protein dizisininçoğu için deneysel olarak belirlenmiş 3D yapı verisi yoktur(Uniprot,2021).

50 yıldan fazla bir süredir, bilim adamları protein yapılarını doğrudan amino asit dizilerinden tahmin etmek için protein dizisi ve yapı arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya çalıştılar ve John Jumper ve arkadaşları tarafından AlphaFold216'nın geliştirilmesiyle birkaç önemli keşif sonuçlandı(Jumper ve ark., 2021).

RCSB.org web portalı, yakın zamanda yeniden tasarlanmış, son derece esnek, genişletilebilir bir arama ve veri teslim mimarisi tarafından desteklenmektedir (Y Rose ve ark., 2021).

Çeşitli uygulama programlama arayüzleri (API'ler) kapsamlı aramayı destekler (search.rcsb.org), veri teslimi (data.rcsb.org), ve dizi odaklı (1d-coordinates.rcsb.org) işlevler. Siber altyapı mimarisi, ~50 güvenilir harici veri kaynağından gelen ek açıklamaları ve diğer bilgileri entegre ederken, sürekli artan sayıda tevdik edilen PDB yapısını barındıracak şekilde tasarlanmıştır (Bittrich ve ark., 2023).

4.9.3. UCSF Chimera 1.14

Son birkaç yıl, kriyojenik elektron mikroskobu (kriyo-EM) yöntemlerinde ve buna bağlı olarak, ortaya çıkan atomik yapıların sayısında ve karmaşıklığında ve ayrıca ulaşılabilir çözünürlük seviyesinde büyük ilerlemeler görüldü ve bu ilerleme sadece yeni görüntüleme teknolojilerine değil, aynı zamanda bu tür büyük ve karmaşık verilerin depolanması, işlenmesi ve analizi için gelişmiş yeteneklere de atfedilebilir(Callaway, 2020; Chiu ve ark., 2021).Kriyo-elektron tomografisi (kriyo-ET), makromoleküler montajlardan organellere, bütün hücrelere ve çok hücreli yapılara kadar çok sayıda yapısal organizasyon düzeyini incelemek için giderek daha güçlü bir teknik haline gelmiştir (Hong ve ark., 2023). Kriyoelektron verilerini çapraz bağlama, yapı tahmini ve diğer tekniklerle birleştiren bütünleştirici yöntemler, benzeri görülmemiş ayrıntılarla biyolojik yapıların 3D modellerinin oluşturulmasını daha da sağlamıştır (Flacht ve ark., 2023) .

UCSF ChimeraX, moleküler yapıların ve ilgili verilerin (yoğunluk haritaları, diziler ve dizi hizalamaları vb.) ve ayrıca atomik seviyenin ötesindeki ölçeklerde (kriyo-ET, ışık mikroskopi ve tıbbi görüntüleme) hacimsel verilerin etkileşimli görselleştirme ve analizi için bir programdır. UCSF ChimeraX önceki yayınlarda geniş bir şekilde tanımlanmıştır (Pettersen ve ark., 2020).

ChimeraX ve selefi UCSF Chimera, kolay etkileşimli eşik ayarı, kırpma ve imarlamanın yanı sıra harita işleme, montaj ve segmentasyon için çok sayıda araç içerdikleri için cryo-EM topluluğu tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır.

4.9.4. AutoDock Vina 1.1.2

Yaklaşık yarım asırdan fazla bir süredir geleneksel bilgisayar destekli ilaç tasarımında moleküler docking (kenetlenme) önemli bir teorik hesaplama yöntemidir ve ilaç keşfi paradigmasını önemli ölçüde değiştrmiştir (Pinzi ve Rastelli, 2019).

Moleküler yerleştirme, moleküler arası etkileşimlerin yapı tabanlı bir simülasyon yöntemidir ve moleküler mekanik hesaplamalar yoluyla, reseptör ve ligand arasındaki optimal bağlanma modu ve bağlanma afinitesi, yerleştirme sonuçlarından elde edilebilir. Moleküler yerleştirmenin araştırma nesneleri protein ve küçük molekül, protein ve protein, nükleik asit ve küçük molekül vb. olabilir. Protein-küçük moleküllü sert reseptör kenetleme en yaygın kullanılanıdır, bu da protein yapısının sert kaldığı ve küçük moleküldeki bağların bir yerleştirme işlemi sırasında makul koşullar altında serbestçe dönebileceği anlamına gelir (Trott ve Olson, 2010).

Protein-küçük molekül sert reseptör kenetlemenin popülaritesi, yalnızca hesaplama sonuçlarının doğruluğu sağlarken hızlı bir şekilde elde edilebilmesi değil, aynı zamanda farmasötik potansiyele sahip isabetli bileşikleri bulmak için büyük bileşik kütüphanelerinin sanal taraması , olası toksik etkiler ve yan etkileri değerlendirmek için de kullanılır. Moleküler simülasyon ve kenetleme yöntemleri deney maliyetlerinden etkin bir şekilde tasarruf ederken ,ilaç keşfini ve tasarımını bilimsel olarak yönlendirebilir ve ilaç geliştirme sürecini pratik olarak hızlandırabilir (Che ve ark., 2023).

Bilgisayar teknolojisinin hızlı gelişimi sayesinde yerleştirme yazılımları son zamanlarda hızla çoğaldı ve Autodock Vina bu yazılımlar arasında en popüler olanlardandı ve 2010 yılında 1.1.2 sürümü piyasaya sürüldüğünde hesaplama hızı ve doğrulupunda nitel bir sıçrama yaptı ve Autodock 4 ile kıyaslandığında konformasyon arama algoritması Autodock4’ ten 60 kat daha hızlıydı (Trott ve Olson, 2009).

Mevcut bilgisayar performansına göre, Vina'nın tek yerleştirme süresi, reseptör ve ligandın yapısı, yerleştirme parametrelerinin seçimi ve gerçek bilgisayar donanım seviyesi ile belirlenen birkaç ila on saniye arasında değişmektedir bu milyonlarca molekül içeren büyük bileşik kitaplıklarının sanal olarak taranması gibi modern ilaç keşfi için hala çok yavaştır. Vina'yı farklı stratejiler kullanarak hızlandırmak için birçok bilimsel çaba sarf edilmiştir ve edilmektedir (Che ve ark., 2023).

4.9.5. Discovery Studio Visulizer

BIOVIA Discovery Studio, moleküler bağlanma sonuçlarını görselleştirmek ve analiz etmek için kullanılan bir yazılım aracıdır ve BIOVIA Discovery Studio, ligand-hedef kompleksinin bağlanma serbest enerjisini, bağlanma affinitesini ve diğer özelliklerini değerlendirmek için çeşitli analiz araçları sunar ve yazılım aynı zamanda kullanıcıların görüntülerin ve animasyonların görünümünü özelleştirmesine olanak tanıyan kullanıcı dostu bir arayüze sahiptir, bu da yüksek kaliteli yayınlar için kolayca figürler oluşturmayı sağlar (Baroroh ve ark., 2023).

Protein-ligand bağlanma kompleks yapılarının oluşturulması için Receptor-Ligand Etkileşimleri menüsünde '2D diyagramı göster' seçeneğine tıklanır ve bu Bu 2D görselleştirme, etkileşimleri 2 boyutlu bir formatta göstermeye olanak tanır ve ligandın meydana gelen etkileşimlerini görüntülemenizi sağlar. Genellikle 3D görselleştirme ile birlikte kullanılan bu araç, BIOVIA Discovery Studio (BDS) tarafından elde edilen bağlanma sonuçlarındaki moleküler etkileşimlerin kapsamlı bir analizine imkan tanır (Baroroh ve ark., 2023).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. İn Vitro Yöntem

İstanbul'un Maltepe ilçesi, Başıbüyük mahallesinden 25 Mayıs 2023 tarihinde Doç. Dr. Ali Şen ve Dr. Öğr. Üyesi İsmail Şenkardeş tarafından toplanan Rumex pulcheri bitkisinin toprak üstü bölümlerinin incelemesi tamamlanmıştır. Bitkinin teşhisi Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi İsmail Şenkardeş tarafından konulmuştur. Kurutulmuş bitkiye ait bazı örnekler Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda kayıt altına alınmıştır (MARE No: 23014).

Rumex pulcheri bitkisinin toprak üstü kısımları güneş ışığı görmeyen, havalandırma işlemi yapılan laboratuvar ortamında kurutulduktan sonra toz hali alması sağlanmış ve 11,45 g tartılarak 150 ml %96'lık etanol ile maserasyona bırakılmıştır. Örneğin süzülmesi her 96 saatte bir yapılmış ve bu işlemin tekrarı 4 defa tekrarlanmıştır. Elde edilen ekstrenin çözücüsü rotary evaporatörde (Rotapvapor® R-300) kuruluğa kadar uçurularak % 4,89 (g/g) verimle etanol ekstresinin eldesi sağlanmıştır. Elde edilen ekstrenin saklanması analiz aşamalarında +4°C' de sağlanmıştır.

5.2. Antioksidan Aktivite Yöntemi

5.2.1. DPPH radikalini süpürücü aktivite tayini

Ekstrenin antioksidan aktivitesine Zou ve arkadaşlarının metoduna göre bakılmıştır (Zou ve ark., 2011). Özetle, ekstrelerden 5 mg/mL konsantrasyonda dimetil sülfoksitte hazırlanan stok çözelti, dilüe edilerek farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmıştır. Hazırlanan her bir konsantrasyondaki çözeltinin 10 µl'si mikroplaka kuyucuklarına aktarıldı. Çözeltinin üzerine 190 µl 0,1 mM'lık DPPH çözeltisi ilave edildi. Karışımlar 30 dakika karanlık ortamda bekletildikten sonra absorbansları 517 nm'de kör olarak kullanılacak dimetil sülfoksite karşı ölçüldü. Standart olarak askorbik asit (0,25- 0,016 µg/mL) çözeltisi kullanıldı. Ekstrenin, serbest radikali süpürme yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

DPPH. radikali süpürme yüzdesi (%): (A kontrol - A örnek / A kontrol) x100

A kontrol : DPPH çözeltisi ve metanol içerir.

A örnek : DPPH çözeltisi ve örnek solüsyonlarını içerir.

DPPH radikalinin % 50'sini ortadan kaldıran ekstrenin inhibisyon konsantrasyonları (İK50) Graphpad Prism5 programı aracılığıyla ekstrelerin konsantrasyonlarına bağlı inhibisyon grafiği çizilerek hesaplanmıştır. Ölçümlerin tekrarı 3 defa yapılmıştır.

5.2.2. $ABTS^{\bullet+}$ radikal katyonunu süpürücü aktivite tayini

Ekstrenin total antioksidan kapasite tayininde kullanılan $ABTS^{\bullet+}$ radikal katyonunun üretimi için, 7 mM ABTS (2,2-azinobis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) diammonyum tuzu)), 2,45 mM potasyum persülfat ile karıştırılmış ve reaksiyonun oda sıcaklığında (23 °C), 16 saat boyunca karanlıkta tamamlanması beklenmiştir. ABTS•+ çözeltisi analitik saflıkta % 96' lık etanol çözücüsüyle 734 nm'de 0,700 ± 0,050 absorbans değeri için dilüe edilmiştir. Ekstreden 5 mg/mL konsantrasyonda dimetil sülfoksitte hazırlanan stok çözelti, gerektiği kadar dilüe edilerek çeşitli konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmıştır. Hazırlanan her bir konsantrasyondaki çözeltinin 10 µl'si mikroplaka kuyucuklarına aktarılmıştır. Üzerlerine 190 µl ABTS•+ solüsyonu eklenmiştir. Çözelti, 30 dakika oda sıcaklığında tutulduktan hemen sonra 734 nm'de ölçülmüştür. Standart olarak troloks kullanılmış ve sonuçlar $İK_{50}$ değeri olarak ifade edilmiştir (Zou ve ark., 2011)

5.3. Miktar Tayini Yöntemleri

5.3.1. Toplam fenolik bileşik miktar tayini (TFB)

Ekstrenin toplam fenol içeriği, Folin-Ciocalteau solüsyonu kullanılarak Gao ve ark.ları tarafından önerilen metoda göre mikroplağa uyarlanarak yapılmıştır (Gao ve ark., 2000; Yıldırım ve ark.'ları, 2019). Ekstreden 5 mg/mL konsantrasyonda dimetil sülfoksitte hazırlanan stok çözelti, gerektiği kadar dilüe edilerek çeşitli konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmıştır. Çeşitli konsantrasyondaki çözeltilerden 10 µL mikroplakalara alınmış ve ardından sırasıyla 20 µL Folin-Ciocalteau solüsyonu, 200 µL ultra saf su ve 100 µL % 15'lik Na_2SO_4 ilave edilmiştir. Çözeltiler 765 nm absorbansta diğer bileşenler sabit kalmak şartıyla, sadece ekstrenin yerine aynı miktarda DMSO konularak oluşturulan köre karşı okunmuştur. Standart eğri grafiği için, gallik asit kullanılarak (250 – 31,25 µg/mL) her bir konsantrasyona karşılık gelen absorbanslar ölçülmüştür. Ekstrenin toplam fenolik içerikleri, bu grafikten hesaplanarak sonuçlar mg GAE / g bitki ekstresi olarak ifade edilmiştir. Ekstrenin ölçümleri üç defa, standart eğri ölçümleri ise beş defa tekrarlanmıştır.

5.3.2. Toplam flavonoit madde miktar tayini (TFLM)

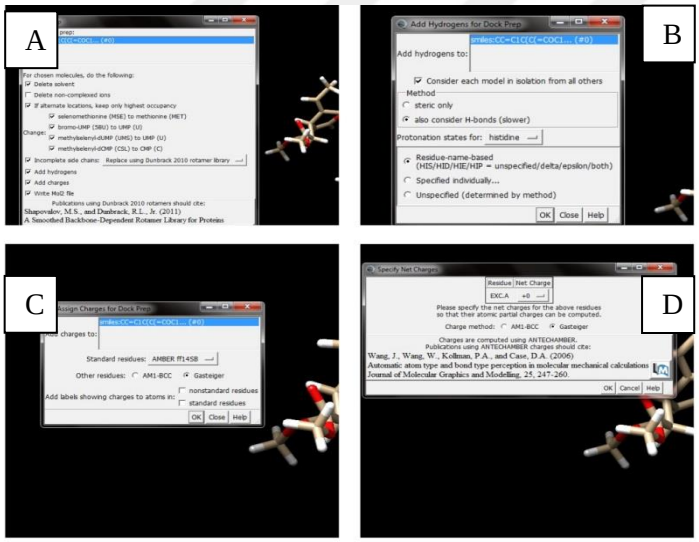
Ekstrenin toplam flavonoit içeriği Zhang ve arkadaşları tarafından önerilen metoda göre mikroplağa uyarlanarak yapılacaktır (Zhang ve ark.'ları, 2013; Yıldırım ve ark.'ları, 2019). Çeşitli konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerin herbirinden 25 µl mikroplakalara alındıktan sonra üzerine 125 µl ultra saf su ve 7,5 µl % 5 $NaNO_2$ ilave edilecektir. 6 dakika sonra çözeltinin üzerine 15 µl % 10 $AlCI_3.6H_2O$ eklenecektir. 5 dakika sonra 50 µL 1M NaOH eklenecek ve distile suyla 250 µl'ye tamamlanacaktır. Çözeltiler hemen 510 nm absorbansta

diğer bileşenler sabit kalmak şartıyla, sadece ekstrenin yerine aynı miktarda DMSO konularak oluşturulan köre karşı okunacaktır. Standart eğri grafiği için, kersetin kullanılarak (500 – 31,25 µg/mL) her bir konsantrasyona karşılık gelen absorbanslar ölçülmüştür. Ekstrenin toplam flavonoid içerikleri, bu grafikten hesaplanarak sonuçlar mg KE / g bitki ekstresi olarak ifade edilmiştir. Ekstrenin ölçümleri üç defa, standart eğri ölçümleri ise beş defa tekrarlanmıştır.

5.4 İn Siliko Yöntem

5.4.1. Ligand yapılarının hazırlanması

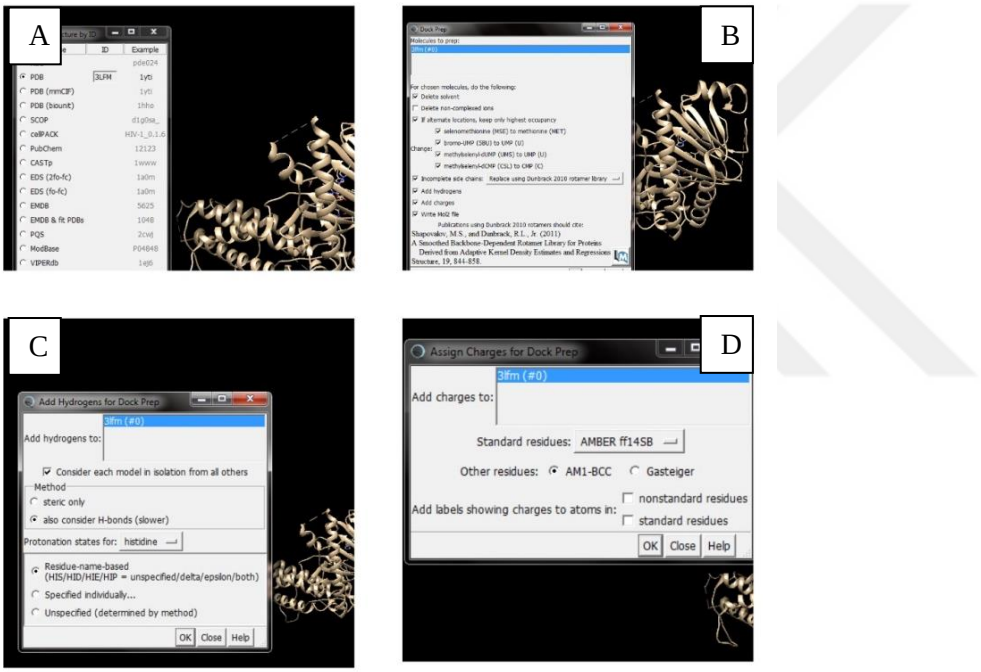
Belirlenen ligandların moleküler kenetleme çalışmasında kullanılabilmesi için mol2 formatında kaydedilmesi gerekmektedir. Bu amaçla öncelikle seçilen her bir biyoaktif molekülün için kanonik SMILES dizileri PubChem veri bankası üzerinden elde edilmiştir. Daha sonra UCSF Chimera programı üzerindeki "Build structure > SMILE string" yolağı takip edilerek molekülün 3 boyutlu yapısı hazırlanmıştır. 3 boyutlu yapı hazırlandıktan sonra "Dock Prep" yolağı üzerinden (Şekil 10) ilgili seçimler yapılarak molekül mol2 formatında kaydedilmiştir. Tüm hesaplamalar, Acer TravelMate P256-MG iş istasyonunda 2 dual core Intel Core i5-4210U sistem ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 10. UCSF Chimera programında ligand yapılarının hazırlanmasına genel bakış. (A) "Dock Prep" yolağında seçilen ligand molekülü üzerinde çözücü molekül yapısının silinmesi, hidrojen ve molüler yüklerin eklenmesi gibi ligandın moleküler kenetleme hesaplaması için uygun formata getirilmesi için gerekli olan değişikliklerin yapılmasını gösteren seçimsel arayüz görüntüsü. (B) Ligand üzerinde yapılacak değişiklikler için açılan alt başlıklardan moleküle hidrojen yapılarının eklenmesini gösteren seçimsel arayüz görüntüsü. (C) Ligand üzerine moleküler yüklerin eklenmesini gösteren arayüz görüntüsü. (D) Molekül üzerindeki kısmi net yüklerin hesaplanabilmesi için gerekli seçimlerin yapılması için açılan seçimsel arayüz görüntüsü.

5.4.2. Hedef protein yapısının hazırlanması

Reseptör yapısı olarak kullanılacak olan tüm proteinlere ait X-ray kristal yapısı RCSB PDB veri bankası üzerinden ".pdb" dosya formatında indirilmiştir (Şekil 10). UCSF Chimera programı kullanılarak kristal yapıya ek olarak dosyada kayıtlı olan iyon, ligand ve solvent yapıları dosyadan silinmiştir ve dosya kaydedilmiştir. Dosya AutoDock Tools program paketi ile açılarak "Edit > Hydrogen > Add" yolağı takip edilerek kristal yapının hidrojen atomlarının eklenmesi sağlanmıştır. Daha sonra "Edit > Hydrogen > Merge Non-Polar" yolağı takip edilerek non-polar yapıdaki hidrojenlerin birleştirilmesi sağlanmıştır. "Edit > Charges > Compute Gasteiger" yolağı takip edilerek elektrostatik etkileşimler için atomların elektronegativite hesaplaması gerçekleştirilmiştir. Dosya moleküler docking işlemi için ".pdbqt" formatında kaydedilmiştir.



Şekil 11. UCSF Chimera programında protein yapısının hazırlanmasına genel bakış. (A) PDB ID kullanılarak hedef proteinin üç boyutlu yapısının sisteme çağırılmasını içeren arayüz görseli. (B) "Dock Prep" yolağında seçilen hedef molekül üzerinde çözücü molekül yapısının silinmesi, hidrojen ve molüler yüklerin eklenmesi gibi ligandın moleküler kenetleme hesaplaması için uygun formata getirilmesi için gerekli olan değişikliklerin yapılmasını gösteren seçimsel arayüz görüntüsü. (C) Hedef protein üzerinde yapılacak değişiklikler için açılan alt başlıklardan moleküle hidrojen yapılarının eklenmesini gösteren seçimsel arayüz görüntüsü. (D) Molekül üzerindeki kısmi net yüklerin hesaplanabilmesi için gerekli seçimlerin yapılması için açılan seçimsel arayüz görüntüsü.

5.4.3. Protein Aktif Bölge Koordinatlarının Hesaplanması

Tüm proteinler RCSB PDB veri tabanından .pdb formatında indirildi. Daha sonra UCSF Chimera görselleştirme yazlımına aktarıldı. Tüm proteinin yapısı, bağlanan heteroatom cinsinden moleküller belirlendi. Bu proteinlere kristal formatında bağlanmış olarak gelen ligandları aktif bölge olarak kabul edildi. UCSF Chimera yazılımında bulunan Grid Box belirleme özelliği ile bu bölgedeki ligandların etrafları bilgisayarın faresi ile uygun konumlandırmalarla çerçevelendi (Şekil 11). Bu kutunun koordinatları ise not edildi. Tüm hedef proteinler için optimum koordinatlar belirlendi (Tablo 3).



Şekil 12. FTO (7CKK) aktif bölge koordinatlarını gösteren görüntü.

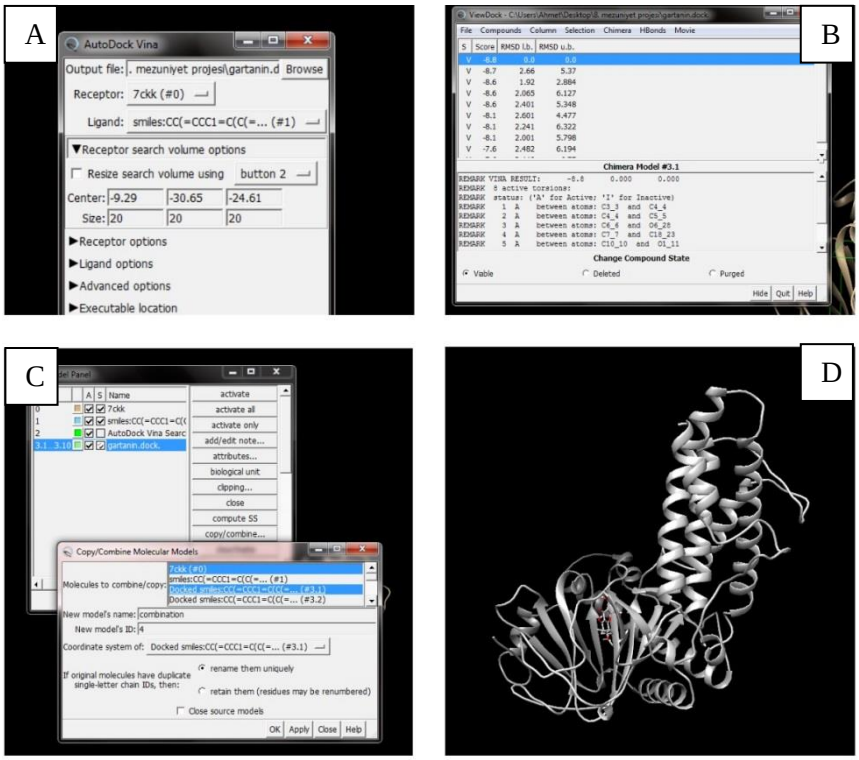
Tablo 3. Hedef proteinler için optimum koordinatlar

Protein İsmi	Protein Data Bank ID	Aktif Bölge Koordinatları			Grid Kutusu Büyüklüğü
		X	Y	Z	
FTO	3LFM (a zinciri)	29.57	-4.78	-26.29	20*20*20
PPARγ	4R2U (a zinciri)	13.10	13.59	41.37	25* 25*25
SESTRİN2	5DJ4 (a zinciri)	179.05	68.23	91.82	15*15*15
GHRELİN HORMONU	6UZ8 (a zinciri)	172.24	143.95	132.74	20* 20*20
PANKREATİK LİPAZ	1LPA (a zinciri)	15.16	22.97	46.68	40*40*40
GLP-1	4K5Y (a zinciri)	-31.05	-15.17	40.71	75*75*75

5.4.4. Autodock vina ile moleküler kenetleme hesaplamaları

İlk olarak UCSF Chimera programı üzerinden daha önce .pdbqt formatında hazırladığımız hedef protein ve kenetleme çalışması yapmak üzere mol2 formatında kaydettiğimiz

ligandımız ekrana çağırıldı. Daha sonra Autodock Vina paketi açılarak " Outpur File> Browse… " yolağı takip edilerek işlemin kaydedileceği dosya belirlendi daha sonra reseptör ve ligand moleküller seçilerek proteinin aktif bölge koordinatlarının girildiği grid kutusu oluşturularak moleküler kenetleme çalışması başlatıldı. Kenetleme sonuçları elde edildikten sonra "Model panel> Coppy/combine molecular model…" yolağı takip edilecek protein ile en yüksek skora sahip moleküler poz seçildi ve kenetleme çalışmasının grafiksel görüntüsü elde edildi (Şekil 12).

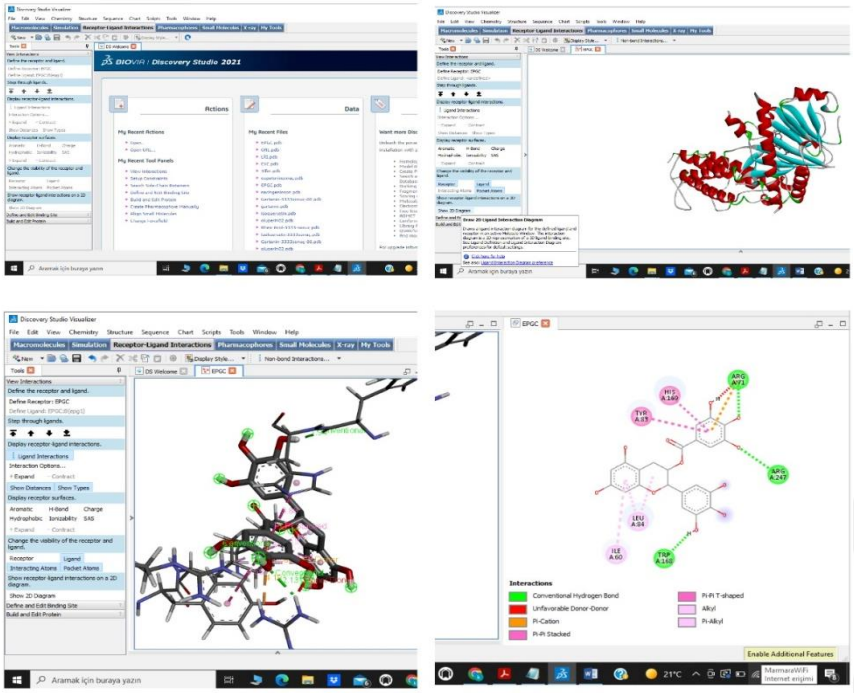


Şekil 13. Autodock Vina ile moleküler kenetleme hesaplamalarının gerçekleştirilmesine genel bakış. (A) 7CKK yapısı kullanılarak yapılan moleküler kenetleme çalışması için oluşturulan konfigürasyon dosyası."center" ve "size" parametreleri Grid kutusu oluşturulurken kullanılan parametreleri göstermektedir. (B) Moleküler kenetleme çalışması sonucu elde edilen aynı liganda ait farklı pozlara ait skorları gösteren dosya görüntüsü.(C) En uygun ligand pozunun seçilmesi aşamalarını gösteren ekran görüntüsü. (D) Protein-ligand moleküler kenetlemesine ait grafiksel görüntü.

5.4.5. Moleküler kenetleme sonuçlarının görselleştirilmesi

Autodock Vina kullanılarak hazırlanan ve .pdb formatında kaydedilen moleküler kenetleme sonucu ve buna ait görsel BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2021 programı kullanılarak açıldı. Açıldan grafiksel görüntü "Shaow receptor- ligand interaction on a 2D diagram > Show 2D diagram" yolağı kullanılarak grafiksel görüntü iki boyutlu hale getirildi. Son olarak "Change the visiblity of the receptor and ligand" yolağı kullanılarak protein-ligand arasındaki kimyasal etkileşimler, bunların bağ uzunlukları ile etkileşimin protein üzerindeki hangi

aminoasit ile olduğu iki boyutlu görsel üzerinde gösterildi. BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2021 yazılımının bu modülünde, bağların uzunlukları ve hangi aminoasitlerin ligand ile bağa katıldığı belirlenmiştir.



Şekil 14. BIOVIA Discovery Studio Visualizer ile moleküler kenetleme sonuçlarının görselleştirilmesine ait genel bakış. (A) BIOVIA Discovery Studio Visualizer anasayfasının bir görüntüsü. (B) BIOVIA Discovery Studio Visualizer kullanılar görselleştirilen üç boyutlu protein-ligand yapısı. (C) Protein-liganda arasındaki bağlarda hangi amino asitlerin kullanıldığını gösteren ekran görüntüsü. (D) BIOVIA Discovery Studio Visualizer kullanılar görselleştirilen iki boyutlu protein-ligand yapısı.

Yapılan tüm moleküler kenetleme işlemleri yukarıdaki yazılımlar kullanılarak elde edilmiştir. Bu yazılımların indirildiği web sunucularındaki (https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/ ve https://www.3ds.com/products/biovia/discovery-studio) Tutorial ve Help sekmelerinde kullanımları anlatılmaktadır. Yukarıda tüm işlemlerin kısa bir özeti verilmiştir. Örnek olarak ise hedef proteinlerimiz arasında yer alan FTO proteini verilmiştir. Tüm işlemler her bir hedef protein için ayrı ayrı uygulanmıştır.

6. BULGULAR

6.1. In-Vitro Bulgular

6.1.1. DPPH radikalini süpürücü aktivite tayini

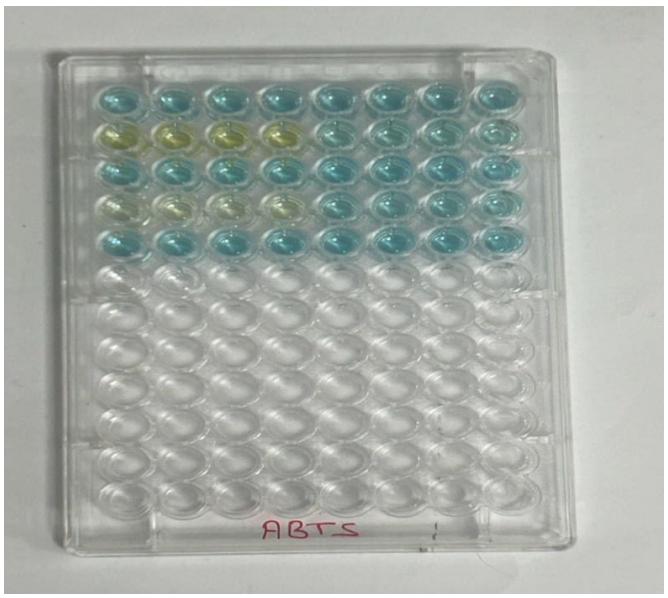
RPE'nin 234,90 µg/mL'lik IC_{50} değeriyle orta derecede bir DPPH radikal süpürücü etkiye sahip olduğu olduğu, standartla (Askorbik asit IC_{50}: 40,23 µg/mL) karşılaştırıldığında ise düşük antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Tablo 22).



Şekil 15. DPPH deneyi mikroplaka görüntüsü

6.1.2. $ABTS^{\bullet+}$ radikal katyonunu süpürücü aktivite tayini

RPE'nin, 79,57 µg/mL'lik IC_{50} değeriyle iyi derecede bir ABTS radikal katyonunu süpürücü etkiye sahip olduğu olduğu, standartla (Troloks IC_{50}: 4,54 µg/mL) karşılaştırıldığında ise düşük antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Tablo22).



Şekil 16. ABTS+ deneyi mikroplaka görüntüsü

6.1.3. Toplam fenolik bileşik miktarı

RPE'nin gallik asite eş değer olarak total fenolik bileşik miktarı standart gallik asit grafiğinden elde edilen denklem üzerinden hesaplanmıştır (y=0,088x+0,07287 [R2: 0.9821])

Bu denkleme göre RPE'nin, g ekstrede 42,5 mg gallik asite eşdeğer miktarda toplam fenolik bileşik miktarına sahip olduğu gözlenmiştir (Tablo 1)



Şekil 17. Total fenol deneyi mikroplaka görüntüsü

6.1.4. Toplam flavonoid bileşik miktarı

RPE'nin kersetine eş değer olarak total flavonoid bileşik miktarı standart kersetin grafiğinden elde edilen denklem üzerinden hesaplanmıştır (y=0,006x-0,01488 [R2:0.9816]). Bu denkleme göre RPE'nin, g ekstrede 105,00 mg kersetine eşdeğer miktarda toplam flavonoid bileşik miktarına sahip olduğu gözlenmiştir (Tablo 22).

Tablo 4. *Rumex pulcheri* toprak üstü etanol ekstresinin antioksidan aktiviteleri ve toplam madde miktarları

Deneyler	**Ekstre**	**Standartlar**
	RPE	
DPPH radikalini süpürücü aktivite (IC_{50}, µg/mL)	234,90 ± 3,96	Askorbik asit 40,23 ± 2,08
ABTS radikal katyonunu süpürücü aktivite (IC_{50}, µg/mL)	79,57 ± 0,01	Troloks 4,54 ± 0,08
Toplam fenolik bileşik miktarı (mg GAE / g ekstre)	42,50 ± 1,00	
Toplam flavonoid bileşik miktarı (mg KE / g ekstre)	105,00 ± 0,47	

RPE: *Rumex pulcheri* toprak üstü etanol ekstresi

IC_{50}: Radikalin veya enzimin % 50'sini inhibe eden konsantrasyon

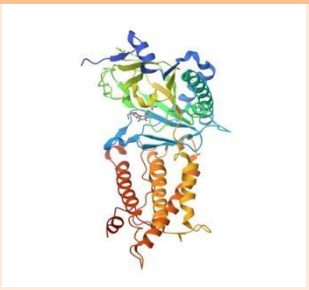
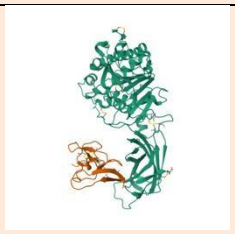
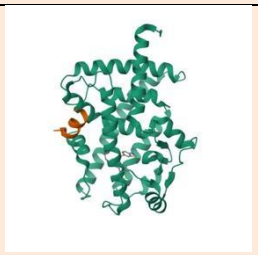
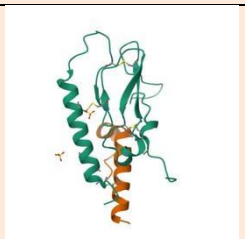
GAE: Gallik asit eşdeğeri

KE: Kersetin eşdeğeri

6.2. İn Siliko Bulgular

Rumex L. Pulcher türünün yapraklarında en çok bulunan majör bileşenler Frangulin A, Frangulin B, Emodindir(Boyacı,2023). Moleküler kenetlemede kullandığımız proteinler ise FTO,Pankreatik lipaz , PPAR-Gamma ve GLP-1' dir. Protein Data Bankasından indirilen proteinlerimizin 3D görüntüleri **Tablo.5' te** gösterilmiştir.

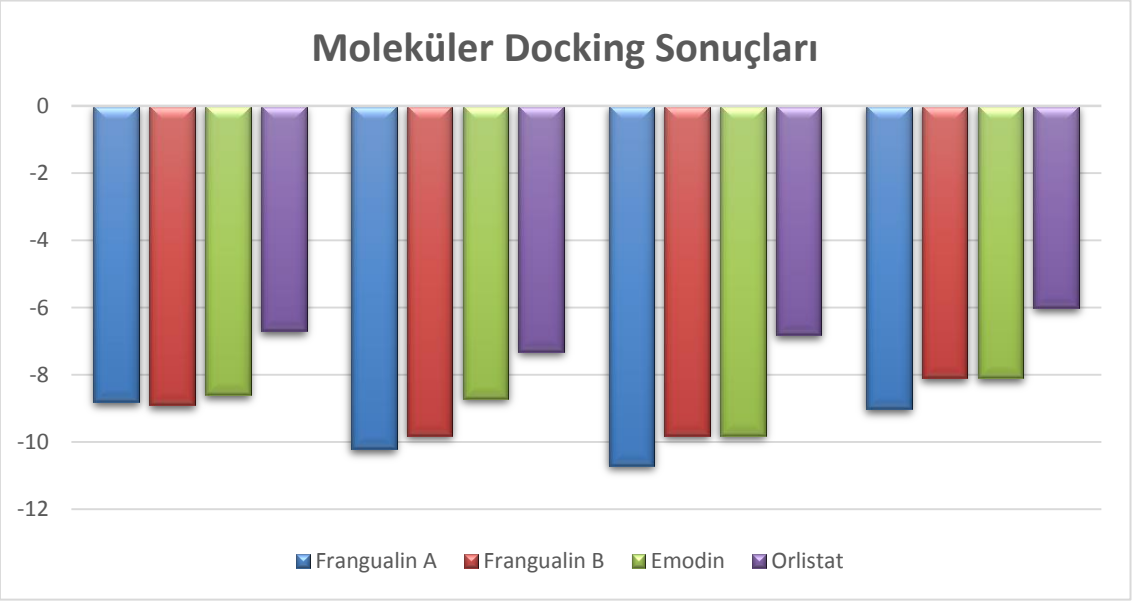
Tablo 5. Proteinlerin Protein Data Banktan elde edilen 3D görüntüleri

PROTEİN	3D GÖRÜNTÜ
FTO	
PANKREATİK LİPAZ	
PPAR-GAMMA	
GLP-1	

Tablo.6. Protein- Ligand etkileşimleri, moleküler kenetlenme sonuçları (kkal/mol)

Sütun1	FTO	PPAR-γ	Pankreatik Lipaz	GLP-1
Fragulin A	-8,8	-10,2	-10,7	-9
Fragulin B	-8,9	-9,8	-9,8	-8,1
Emodin	-8,6	-8,7	-9,8	-8,1
Orlistat	-6,7	-7,3	-6,8	-6

Bu bilgiler ışığında PuChem' den elde ettiğimiz ligandlarımızı da kullarak in silico çalışmamızda Frangulin A , Frangulin B ve Emodinin ; FTO , PPAR-Gamma , pankreatik lipaz ile olan moleküler kenetlenme sonuçlarını pozitif kontrol olarak kullandığımız orlistatın proteinlere bağlanma değerlerini kullandık. Pozitif kontrol olarak orlistatın bu proteinlere bağlanma değerleri FTO için -6,7 kkal/mol, PPAR- Gamma için -7.3 kkal/mol , pankreatik lipaz için -6.8 kkal/mol, GLP-1 için -6 kkal/mol iken bitkimizin majör moleküllerinin tamamının bağlanma değerlerinin orlistattan daha iyi olduğunu bulduk. En iyi bağlanma değerleri ise bitkimizin yapraklarında en çok bulunan Frangulin A bileşiğine aitti. Tüm ligandların proteinlerle olan kenetlenme sonuçları **Tablo 6 ' da** kkal / mol cinsinden verilmiştir. Pozitif kontrol orlistat ile olan kıyaslamasını belirten grafik **Şekil 14' te** gösterilmiştir.



Şekil 18. Protein- Ligand etkileşimleri kenetlenme sonuçlarının pozitif kontrol orlistat ile kıyaslanmasını gösteren grafik

Moleküler kenetlenme sonuçlarını Discovery Studio Visulizer ile incelediğimizde elde ettiğimiz bağ türleri ve uzun zunlukları Tablo 7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17 da detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 7. FTO ve Orlistat etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

AMİNOASİT	**BAĞ TÜRÜ**	UZUNLUKLARI (sırasıyla) (Å)
GLU A : 172	Konvansiyonel Hidrojen	1.89
ARG A: 247	Konvansiyonel Hidrojen	3.10, 2.21, 2.93
HİS A: 232	Konvansiyonel Hidrojen	2.21
ARG A : 241	Konvansiyonel Hidrojen	2.01, 3.01
LEU A:84	Alkil	4.58
TYR A:83	Pi Alkil	5.28, 5.19, 5.42
HİS A: 169	Karbon Hidrojen , Pi Alkil	3.18, 4.21,5.39,4.87,4.35
VALİN A:166	Alkil	4.36, 3.84,4.21
VALİN A:234	Alkil	4.60

Tablo 8. FTO ve Emodin etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

AMİNOASİT	**BAĞ TÜRÜ**	UZUNLUKLARI (sırasıyla) (Å)
ARG A:71	Konvansiyonel Hidrojen, Konvansiyonel Hidrojen	2.61, 2.16
TRY A:83	Pi-Pi T-Shape, Pi-Pi T-Shape,	4.68, 4.67
ASP A:171	Konvansiyonel Hidrojen	2.33
LEU A:84	Pi, Pi Alkil	4.67,4.01
VALİN A:166	Pi, Pi Alkil	4.67, 4.01

Tablo 9. FTO ve Frangulin A etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

AMİNOASİT	**BAĞ TÜRÜ**	UZUNLUKLARI (sırasıyla) (Å)
MET A:164	Konvansiyonel Hidrojen, Konvansiyonel Hidrojen	2.14, 2.79
TRY A:83	Konvansiyonel Hidrojen	2.70
LYS A:154	Alkil	4.46
LEU A: 84	Pi Alkil ,Pi Alkil	4.51, 4.21
HIS A:169	Pi Alkil	4.79

Tablo 10. FTO ve Frangulin B etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

AMİNOASİT	BAĞ TÜRÜ	UZUNLUKLARI
HİS A:232	Konvensiyonel Hidrojen	2.62
ARG A:71	Konvensiyonel Hidrojen, Konvensiyonel Hidrojen	1.99, 2.44
TYR A:83	Pi-Pi Tshape	4.66
İLE A:60	Alkil	4.97
LEU A:84	Pi-Alkil, Pi-Alkil	4.52, 4.61
HİS A:169	Pi-Pi Stacked	3.80, 4.09, 5.60

Tablo 11. GLP-1 ve Orlistat etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

AMİNOASİT	BAĞ TÜRÜ	UZUNLUKLARI (sırasıyla) (Å)
ARG B:482	Konvansiyonel Hidrojen	
ASN A:249	Konvansiyonel Hidrojen	2.94
ASN B:477	Konvansiyonel Hidrojen	2.27
ARG A:253	Alkil	5.17
LEU A:269	Alkil	4.39, 4.84, 4.28, 4.54
ILE A:114	Alkil	4.40 , 4.70
LEU: B701	Alkil	4.55 , 4.23
MET A:273	Alkil	5.34

Tablo 12. GLP-1 ve Emodin etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

AMİNOASİT	BAĞ TÜRÜ	UZUNLUKLAR(sırasıyla) (Å)
ASN B:705	Konvansiyonel Hidrojen	2.29
ILE A:114	Konvansiyonel Hidrojen, Pi Alkil , Pi Alkil	2.60, 4.12, 4.60
LEU B:701	Konvansiyonel Hidrojen, Pi Alkil , Pi Alkil	2.17, 4.79, 4.38
ARG A:253	Pi Katyon	4.60
ARG B:482	Pİ Katyon	4.47
LEU A:269	Pi Alkil	5.05 5.39
MET A:273	Alkil	3.83
TRY B:702	Pi Alkil	5.22

Tablo 13. GLP-1 ve Fragulin A etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

AMİNOASİT	BAĞ TÜRÜ	UZUNLUKLARI (sırasıyla) (Å)
ARG A:75	Konvansiyonel Hidrojen	2.78, 3.05, 2.90
ILE B:521	Karbon hidrojen, Pi alkil, Pi alkil , Pi alkil	2.22,5.40, 4.34,4.56
MET B:680	Alkil	4.26
ARG B:677	Alkil, Pi alkil	3.90, 5.21
LEU A: 294	Alkil, Pi alkil,Pi alkil, Pi alkil	4.56, 4.67 , 4.08, 4.88
LEU B : 676	Pi alkil, Pi alkil	4.75, 4.64

Tablo 14. GLP-1 ve Fragulin B etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

AMİNOASİT	BAĞ TÜRÜ	UZUNLUKLARI (sırasıyla) (Å)
LEU B:701	Konvansiyonel hidrojen,Alkil , Pi alkil ,Pi alkil	2.22,4.84,4.13, 4.94
ASN B:705	Konvansiyonel Hidrojen	2.07
ARG B:482	Pi Katyon	4.28
ARG A: 253	Pi Katyon	4.32
ASN A: 249	Konvansiyonel Hidrojen	2.61
LEU A:269	Pi Alkil	5.06
TRY B:702	Pi Alkil	4.90
MET A:273	Alkil	4.27
ILE A:114	Pi Sigma, Pi Alkil	284, 5.09

Tablo 15. Lipaz ve Orlistat etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

AMİNOASİT	BAĞ TÜRÜ	UZUNLUKLARI
PHE B:163	Konvansiyonel Hidrojen,Konvansiyonel Hidrojen, Pi Alkil	4.64,2.80,5.10
GLY B:162	Karbon Hidrojen	2.82
LEU B:350	Alkil	4.07
ALA B:346	Alkil, Alkil	4.81, 4.14
ILE B:164	Alkil	5.34
ALA B:345	Alkil	4.29
HİS B:349	Pi Alkil	5.30
PHE B:301	Pi Alkil,Pi Alkil,Pi Alkil	4.70 , 5.01, 3.74
TRY B:200	Pi Alkil	4.17
PRO B:266	Alkil , Alkil	4.15, 4.28
ILE B :295	Alkil	4.48

Tablo 16. Lipaz ve Emodin etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

AMİNOASİT	BAĞ TÜRÜ	UZUNLUKLARI(sırasıyla)
ARG B:342	Konvansiyonel Hidrojen , Pi alkil	5.37, 2.03
PHE B:163	Konvansiyonel Hidrojen, Pi Pi T Shaped , Pi Alkil	2.49, 5.02, 5.25
SER B:238	Konvansiyonel Hidrojen ,Karbon Hidrojen	2.20, 2.93
HİS B:349	Pi Pi T- Shaped	4.60
TRY B:200	Pi Alkil	4.72
PHE B: 301	Pi Alkil	4.39
ALA B:346	Pi Alkil	4.28
ALA B:345	Pi Alkil	4.89
LEU B:350	Pi Alkil	5.01

Tablo 17. Lipaz ve Fragulin A etkileşimimde oluşan bağlar ve uzunlukları

AMİNOASİT	BAĞ TÜRÜ	UZUNLUKLAR (sırasıyla)
PHE B:163	Konvansiyonel hidrojen , Pi Sigma , Pi- Pi	2.02 , 5.0 , 5.31
ASP B:165	Konvansiyonel Hidrojen	2.63
LEU B:350	Pi Alkil	5.10
ALA B:346	Pi Alkil, Pi Alkil	5.39, 4.67
ARG B:342	Konvansiyonel Hidrojen	2.15
ALA B:345	Pi Alkil	3.84
HİS B:349	Pi- Pi T shaped	4.84
PHE B:301	Pi Alkil	4.65
ILE B:164	Alkil	4.62
PRO B:266	Alkil	4.26
TRY B:200	Pi Alkil	4.23
ALA B:264	Pi Alkil	5.36
SER B:238	Karbon Hidrojen	2.75
GLY B:162	Karbon Hidrojen, Karbon Hidrojen	3.04, 267

Tablo 18. Lipaz ve Fragulin B etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

AMİNOASİT	BAĞ TÜRÜ	UZUNLULLARI (sırasıyla)
ARG B:342	Konvansiyonel Hidrojen	2.04
LEU B:350	Pi Alkil	5.16
ALA B:346	Pi Alkil, Pi Alkil	4.49, 5.35
ASP B:165	Konvansiyonel	2.49
HIS B:237	Karbon Hidrojen	2.84
PHE B:163	Konvansiyonel Hidrojen, Konvansiyonel Hidrojen,Pi Sigma, Pi-Pi T shaped, Pi-Pi T shaped	2.91,2.08,5.32,5.12,2.79
GLY B:162	Karbon hidrojen	2.75
SER B:238	Karbon hidrojen	2.87
ALA B:264	Pi - Alkil	5.23
PRO B :266	Alkil	3.98
TRY B:200	Pi Alkil	4.19
PHE B:301	Pi Alkil	4.77
HİS B:349	Pi – Pi T shaped , Pi-Pi T shaped	4.44, 4.77

Tablo 19. PPAR ve Orlistat etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

AMİNOASİT	BAĞ TÜRÜ	UZUNLUKLARI
SER A:126	Konvansiyonel Hidrojen, Donor- donor	2.14, 2.65
MET A:113	Alkil	4.23
ALA A:76	Alkil, Alkil	3.71, 3.98
ILE A:110	Alkil	4.59
LEU A:114	Alkil	5.48
ARG A:72	Alkil,Alkil,Alkil	4.47,5.42,3.62
LEU A:117	Alkil	4.54
LEU A:24	Alkil, Alkil	4.26,4.90
PRO A:23	Alkil	4.32
CYS A:69	Alkil	4.46
MET A:148	Alkil	5.27
VAL A:123	Alkil	4.57
GLY A:68	Karbon Hidrojen	3.0
LYS A:57	Donor- donor	2.65

Tablo 20. PPAR ve Emodin etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

AMİNOASİT	BAĞ TÜRÜ	UZUNLUKLAR
MET A:113	Alkil, Pi- Alkil	3.79 , 5.18
Leusin A:117	Pi-Alkil, Pi-Alkil	5.41,5.30
ARG A:72	Pi-Alkil, Pi-Alkil	3.79, 4.78
İLE A:80	Alkil	5.22
İLE A:110	Pi-Alkil	5.33
ALA A:76	Alkil, Pi-Alkil, Pi-Alkil	3.76, 3.81, 5.21
PHE A:22	Pi-Alkil	4.53

Tablo 21. PPAR ve Fragulin- A etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

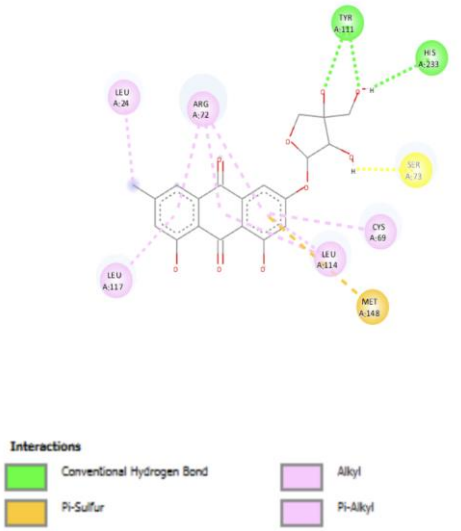
AMİNOASİT	BAĞ TÜRÜ	UZUNLUKLAR
ARG A:72	Konvensiyonel Hidrojen, Konvensiyonel Hidrojen, Pi-Alkil, Pi-Alkil	3.03, 2.64, 4.70, 4.03
LYS A:57	Konvensiyonel Hidrojen	2.08
SEL A:126	Konvensiyonel Hidrojen	2.11
İLE A:125	Pi-Alkil, Pi-Alkil	4.67, 4.24
İLE A:65	Alkil	3.72
CYS A:69	Pi-Alkil	4.89
MET A:132	Pi-Alkil, Alkil	5.34, 4.73
LEU A:117	Alkil	4.59

Tablo 22. PPAR ve Fragulin B etkileşiminde oluşan bağlar ve uzunlukları

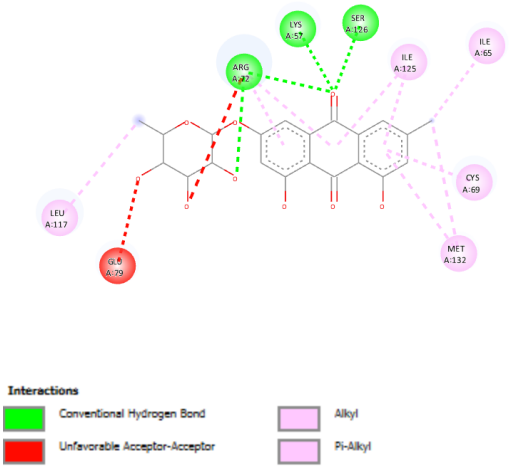
AMİNOASİT	BAĞ TÜRÜ	UZUNLUKLAR
TYR A:111	Konvensiyonel Hidrojen, Konvensiyonel Hidrojen	2.01, 2.23
HİS A:233	Konvensiyonel Hidrojen	2.32
SER A:73	Konvensiyonel Hidrojen	1.93
LEU A:117	Pi-Alkil	4.94
ARG A:72	Pi-Alkil, Pi-Alkil, Pi-Alkil	4.28, 4.21, 5.43
LEU A:114	Pi-Alkil, Pi-Alkil	4.17, 5.19
MET A:148	Pi-Sülfür	5.36
CYS A:69	Pi-Alkil	4.80

Tablo 23. Frangulin A ve Orlistatın proteinlerle yaptığı bağların bağ aminoasidi ve bağ türleri

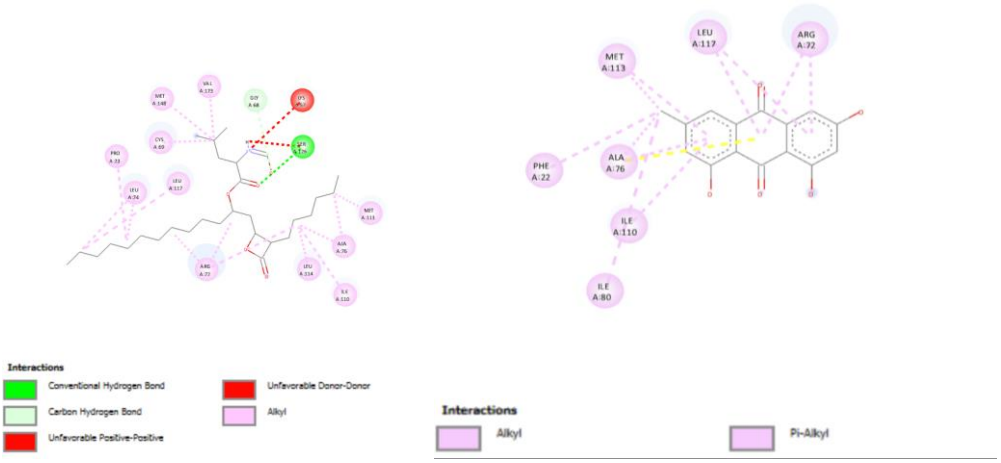
	ORLİSTAT VE FRANGULİN A ‘ nın bağ yaptığı ortak aminoasitler	Orlistat ve Frangulin A ‘ nın proteinlerle yaptığı ortak bağ türleri	Aminoasit rütü Benzerlik oranı
FTO	TYR A:83 LEU A : 84	Konvansiyonel Hidrojen ,Alkil,Pi Alkil	%9.09
GLP-1	-	Konvansiyonel Hidrojen ,Alkil	%0
LİPAZ	PHE B:163 GLY B:162 LEU B:350 ALA B:346 ILE B:164 HİS B:349 PHE B:301 TRY B:200	Konvansiyonel Hidrojen ,Alkil, Pi alkil, Karbon Hidrojen	%32
PPAR-GAMMA	LEU A:117 CYS A:69 LYS A:57	Konvansiyonel Hidrojen ,Alkil, Pi alkil	%13.6



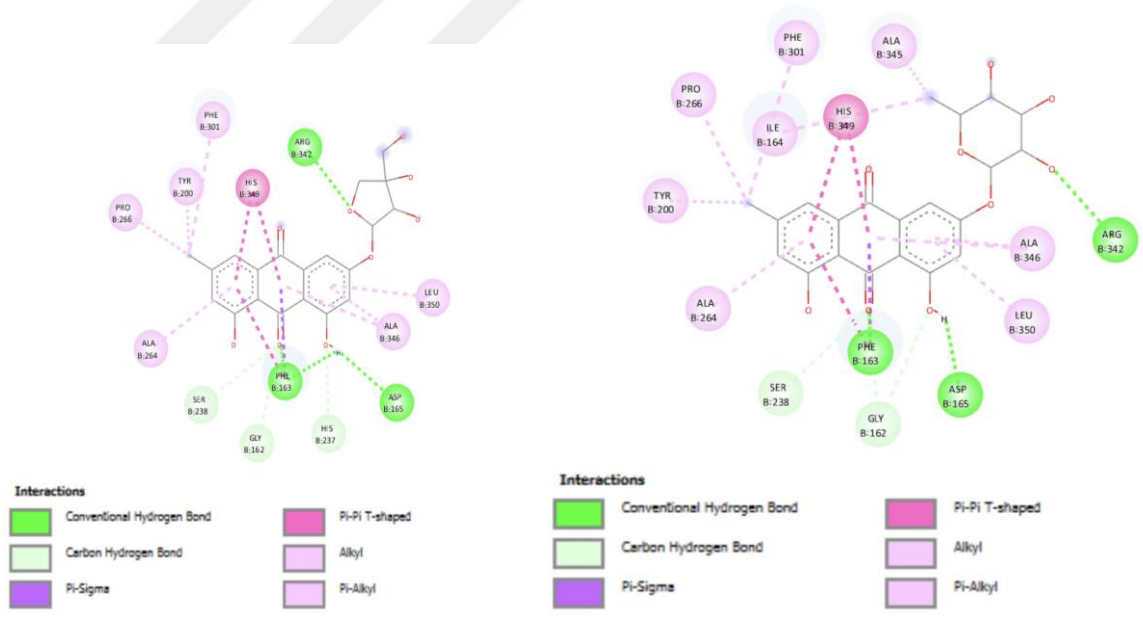
FTO – Orlistat



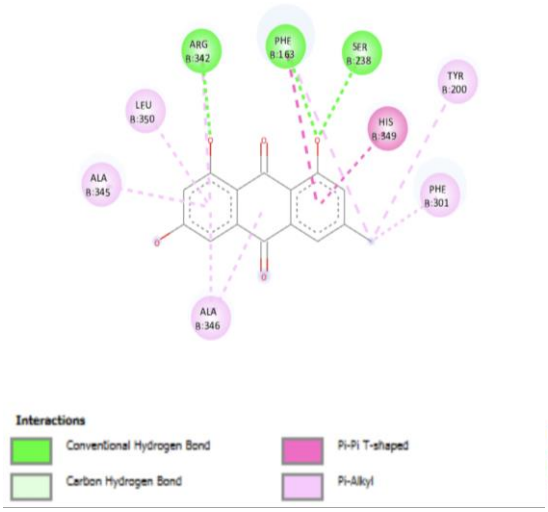
FTO-Emodin



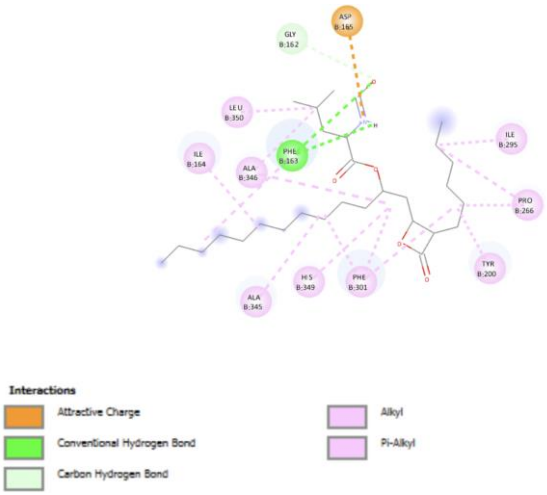
FTO- Frangulin A FTO-Frangulin B



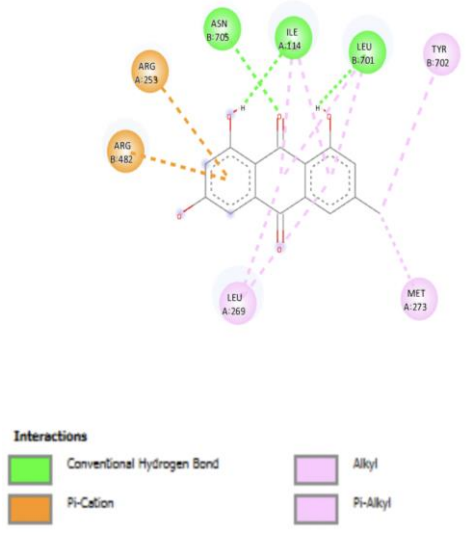
GLP-1 Orlistat GLP-1 Emodin



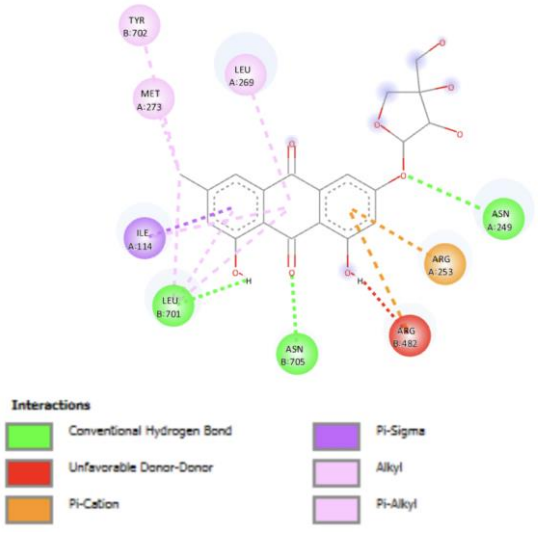
GLP-1 Frangulin A



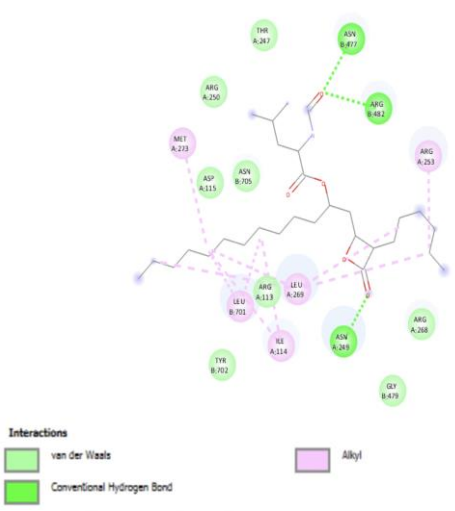
GLP-1 Frangulin B



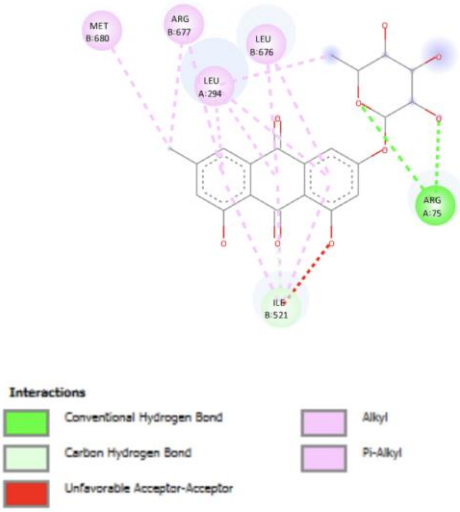
Lipaz- Orlistat



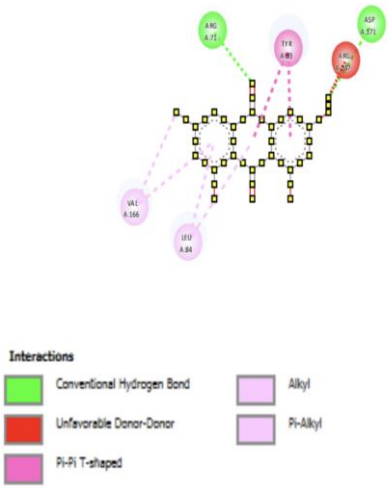
Lipaz- Emodin



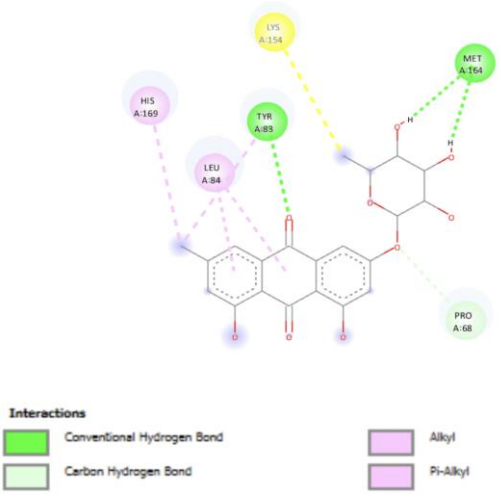
Lipaz – Frangulin A



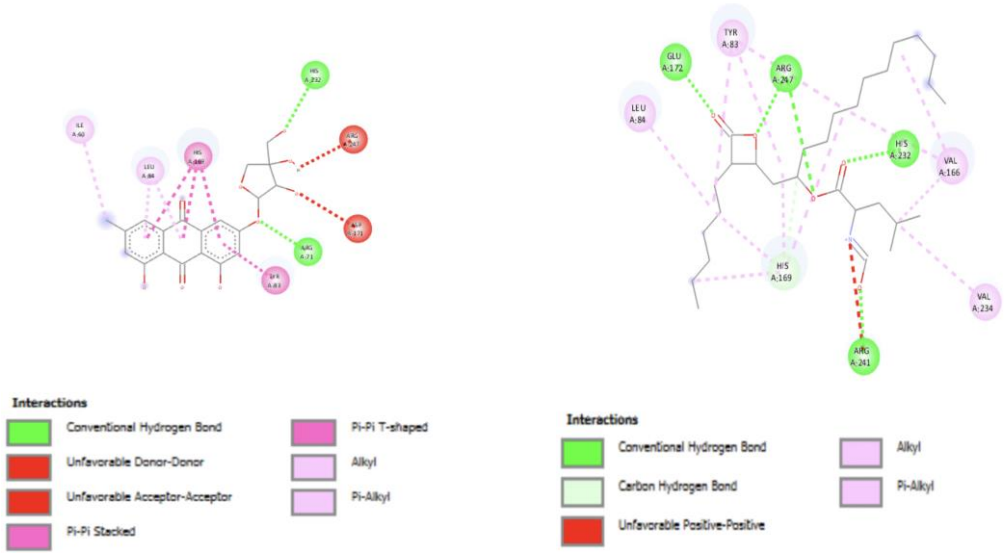
Lipaz – Frangulin B



PPAR-Gamma Orlistat



PPAR-Gamma Emodin



PPAR- Gamma Frangulin A PPAR-Gamma Frangulin B

Şekil 19. Moleküller arası oluşan bağlar

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son 50 yılda obezite oranında küresel düzeyde önemli bir artış yaşandı. Obezite, bir kişinin vücut kitle indeksinin [BMI (kg/m2), kişinin ağırlığının boyunun karesine bölünmesiyle] 30'dan büyük veya buna eşit olması olarak tanımlanır ; fazla kilololuluk ise 25,0-29,9 arasında bir BMI olarak tanımlanır. Aşırı kilolu veya obezite, zayıf olmaktan daha fazla ölümle bağlantılıdır ve küresel olarak zayıf olmaktan daha yaygın bir olaydır. Aşırı kilo almanın yaygınlığı 1980'den bu yana dünya çapında iki katına çıktı ve dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin obez veya fazla kilolu olduğu belirlendi(Ataey ve ark., 2020).

Obezitenin artan ölüm riskleriyle ilişkili çeşitli hastalıklar ve durumların olasılığını artırdığı bilimsel olarak belirlenmiştir. Bu durumlar ve hastalıklar arasında Tip 2 diyabet (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar (CVD), metabolik sendrom (MetS), kronik böbrek hastalığı (KBH), yüksek kan yağları (hiperlipidemi), yüksek kan basıncı (hipertansiyon), alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), belirli kanser türleri, obstrüktif uyku apnesi, osteoartrit ve depresyon bulunmaktadır (Swinburn ve ark., 2011). Bu hastalıkların tedavisi, sağlık sistemleri üzerinde ek bir yük oluşturabilir, obez bireylerin normal vücut kitle indeksine sahip olanlara göre tıbbi maliyetlerinin %30 daha fazla olduğu tahmin edilmektedir ve obezitenin sonuçlarının tedavisi, hastalar için yüksek maliyetli bir zorluk oluşturabilir, çünkü ilgili toplam sağlık bakım maliyetleri her on yılda iki kat artmaktadır (Bray ve ark., 2017).

Fitokimyasallar, bitkilerde doğal olarak bulunan kimyasal bileşiklerdir ve sağlık üzerinde çeşitli olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir,bazı fitokimyasalların anti-obezite özellikleri olduğu öne sürülmüş ve bu bileşiklerin vücuttaki yağ metabolizmasını etkileyebileceği, yağ emilimini azaltabileceği, iştahı kontrol edebileceği veya enerji metabolizmasını düzenleyebileceği düşünülmektedir (Karri ve ark:,2019).

Bu çalışmada, *Rumex Pulcher* L. ekstresinin obezite üzerindeki ‘’potansiyel’’ etkisi araştırılmıştır. Bitkinin antioksidan kapasitesini araştırmak amaçlı iki farklı yöntem (DPPH, ABTS) kullanılmıştır. DPPH metoduna göre 234,90 µg/mL’lik IC_{50} değeri elde edilirken, ABTS yöntemi ile bu değer 79,57 µg/mL olarak tespit edilmiştir. DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ve ABTS (2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)) gibi antioksidan aktivite testleri, farklı reaksiyon mekanizmalarına dayanır ve farklı özelliklere sahip bileşiklere duyarlılık gösterebilirler. DPPH, hidrojen atomlarını absorbe ederek bir serbest radikal oluşturan bir radikal tuzdur. Bir antioksidan madde, DPPH radikali ile tepkimeye girerek rengini değiştirir ve bu değişim, spektrofotometrik olarak ölçülerek antioksidan kapasite hesaplanır.

Öte yandan, ABTS radikal kation, peroksidaz ve hidrojen peroksitle çevrimli olarak üretilir. Bu yöntemde, antioksidan madde, ABTS radikal kation ile tepkimeye girerek rengini değiştirir. Bu renk değişimi de spektrofotometrik olarak ölçülerek antioksidan kapasite belirlenir.

Farklı sonuçlar elde edilmesinin nedeni, DPPH ve ABTS reaksiyonlarının farklı radikal türlerine karşı hassasiyet göstermeleri ve test edilen antioksidan bileşiklerin farklı reaksiyon mekanizmaları üzerinde etkili olmalarıdır. Bazı bileşikler DPPH radikali ile daha iyi tepkime verirken, diğerleri ABTS radikal kation ile daha etkili bir şekilde etkileşime girer. Bu nedenle, farklı test yöntemleri kullanılarak elde edilen sonuçlar arasında farklılıklar gözlenebilir. Dolayısı ile her iki deneyimiz arasındaki sonuç farkı bundan kaynaklanmaktadır (Lawal ve ark., 2017).

Rumex Pulcher Lbitki ekstraktının antioksidan kapasitesi, DPPH ve ABTS yöntemleriyle sırasıyla 234,90 µg/mL ve 79,57 µg/mL IC_{50} değerleriyle belirlenmiştir. Bu değerler, literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olup, antioksidan potansiyelini belirli ölçüde göstermektedir. Örneğin, *bara pulp* ekstratında IC_{50} değeri 12.411 ± 0.025 µg/mL olarak belirlenmişken, *Ipomoea reptans* yapraklarının fraksiyonlarında IC_{50} değerleri 20 µg/mL ile 1330 µg/mL arasında değişmektedir. Benzer şekilde, anti-obezite etkisi olduğu düşünülen diğer bitki ekstratlarında IC_{50} değerleri 31.98 µg/mL ile 1304 µg/mL arasında değişmektedir. (Kurniawan ve ark., 2020). Bu bulgular, *Rumex Pulcher* Lbitki ekstraktının belirgin bir antioksidan etkiye sahip olmadığını, ancak literatürdeki verilerle tutarlı bir şekilde belirli bir antioksidan potansiyeli gösterdiğini göstermektedir. Antioksidan ve antiobezite potansiyeli gösteren bitki ekstratları üzerine yapılan çalışmalarda, total fenolik içeriği genellikle 54.8 ile 67.6 µg arasında değişen değerler gözlemlenmiştir. Ancak, kendi çalışmamızda Rumex Pulcher L bitki ekstratında bu içeriğin her bir gram ekstre için 42.5 mg olarak tespit edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, Rumex Pulcher ekstresinin total flavanoid içeriğinin ise g ekstrede 105.00 mg olduğu bulunmuştur (Abdul Rahman ve ark., 2017).

Diğer literatürdeki çalışmalara genel bir bakış yapıldığında, antioksidan kapasite için verilen değerlerin Rumex Pulcher ekstresiyle benzer aralıkta olduğu görülmektedir. Örneğin, antioksidan aktivitesi bakımından bilinen sarı kantaron bitkisinin farklı lokasyonlarda yetişen örneklerinde yapılan deneylerde, en yüksek fenolik madde değerinin 11.87 mg GAE/gr olduğu bulunmuştur. Bu da Rumex Pulcher ekstresinin antioksidan aktivitesinin oldukça güçlü olduğunu düşündürmektedir (Gıdık ve ark., 2022).

Ayrıca, ciğer taze otu olarak bilinen bitkinin sindirim sistemini düzenlediği ve iltihapları iyileştirdiği bilinmektedir. Bu bitkinin antioksidan özelliklerini inceleyen deneylerde, etanol

ekstratında 43.55 mg gallik aside eşdeğer bir içeriğe sahip olduğu bulunmuştur. Bu değer, Rumex Pulcher ekstresinin total fenolik içeriğiyle benzer bir düzeydedir (Arıduru ve ark.,2013). Bu bulgular, kendi çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla uyumlu olup, *Rumex Pulcher* ekstresinin önemli antioksidan potansiyeli taşıdığını göstermektedir.

Antioksidan kapasite ile anti-obezite kapasitesi arasındaki ilişki, literatürde geniş çapta incelenmiştir. Birçok çalışma, antioksidan bileşiklerin, antiobezite etkileriyle ilişkilendirildiğini göstermektedir (Pandey ve ark., 2015; Vroegrijk ve ark., 2011). Antioksidan bileşiklerin, yağ hücrelerinin oluşumunu ve oksidatif stresi azaltarak obeziteyi önlemede ve tedavi etmede potansiyel bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Jung ve ark., 2014; Rauter ve ark., 2010). Bununla birlikte, bazı çalışmalar bu ilişkinin karmaşık olduğunu ve sadece antioksidan kapasitesinin yeterli olmayabileceğini öne sürmektedir (Cho ve ark., 2013; Takahashi ve ark., 2018). Dolayısıyla, antioksidan bileşiklerin antiobezite etkilerinin tam olarak anlaşılması için daha fazla araştırma gerekmektedir.

Çalışmamızda, Rumex Pulcher L bitki ekstresinin anti-obezite etkilerini in siliko olarak araştırmayı hedefledik. Bu bağlamda, moleküler docking yöntemini kullanarak, ekstraktın olası hedef proteinlere olan bağlanma etkilerini değerlendirdik. Hedef proteinlerin seçiminde, obezite ile ilişkilendirilen proteinleri öncelikle inceliyoruz. Ligand olarak, çalışmamız için Türkiye'den topladığımız Rumex Pulcher L ekstresinin majör bileşenlerini belirledik. Bu bileşenler, Frangulin A, Frangulin B ve Emodin olarak sıralanmıştır (Boyalı, 2023). Moleküler docking çalışmaları sayesinde elde ettiğimiz bağlanma skorları ve bağlanma bölgesindeki aminoasitler, ekstraktın potansiyel anti-obezite mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olacak önemli veriler sağlamaktadır. Bu yöntemler, bitki ekstraktının biyolojik etkilerini moleküler düzeyde anlama ve gelecek çalışmalarda potansiyel ilaç adayları geliştirmek için önemli araçlar sunmaktadır.

Literatürde bildiğimiz kadarı ile Frangulin A, Frangulin B ve Emodin molekülleri ile kullandığımız proteinlere ilişkin herhangi bir çalışma mevcut değildir. Ancak, bu moleküller ile kilo alımı arasındaki ilişki ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Yapılmış olan bir çalışmada, emodinin yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde dislipidemiyi iyileştirdiği ve AMP-aktif protein kinazı (AMPK) aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dislipidemi, obezite ve metabolik bozukluklarla ilişkili bir durumdur ve anormal lipid seviyelerini ifade eder. AMPK, enerji metabolizmasını düzenlemede önemli bir rol oynar ve aktivasyonu yağ yakımını ve hücrelerde glikoz alımını teşvik eder. Bu bulgular, emodinin dislipidemiyi iyileştirme ve AMPK'yi aktive etme potansiyeli aracılığıyla dolaylı olarak kilo yönetimine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. Ancak daha fazla araştırmaya, emodin ve kilo

kaybı veya obezite yönetimi arasındaki doğrudan bağlantıyı doğrulamak için ihtiyaç vardır (Tzeng ve ark., 2012).

Literatürde rastladığımız başka bir çalışmada ise; Frangulin A 'nın PPARγ ile **-8.0 kcal/mol**'lük bir docking skoru elde ettiği belirtilmiştir. Bu skor, diğer antrakinonlara kıyasla oldukça yüksektir ve Frangulin A 'nın PPARγ'ye yüksek afiniteye sahip olduğunu gösterir.

PPARγ, yağ hücrelerinin farklılaşmasını ve yağ depolanmasını düzenleyen bir nükleer reseptördür. Frangulin A 'nın PPARγ'ye bağlanması, bu reseptörün aktivasyonuna ve yağ yakımının artmasına yol açabilir. Bu da frangula A'nın obezite tedavisinde potansiyel bir aday olabileceğini göstermektedir.

Frangulin A 'nın PPARγ'ye bağlanma şekli de önemlidir. Çalışmada, Frangulin A 'nın PPARγ'nin ligand bağlama bölgesine mükemmel bir şekilde uyduğu ve reseptörün konformasyonunda önemli değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Bu da Frangulin A 'nın PPARγ'yi yüksek seçicilikle aktive edebileceğini ve diğer antrakinonlara kıyasla daha fazla terapötik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir (Demirezer ve ark., 2012). Bizim çalışmamaızda benzer şekilde yüksek bağlanma skoru elde edilmiştir. **(-8,8kcal/mol).**

Frangulin B ile ilgili ise, bildiğimiz kadarı ile literatürde herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Elde edilen sonuçlar, Frangualin A 'nın bu proteinlere yüksek afiniteye sahip olduğunu ve çeşitli metabolik süreçleri etkileyebileceğini göstermektedir. Frangualin A 'nın FTO'ya **-8,8 kcal/mol** ve PPAR-γ'ye **-10,2 kcal/mol** bağlanma skorları elde edilmiştir. Bu değerler, literatürde bulunan diğer antrakinonlara kıyasla oldukça yüksektir ve Frangualin A 'nın bu proteinlerle güçlü bir şekilde etkileşime girebileceğini göstermektedir. FTO, yağ hücrelerinin farklılaşmasını ve yağ depolanmasını düzenleyen bir proteindir. PPAR-γ ise insülin duyarlılığını ve glikoz metabolizmasını düzenleyen bir nükleer reseptördür. Frangualin A 'nın bu proteinlere bağlanması, obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıkların tedavisinde potansiyel bir aday olabileceğini düşündürmektedir. Frangualin A 'nın pankreatik lipaza **-10,7 kcal/mol** bağlanma skoru elde edilmiştir. Bu skor, Orlistat'ın bağlanma skorundan **(-6,8 kcal/mol)** oldukça yüksektir. Pankreatik lipaz, yağların sindirimini sağlayan bir enzimdir. Frangualin A 'nın pankreatik lipaza bağlanması, yağ emilimini azaltma ve kilo vermede etkili olabileceğini göstermektedir.

Frangualin A 'nın GLP-1'e **-9 kcal/mol** bağlanma skoru elde edilmiştir. Bu skor, Orlistat'ın bağlanma skorundan **(-6 kcal/mol)** yüksektir. GLP-1, insülin salınımını teşvik eden ve glukagon salınımını inhibe eden bir hormondur. Frangualin A 'nın GLP-1'e bağlanması, kan

şekeri kontrolünü iyileştirme ve diyabet tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, moleküllerin, benzer bölgelere bağlandığı da görülmüştür. İn siliko deneyimizde kullandığıız moleküller (pozitif kontrol dahil) benzer farmakofor özelliklerine sahip olabilir. Farmakofor, bir molekülün biyolojik aktivitesinden sorumlu olan atom veya atom gruplarının düzenlemesidir. Benzer farmakofor özelliklerine sahip moleküller, proteinin aynı bölgesine bağlanma eğilimindedir. Bu açıdan benzer aminoasitler ile ligandlar arasında bağ kurulması önemlidir.

Bağ tipleri açısından ise, Hidrojen-tuz köprüsü-hidrofobik etkileşimleri açısından bağlanma değerlendirilir. Tüm bu oluşan bağların uzaklığı, sayısı bağlanmanın kuvvetli olması açısından fikir vermektedir. Hidrojen bağı tipi, bu etkileşimler içinde önemli bir yer tutmaktadır (Fu ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda potansiyeli yüksek olduğunu düşündüğümüz Frangualin A nın FTO ile 3 adet Hidrojen bağı yaptığı, GLP ile 1 adet, Lipaz ile 2, PPAR ile ise 4 adet H bağı meydana getirdiği görülmüştür. Frangualin A molekülünün proteinler ile yaptığı bağlar ve bağların yapıldığı aminoasit türleri ile pozitif kontrol Orlistat' a ait veriler Tablo 21' de gösterilmiştir.

Sonuç olarak; *Rumex Pulcher* L bitkisi üzerinde gerçekleştirdiğimiz çalışmada, bitki ekstraktının antioksidan kapasitesini in vitro yöntemlerle değerlendirdik. Ayrıca, obezite ile ilişkili proteinlere in siliko çalışmalarında bağlanma skorlarını belirledik. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, bitki ekstraktının antioksidan kapasitesine sahip olduğu ve ileride yapılacak çalışmalarla obezite tedavisinde potansiyel bir rol oynayabileceği tespit edildi. Majör bileşiklerin incelenmesi sırasında, Frangualin A molekülünün obezite ile ilişkilendirilmiş proteinlere yüksek afinitede bağlandığını saptadık. Bu molekülün obezite ile ilişkili olduğu literatürde de belirtilmektedir. Bitki ekstraktının potansiyel antiobezite etkisinin bu molekül ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak, daha fazla in vitro ve in vivo çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamalıyız. Bu çalışmanın, bulguları değerlendirildiğinde obezite tedavisi ve mekanizmasını aydınlatması açısından önemli bir başlangıç olduğunu belirtmekle beraber, Obeziteyle mücadelede bu çalışmanın rolünü daha iyi anlamak için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KAYNAKLAR

Abdul Rahman, H., Saari, N., Abas, F., Ismail, A., Mumtaz, M. W., & Abdul Hamid, A. (2017). Anti-obesity and antioxidant activities of selected medicinal plants and phytochemical profiling of bioactive compounds. *International Journal of Food Properties*, *20*(11), 2616-2629.

Agrawal, S. (Ed.). (2023). Obesity, bariatric and metabolic surgery: a comprehensive guide. *Springer Nature.*

Aguiree, F., Brown, A., Cho, N. H., Dahlquist, G., Dodd, S., Dunning, T., ... & Patterson, C. (2015*). IDF diabetes atlas. 2013.*

Al-Rubaye, H., McGlone, E. R., Farzaneh, B., Mustafa, L., Johnson, M., Kayal, A., ... & Khan, O. A. (2019). Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Laparoscopic, Endoscopic and Robotic Surgery*, 2(3), 53-58.

American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010; 33 (Suppl. 1): S62-S69. Erratum in: *Diabetes Care, 33, e57.*

Arıduru, R., & Arabacı, G. (2013). Ciğertaze otu (Salvia officinalis) bitkisinin antioksidan aktivitesinin belirlenmesi. *Sakarya University Journal of Science*, *17*(2), 241-246.

Arslan, M., Atmaca, A., Ayvaz, G., Başkal, N., Beyhan, Z., Bolu, E., ... & Yılmaz, M. (2009). *Metabolik sendrom klavuzu. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, 7-13.*

Asai, A., & Miyazawa, T. (2001). Dietary curcuminoids prevent high-fat diet–induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue. *The Journal of nutrition*, *131*(11), 2932-2935.

Association, A. D. (2021). 1. Improving care and promoting health in populations: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, *44*(Supplement_1), S7-S14.

Ataey, A., Jafarvand, E., Adham, D., & Moradi-Asl, E. (2020). The relationship between obesity, overweight, and the human development index in world health organization eastern mediterranean region countries. *Journal of Preventive Medicine and Public Health, 53(2), 98.*

Aya, V., Flórez, A., Perez, L., & Ramírez, J. D. (2021). Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PLoS One*, *16*(2), e0247039.

Aydoğdu, S., Güler, K., Bayram, F., Altun, B., Derici, Ü., Abacı, A., . . . Tokgözoğlu, L. (2019). Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 535*-546

Baggio, L. L., Huang, Q., Brown, T. J., & Drucker, D. J. (2004). Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure. *Gastroenterology*, 127(2), 546-558

Bahadoran, Z., Golzarand, M., Mirmiran, P., Shiva, N., & Azizi, F. (2012). Dietary total antioxidant capacity and the occurrence of metabolic syndrome and its components after a 3-year follow-up in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutrition & metabolism, 9, 1-9.*

Barber, T. M., Hanson, P., Weickert, M. O., & Franks, S. (2019). Obesity and polycystic ovary syndrome: implications for pathogenesis and novel management strategies. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, *13*, 1179558119874042.

Baroroh, U., Biotek, M., Muscifa, Z. S., Destiarani, W., Rohmatullah, F. G., & Yusuf, M. (2023). Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)*, *2*(1), 22-30

Beiroa, D., Imbernon, M., Gallego, R., Senra, A., Herranz, D., Villarroya, F., ... & Nogueiras, R. (2014). GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes, 63(10),* 3346-3358.

Berberoğlu, Z. & Hocaoglu, C. (2021). Küresel Sağlık Sorunu 'Obezite': Güncel Bir Gözden Geçirme. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi,* 8(3), 543-552.

Beshir, S. A., Elnour, A. A., Soorya, A., Mohamed, A. P., Goh, S. S. L., Hussain, N., ... & Abdelnassir, Z. (2023). A narrative review of approved and emerging anti-obesity medications. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 101757.

Beshir, S. A., Elnour, A. A., Soorya, A., Mohamed, A. P., Goh, S. S. L., Hussain, N., ... & Abdelnassir, Z. (2023). A narrative review of approved and emerging anti-obesity medications. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 10175

Beshir, S. A., Elnour, A. A., Soorya, A., Mohamed, A. P., Goh, S. S. L., Hussain, N., ... & Abdelnassir, Z. (2023). A narrative review of approved and emerging anti-obesity medications. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 101757.

Blüher, M., Aras, M., Aronne, L. J., Batterham, R. L., Giorgino, F., Ji, L., ... & Wilding, J. P. (2023). New insights into the treatment of obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism,* 25(8), 2058-2072.

Bray, G. A., Kim, K. K., Wilding, J. P., & World Obesity Federation. (2017). Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity reviews*, 18(7), 715-723.

Bull, F. C., Al-Ansari, S. S., Biddle, S., Borodulin, K., Buman, M. P., Cardon, G., ... & Willumsen, J. F. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British journal of sports medicine*, *54*(24), 1451-1462.

Büyüktuncel, E. (2013). Toplam fenolik içerik ve antioksidan kapasite tayininde kullanılan başlıca spektrofotometrik yöntemler. *Marmara Pharmaceutical Journal*, *17*(2), 93-103.

Calcaterra, V., Rossi, V., Mari, A., Casini, F., Bergamaschi, F., Zuccotti, G. V., & Fabiano, V. (2022). Medical treatment of weight loss in children and adolescents with obesity. *Pharmacological Research*, 106471.

Calle, E. E., & Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, 4(8), 579-591.

Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., & Thun, M. J. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *New England Journal of Medicine*, 348(17), 1625-1638.

Celi, F. S., & Shuldiner, A. R. (2002). The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and obesity. *Current diabetes reports*, *2*(2), 179-185.

Chakhtoura, M., Haber, R., Ghezzawi, M., Rhayem, C., Tcheroyan, R., & Mantzoros, C. S. (2023). Pharmacotherapy of obesity: An update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine*, *58*.

Che, X., Liu, Q., & Zhang, L. (2023). An accurate and universal protein-small molecule batch docking solution using Autodock Vina. *Results in Engineering*, *19*, 101335**.**

Cho, A. S., Jeon, S. M., Kim, M. J., Yeo, J., Seo, K. I., Choi, M. S., & Lee, M. K. (2010). Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food and chemical toxicology*, 48(3), 937-943.

Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*, *92*, 6-10.

Cielo, C. M., Keenan, B. T., Wiemken, A., Tapia, I. E., Kelly, A., & Schwab, R. J. (2021). Neck fat and obstructive sleep apnea in obese adolescents. *Sleep*, 44(11), zsab158.

Coronado-Cáceres, L. J., Rabadán-Chávez, G., Mojica, L., Hernández-Ledesma, B., Quevedo-Corona, L., & Lugo Cervantes, E. (2020). Cocoa (Theobroma cacao L.) seed proteins' anti-obesity potential through lipase inhibition using in silico, in vitro and in vivo models. *Foods*, *9*(10), 1359.

Dahlberg, S., Chang, E. T., Weiss, S. R., Dopart, P., Gould, E., & Ritchey, M. E. (2022). Use of Contrave, naltrexone with bupropion, bupropion, or naltrexone and major adverse cardiovascular events: a systematic literature review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 3049-3067.

De Pergola, G., & Silvestris, F. (2013). Obesity as a major risk factor for cancer. *Journal of obesity*, 2013.

Demirezer, L. O. O., Mine, U., Yukselen, O., Guvenalp, Z., & Sezerman, O. U. (2016). Molecular docking of Anthranoids on some targeted human proteins. *Fabad J. Pharm. Sci*, *41*, 1-16.

Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., ... & Froguel, P. (2007). Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature genetics*, 39(6), 724-726.

Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., ... & Froguel, P. (2007). Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature genetics*, 39(6), 724-726.

Drøyvold, W. B., Midthjell, K., Nilsen, T. I. L., & Holmen, J. (2005). Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *International journal of obesity*, 29(6), 650-655.

Duffey, K. J., Gordon-Larsen, P., Jacobs Jr, D. R., Williams, O. D., & Popkin, B. M. (2007). Differential associations of fast food and restaurant food consumption with 3-y change in body mass index: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *The American journal of clinical nutrition*, 85(1), 201-208.

Eisenberg, D., Shikora, S. A., Aarts, E., Aminian, A., Angrisani, L., Cohen, R. V., ... & Kothari, S. N. (2023). *2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) indications for metabolic and bariatric surgery.*

Fock, K. M., & Khoo, J. (2013). Diet and exercise in management of obesity and overweight. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 28, 59-63.

Fu, Y., Zhao, J., & Chen, Z. (2018). Insights into the molecular mechanisms of protein-ligand interactions by molecular docking and molecular dynamics simulation: A case of oligopeptide binding protein. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2018.

Gambioli, R., Lepore, E., Biondo, F. G., Bertolani, L., & Unfer, V. (2023). Risks and limits of bariatric surgery: old solutions and a new potential option. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, *27*(12).

Gao, X., Ohlander, M., Jeppsson, N., Björk, L., & Trajkovski, V. (2000). Changes in antioxidant effects and their relationship to phytonutrients in fruits of sea buckthorn (Hippophae rhamnoides L.) during maturation. *Journal of agricultural and food chemistry, 48(5), 1485-1490.*

Gasmi, A., Bjørklund, G., Mujawdiya, P. K., Semenova, Y., Dosa, A., Piscopo, S., ... & Costea, D. O. (2023). Dietary supplements and bariatric surgery. *Critical reviews in food science and nutrition, 63(25), 7477-7488.*

Gıdık, B., Zehra, C. A. N., Yurtvermez, B., & Üçüncü, G. A. (2022). Farklı lokasyonlarda doğal olarak yetişen sarı kantaron (Hypericum perforatum L.) bitki kısımlarının toplam polifenol, toplam flavonoid ve antioksidan aktiviteleri. *Bahri Dağdaş Bitkisel Araştırma Dergisi*, *11*(2), 157-164

Giri, S., & Bader, A. (2015). A low-cost, high-quality new drug discovery process using patient-derived induced pluripotent stem cells. *Drug discovery today*, *20*(1), 37-49.

Głuszek, S., Bociek, A., Suliga, E., Matykiewicz, J., Kołomańska, M., Bryk, P., ... & Kozieł, D. (2020). The effect of bariatric surgery on weight loss and metabolic changes in adults with obesity. *International journal of environmental research and public health*, *17*(15), 5342.

Greenway, F. L., Aronne, L. J., Raben, A., Astrup, A., Apovian, C. M., Hill, J. O., ... & Heshmati, H. M. (2019). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Gelesis100: a novel nonsystemic oral hydrogel for weight loss. *Obesity*, *27*(2), 205-216.

Hancı, T., Türkön, H., Aydoğdu, A. Ç., Yıldız, Ö., Karademirci, İ., & Çoker, I. (2012). Yüksek duyarlıklı c-reaktif protein (HSCRP) ve obezite ilişkisi. *Journal of turkish clinical biochemistry, 10,* 1-7.

Hariyanto, T. I., & Kurniawan, A. (2021). Obstructive sleep apnea (OSA) and outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine, 82,* 47-53.

Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *New England Journal of Medicine, 376(3), 254-266.*

Hildebrandt, X., Ibrahim, M., & Peltzer, N. (2023). Cell death and inflammation during obesity:"Know my methods, WAT (son)". *Cell Death & Differentiation*, *30*(2), 279-292.

Hosono, S., Matsuo, K., Hirose, K., Ito, H., Suzuki, T., Kawase, T., ... & Tanaka, H. (2011). Weight gain during adulthood and body weight at age 20 are associated with the risk of endometrial cancer in Japanese women. *Journal of epidemiology, 21(6), 466-473.*

Hou, X. D., Qin, X. Y., Hou, J., Tang, H., & Ge, G. B. (2022). The potential of natural sources for pancreatic lipase inhibitors: a solution of the obesity crisis?. *Expert Opinion on Drug Discovery*, *17*(12), 1295-1298.

Hu, L., Ma, L., Xia, X., Ying, T., Zhou, M., Zou, S., ... & Yin, J. (2022). Efficacy of bariatric surgery in the treatment of women with obesity and polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 107*(8), e3217-e3229.

Huei, C. S., Azlan, A., Ismail, A., Shafie, N. H., & Sultana, S. (2020). Antioxidant and anti-obesity properties of local chilies varieties in Malaysia. *Journal of food science and technology, 57, 3677-3687.*

Jaacks, L. M., Vandevijvere, S., Pan, A., McGowan, C. J., Wallace, C., Imamura, F., ... & Ezzati, M. (2019). The obesity transition: stages of the global epidemic. *The lancet Diabetes & endocrinology, 7*(3), 231-240.

Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., ... & Yanovski, S. Z. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation, 129(25_suppl_2), S102-S138.*

Jirapinyo, P., Dayyeh, B. K. A., & Thompson, C. C. (2017). Weight regain after Roux-en-Y gastric bypass has a large negative impact on the Bariatric Quality of Life Index. *BMJ open gastroenterology, 4(1), e000153.*.

Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., ... & Hassabis, D. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature, 596*(7873), 583-589.

Jung, U. J., Choi, M. S., 2014. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences,*

15(4), 6184-6223.

Kang, J. G., & Park, C. Y. (2012). Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes & metabolism journal*, *36(1)*, 13.

Karri, S., Sharma, S., Hatware, K., & Patil, K. (2019). Natural anti-obesity agents and their therapeutic role in management of obesity: A future trend perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *110*, 224-238.

Karu, N., Reifen, R., & Kerem, Z. (2007). Weight gain reduction in mice fed Panax ginseng saponin, a pancreatic lipase inhibitor. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *55*(8), 2824-2828.

Katsila, T., Spyroulias, G. A., Patrinos, G. P., & Matsoukas, M. T. (2016). Computational approaches in target identification and drug discovery. *Computational and structural biotechnology journal*, *14*, 177-184.

Kaya, E., & Yılmaz, Y. U. S. U. F. (2019). Türkiye'de ve dünyada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı epidemiyolojisi.

Kersten, S., Desvergne, B., & Wahli, W. (2000). Roles of PPARs in health and disease. *Nature*, *405(6785)*, 421-424.

Khaodhiar, L., Ling, P. R., Blackburn, G. L., & Bistrian, B. R. (2004). Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *28*(6), 410-415

Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., ... & Bolton, E. E. (2021). PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic acids research*, *49*(D1*), D1388-D1395.*

Klein S, Wadden T, Sugeman (2002) HJ. Obezite üzerine AGA teknik incelemesi. *Gastroenteroloji2002;* ***123*** : 882–932 .

Krekora-Wollny, K., & Suliga, E. (2017). Changes in body mass during weight loss treatment–a two-year prospective study. *Medical Studies/Studia Medyczne*, *33(4)*, 290-294.

Kurniawan, H., Dacamis, E. S., Simamora, A., Tobing, P. S. D. L., Hanapiah, A., & Santoso, A. W. (2020). Antioxidant, antidiabetic, and anti-obesity potential of Ipomoea reptans Poir leaves. *Borneo Journal of Pharmacy*, *3*(4), 216-226.

Kushner, R. F. (2018). Weight loss strategies for treatment of obesity: lifestyle management and pharmacotherapy. *Progress in cardiovascular diseases, 61*(2), 246-252.

Larsen, P. J., Vrang, N., & Tang-Christensen, M. (2003). Central pre-proglucagon derived peptides: opportunities for treatment of obesity. *Current pharmaceutical design, 9*(17), 1373-1382.

Lawal, U., Leong, S. W., Shaari, K., Ismail, I. S., Khatib, A., & Abas, F. (2017). α-glucosidase inhibitory and antioxidant activities of Different Ipomoea aquatica cultivars and LC–MS/MS profiling of the active cultivar. *Journal of Food Biochemistry, 41*(2), e12303.

Lee, E. Y., & Yoon, K. H. (2018). Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. *Frontiers of medicine, 12,* 658-666.

Lobstein, T., Brinsden, H., & Neveux, M. (2022). *World Obesity Atlas 2022.*

Lonardo, A., Leoni, S., Alswat, K. A., ve Fouad, Y. (2020). History of nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences, 21*(16), 5888.

Lopomo, A. N. G. E. L. A., Burgio, E., & Migliore, L. U. C. I. A. (2016). Epigenetics of obesity. *Progress in molecular biology and translational science, 140,* 151-184.

Maki, J., Oshimura, A., Tsukano, C., Yanagita, R. C., Saito, Y., Sakakibara, Y., & Irie, K. (2022). AI and computational chemistry-accelerated development of an alotaketal analogue with conventional PKC selectivity. *Chemical Communications*, *58*(47), 6693-6696.

Mandal, S. K., Kumar, B. K., Sharma, P. K., Murugesan, S., & Deepa, P. R. (2022). In silico and in vitro analysis of PPAR–α/γ dual agonists: Comparative evaluation of potential phytochemicals with anti-obesity drug orlistat. *Computers in Biology and Medicine, 147*, 105796.

Martínez-García, M., Garduño-Solórzano, G., Lopes, G., Sanchez, B. A., Urbatzka, R., Hentschke, G. S., ... & Vasconcelos, V. M. O. (2023). Antioxidant, anti-inflammatory and anti-obesity potential of extracts containing phenols, chlorophyll and carotenoids from Mexican wild populations of Bacopa monnieri (L.) Wettst. *Biology, 12*(4), 620.

Marzoog, B. A. (2023). The metabolic syndrome puzzles; possible pathogenesis and management. *Current Diabetes Reviews*, *19*(4), 59-66.

Mayi, T. H., Daoudi, M., Derudas, B., Gross, B., Bories, G., Wouters, K., ... & Chinetti-Gbaguidi, G. (2012). Human adipose tissue macrophages display activation of cancer-related pathways. *Journal of Biological Chemistry, 287*(26), 21904-21913.

Mechanick, J. I., Apovian, C., Brethauer, S., Garvey, W. T., Joffe, A. M., Kim, J., ... & Still, C. D. (2020). Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures–2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Surgery for Obesity and Related Diseases, 16*(2), 175-247.

Melton, G. B., Steele, K. E., Schweitzer, M. A., Lidor, A. O., & Magnuson, T. H. (2008). Suboptimal weight loss after gastric bypass surgery: correlation of demographics, comorbidities, and insurance status with outcomes. *Journal of Gastrointestinal Surgery, 12*(2), 250-255.

Melton, G. B., Steele, K. E., Schweitzer, M. A., Lidor, A. O., & Magnuson, T. H. (2008). Suboptimal weight loss after gastric bypass surgery: correlation of demographics, comorbidities, and insurance status with outcomes. *Journal of Gastrointestinal Surgery, 12(2),* 250-255.

Mendoza-Sánchez, M., Pérez-Ramírez, I. F., Wall-Medrano, A., Martinez-Gonzalez, A. I., Gallegos-Corona, M. A., & Reynoso-Camacho, R. (2019). Chemically induced common bean (Phaseolus vulgaris L.) sprouts ameliorate dyslipidemia by lipid intestinal absorption inhibition. *Journal of functional foods, 52,* 54-62.

Mertens, I., & Gaal, L. V. (2002). Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obesity reviews, 3*(2), 85-101.

Migliaccio, S., Brasacchio, C., Pivari, F., Salzano, C., Barrea, L., Muscogiuri, G., ... & Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) Group. (2020). What is the best diet for cardiovascular wellness? A comparison of different nutritional models. *International Journal of Obesity Supplements, 10*(1), 50-61.

Miles, J. M., Leiter, L., Hollander, P., Wadden, T., Anderson, J. W., Doyle, M., ... & Klein, S. (2002). Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes care, 25*(7), 1123-1128.

Mopuri, R., & Islam, M. S. (2017). Medicinal plants and phytochemicals with anti-obesogenic potentials: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 89,* 1442-1452.

Muscogiuri, G., Verde, L., Sulu, C., Katsiki, N., Hassapidou, M., Frias-Toral, E., ... & Barrea, L. (2022). Mediterranean diet and obesity-related disorders: what is the evidence?. *Current obesity reports*, *11*(4), 287-304.

Nauck, M. A. (1998). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): a potent gut hormone with a possible therapeutic perspective. *Acta diabetologica*, *35*(3), 117-129.

Newman, A. B., Foster, G., Givelber, R., Nieto, F. J., Redline, S., & Young, T. (2005). Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Archives of internal medicine*, *165*(20), 2408-2413.

Nikniaz, Z., Nikniaz, L., Farhangi, M. A., Mehralizadeh, H., & Salekzamani, S. (2023). Effect of Orlistat on anthropometrics and metabolic indices in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*, *23*(1), 142.

Ninomiya, K., Matsuda, H., Shimoda, H., Nishida, N., Kasajima, N., Yoshino, T., ... & Yoshikawa, M. (2004). Carnosic acid, a new class of lipid absorption inhibitor from sage. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *14*(8), 1943-1946.

Noria, S. F., Shelby, R. D., Atkins, K. D., Nguyen, N. T., & Gadde, K. M. (2023). Weight regain after bariatric surgery: scope of the problem, causes, prevention, and treatment. *Current diabetes reports*, *23*(3), 31-42.

Obezite, T. E. M. D., & Grubu, H. Ç. (2019). Obezite tanı ve tedavi kılavuzu 2019, 8. baskı. *Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*.

Onalan, E., Yakar, B., Onalan, E. E., Karakulak, K., Kaymaz, T., & Donder, E. (2022). m (6) A RNA, FTO, ALKBH5 expression in type 2 diabetic and obesity patients. *J Coll Phys Surg Pak*, *32*, 1143-1148.

Orak, H. H. (2006). Total antioxidant activities, phenolics, anthocyanins, polyphenoloxidase activities and its correlation of some important red wine grape varieties which are grown in Turkey. *Electronic Journal of Polish Agricultural Universities*, *9*(1), 118.

Ortega, E., Morínigo, R., Flores, L., Moize, V., Rios, M., Lacy, A. M., & Vidal, J. (2012). Predictive factors of excess body weight loss 1 year after laparoscopic bariatric surgery. *Surgical endoscopy*, *26*, 1744-1750.

Ozata, M., Mergen, M., Oktenli, C., Aydin, A., Sanisoglu, S. Y., Bolu, E., ... & Ozdemir, I. C. (2002). Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clinical biochemistry*, *35*(8), 627-631

Özbakkaloğlu, M., & Demirci, C. (2003). Yüz- yılın Salgını: Metabolik Sendrom. *SSK Tepecik Hastane Dergisi*, 121-127

Öztan, T. (2006). *Mor havuç, konsantresi, şalgam suyu, nar suyu ve nar ekşisi ürünlerinde antioksidan aktivitesi tayini ve fenolik madde profilinin belirlenmesi (Doctoral dissertation, Fen Bilimleri Enstitüsü)*

Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2*, 270-278.

Panel, O. E., American College of Cardiology, & American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (2014). Expert panel report: guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *22*, S41-S410.

Pendyala, S., Neff, L. M., Suárez-Fariñas, M., & Holt, P. R. (2011). Diet-induced weight loss reduces colorectal inflammation: implications for colorectal carcinogenesis. *The American journal of clinical nutrition*, *93(2)*, 234-242.

Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *International journal of molecular sciences*, *20*(18), 4331.

Rauter, A. P., Martins, A., Borges, C., Mota-Filipe, H., Pinto, R., Sepodes, B., & Justino, J. (2010). Antihyperglycaemic and protective effects of flavonoids on streptozotocin–induced diabetic rats. *Phytotherapy Research*, *24*(S2), S133-S138.

Rebello, C. J., & Greenway, F. L. (2020). Obesity medications in development. *Expert opinion on investigational drug*s, 29(1), 63-71.

Reeves, G. K., Pirie, K., Beral, V., Green, J., Spencer, E., & Bull, D. (2007). Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *Bmj*, *335*(7630), 1134.

Rose, Y., Duarte, J. M., Lowe, R., Segura, J., Bi, C., Bhikadiya, C., ... & Westbrook, J. D. (2021). RCSB Protein Data Bank: architectural advances towards integrated searching and efficient access to macromolecular structure data from the PDB archive. *Journal of molecular biology*, *433*(11), 166704.

Sacks, F. M., Bray, G. A., Carey, V. J., Smith, S. R., Ryan, D. H., Anton, S. D., ... & Williamson, D. A. (2009). Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *New England Journal of Medicine*, *360*(9), 859-873.

Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... & IDF Diabetes Atlas Committee. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, *157*, 107843.

Schwartz, A. R., Patil, S. P., Laffan, A. M., Polotsky, V., Schneider, H., & Smith, P. L. (2008). Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), 185-192.

Segall, M. D., & Barber, C. (2014). Addressing toxicity risk when designing and selecting compounds in early drug discovery. *Drug discovery today*, *19*(5), 688-693.

Segura, J., Rose, Y., Bi, C., Duarte, J., Burley, S. K., & Bittrich, S. (2023). RCSB Protein Data Bank: visualizing groups of experimentally determined PDB structures alongside computed structure models of proteins. *Frontiers in Bioinformatics*, *3*.

Shaker, B., Ahmad, S., Lee, J., Jung, C., & Na, D. (2021). In silico methods and tools for drug discovery. *Computers in biology and medicine*, *137*, 104851.

Shamarao, N., & Chethankumar, M. (2022). Antiobesity drug-likeness properties and pancreatic lipase inhibition of a novel low molecular weight lutein oxidized product, LOP6. *Food & Function*, *13*(11), 6036-6055.

Sheng, L., Qian, Z., Zheng, S., & Xi, L. (2006). Mechanism of hypolipidemic effect of crocin in rats: crocin inhibits pancreatic lipase. *European journal of pharmacology*, *543*(1-3), 116-122.

Shin, J. E., Han, M. J., & Kim, D. H. (2003). 3-Methylethergalangin isolated from Alpinia officinarum inhibits pancreatic lipase. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *26*(6), 854-857.

Singer-Englar, T., Barlow, G., & Mathur, R. (2019). Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 13(1), 3-15.

Singh, R. K., Kumar, P., & Mahalingam, K. (2017). Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes rendus biologies*, 340(2), 87-108.

Stuby, J., Gravestock, I., Wolfram, E., Pichierri, G., Steurer, J., & Burgstaller, J. M. (2019). Appetite-suppressing and satiety-increasing bioactive phytochemicals: A systematic review. *Nutrients*, *11*(9), 2238.

Swinburn, B. A., Sacks, G., Hall, K. D., McPherson, K., Finegood, D. T., Moodie, M. L., & Gortmaker, S. L. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The lancet*, 378(9793), 804-814.

Takahashi, A., Shimizu, H., Okazaki, Y., Sakaguchi, H., Taira, T., Suzuki, T., Chiji, H., (2018). Dose-dependent effects of chlorogenic acids on the formation of oxygen radicals by neutrophils in the extracellular and intracellular spaces. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 82(7), 1214-1222.

Torgerson, J. S., Hauptman, J., Boldrin, M. N., & Sjöström, L. (2004). XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Clinical Diabetology*, 5(2), 95-104.

Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, *31*(2), 455-461.

Tzeng, T. F., Lu, H. J., Liou, S. S., Chang, C. J., & Liu, I. M. (2012). Emodin, a naturally occurring anthraquinone derivative, ameliorates dyslipidemia by activating AMP-activated protein kinase in high-fat-diet-fed rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.

Vona-Davis, L., & Rose, D. P. (2007). Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocrine-related cancer*, 14(2), 189-206.

Vrang, N., & Larsen, P. J. (2010). Preproglucagon derived peptides GLP-1, GLP-2 and oxyntomodulin in the CNS: role of peripherally secreted and centrally produced peptides. *Progress in neurobiology*, 92(3), 442-462.

Vroegrijk, I. O., Van Diepen, J. A., Van den Berg, S., Westbroek, I., Keizer, H., Gambelli, L., Hontecillas, R., Bassaganya-Riera, J., Zondag, G. C., Romijn, J. A. (2011). Plant-derived polyphenols attenuate lipid-induced intestinal inflammation and improvement of glucose homeostasis in obese mice. *Obesity*, 19(12), 2293-2301.

Wang, G., Wu, P., Qiu, Y., Dong, X., Wang, Y., Chi, Y., ... & Du, Z. (2021). Effect of beinaglutide treatment on weight loss in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus and overweight/obesity. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, *65*, 421-427.

Wang, J. Y., Wang, Q. W., Yang, X. Y., Yang, W., Li, D. R., Jin, J. Y., ... & Zhang, X. F. (2023). GLP− 1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 1085799.

Weibel, E. K., Hadvary, P., Hochuli, E., Kupfer, E., & Lengsfeld, H. (1987). Lipstatin, an inhibitor of pancreatic lipase, produced by Streptomyces toxytricini I. Producing organism, fermentation, isolation and biological activity. *The Journal of antibiotics*, *40*(8), 1081-1085.

Willett, W. C., & Leibel, R. L. (2002). Dietary fat is not a major determinant of body fat. *The American journal of medicine*, *113(9)*, 47-59.

Wolin, K. Y., Carson, K., & Colditz, G. A. (2010). Obesity and cancer. *The oncologist*, *15(6*), 556-565.

World Health Organization. (2022). WHO European regional obesity report 2022. World Health Organization. *Regional Office for Europe.*

Xiao, L., Zhang, J., Li, H., Liu, J., He, L., Zhang, J., & Zhai, Y. (2010). Inhibition of adipocyte differentiation and adipogenesis by the traditional Chinese herb Sibiraea angustata. *Experimental Biology and Medicine*, *235*(12), 1442-1449.

Yildirim, A., Ali, Ş. E. N., Doğan, A., & Bitis, L. (2019). Antioxidant and anti-inflammatory activity of capitula, leaf and stem extracts of Tanacetum cilicicum (Boiss.) Grierson. *International Journal of Secondary Metabolite*, 6(2), 211-222.

Yin, D., Li, Y., Liao, X., Tian, D., Xu, Y., Zhou, C., ... & Peng, C. (2023). FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases. *British Journal of Nutrition*, 1-8.

Yoo, S. (2018). Dynamic energy balance and obesity prevention. *Journal of obesity & metabolic syndrome*, 27(4), 203.

Zahmatkesh, A., Sohouli, M. H., Shojaie, S., & Rohani, P. (2023). The effect of orlistat in the treatment of non-alcoholic fatty liver in adolescents with overweight and obese. *European Journal of Pediatrics*, 1-10.

Zhang, R., Zeng, Q., Deng, Y., Zhang, M., Wei, Z., Zhang, Y., & Tang, X. (2013). Phenolic profiles and antioxidant activity of litchi pulp of different cultivars cultivated in Southern China. *Food chemistry*, 136(3-4), 1169-1176.

Zhao, X., Yang, Y., Sun, B. F., Zhao, Y. L., & Yang, Y. G. (2014). FTO and obesity: mechanisms of association. *Current diabetes reports*, *14*, 1-9.

Zou, Y., Chang, S. K., Gu, Y., & Qian, S. Y. (2011). Antioxidant activity and phenolic compositions of lentil (Lens culinaris var. Morton) extract and its fractions. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(6), 2268-2276.