

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YL-2026-0046

OBEZ KEDİLERDE KİSSPEPTİN-1, SPEKSİN VE GALANİN
HORMON DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ

İREM HELVACIOĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. FUNDA KIRAL

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından

VTF-24049 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2026

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde İrem Helvacıoğlu tarafından hazırlanan ‘‘Obez Kedilerde Kisspeptin-1, Speksin ve Galanin Hormon Düzeylerinin Ölçülmesi’’ başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04.06.2026

Üye (T.D.) : Prof. Dr. Funda KIRAL Aydın Adnan Menderes
Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Pınar ALKIM ULUTAŞ Aydın Adnan Menderes
Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Hakan TEKELİ Burdur Mehmet Akif
Ersoy Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam süresince gösterdiği ilgi, sabır ve akademik rehberliğiyle bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini her daim içtenlikle paylaşan değerli danışman hocam Prof. Dr. Funda KIRAL'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Her durumda bilgi ve birikimleriyle destek sağlayan Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyeleri olan Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK'e, Prof. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ'a, Prof. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK'a ve Dr. Öğr. Üyesi Gamze Sevri EKREN AŞIÇI'ya ve Zootekni Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hüsnü Erbay BARDAKÇIOĞLU'na teşekkür ederim.

Çalışmamın klinik aşamasında kapılarını açan, hayvan materyalinin sağlanmasında ve uygulama süreçlerinde sağladığı katkılar ile her türlü desteği esirgemeyen Özel İzmir VetGO Veteriner Polikliniği sahibi Veteriner Hekim Onur KISAOĞLU'na ve kliniğin yönetsel süreçlerinde gösterdiği kolaylaştırıcı tutum için müdürüm Hilal IŞIK'a içtenlikle teşekkür ederim.

Kan örneklerinin alınması aşamasında titizlik ve özveriyle yardımını esirgemeyen veteriner teknikeri Mustafa ŞAHİN'e sağladığı pratik katkılar için ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Tez sürecinde yanımda olan, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve çalışmamın her aşamasında motivasyonumu canlı tutan kıymetli arkadaşım Armağan YİĞİT'e de içten teşekkürlerimi iletmek isterim.

Son olarak, hayatımın her döneminde olduğu gibi bu süreçte de maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili annem Sevgi HELVACIOĞLU'na ve babam Hasan HELVACIOĞLU'na sonsuz sevgilerimi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kedilerde Obezite.....	3
2.2. Kedilerde Obezitenin Etiyolojisi	4
2.2.1. İçsel Faktörler.....	5
2.2.1.1. Yaş.....	5
2.2.1.2. Cinsiyet ve Kısırlaştırma	5
2.2.1.3. Irk ve Genetik Faktörler	6
2.2.2. Dışsal Faktörler	6
2.2.2.1. Diyet.....	6
2.2.2.2. Hareketsizlik, Stres ve İç Mekân Yaşam Tarzı	6
2.2.2.3. Kedi ve Sahibinin İlişkisi	7
2.3. Kedilerde Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi	7
2.3.1. Kedilerde Vücut Kondisyon Skorunun Belirlenmesi.....	9
2.3.2. Kedilerde Vücut Kitle İndeksi.....	11
2.4. Obezitenin Metabolizma Üzerindeki Etkileri Ve Nöropeptitler.....	12
2.4.1. Speksin	13
2.4.1.1. Speksin Sentezi ve Salgılanması	13
2.4.1.2. Speksin Reseptörleri.....	14
2.4.1.3. Speksinin Biyolojik İşlevi	15
2.4.1.4. Speksin ve Gıda Alımı	16
2.4.1.5. Speksin ve Sindirim Sistemi	18

2.4.2. Galanin	19
2.4.2.1. Galanin'in Salgılanması ve Dağılımı	19
2.4.2.2. Galanin Reseptörleri ve Sinyal İletimi	20
2.4.2.2.1. Galanin Reseptör Tipi 1 (GalR1)	21
2.4.2.2.2. Galanin Reseptör Tipi 2	21
2.4.2.2.3. Galanin Reseptör Tipi 3	22
2.4.2.3. Galanin'in Biyolojik İşlevi.....	23
2.4.2.4. Galanin ve Glukoz Homeostazı.....	25
2.4.3. Kisspeptin-1	26
2.4.3.1. Kisspeptin-1 Reseptörleri ve Hücre Sinyal Transdüksiyonu	26
2.4.3.2. Kisspeptin-1 Metabolizması ve Salgılanması	27
2.4.3.3. Kisspeptin-1'in Biyolojik İşlevi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Gereç	30
3.1.1. Kullanılan Cihazlar	31
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....	32
3.2. Yöntem	32
3.2.1. Hayvanların Klinik Muayenesi ve Vücut Ağırlığının Belirlenmesi.....	32
3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilen Kedilerin Gruplandırılması	32
3.2.3. Kan Örneklerinin Alınması	33
3.2.4. Rutin Biyokimyasal Analizler	34
3.2.5. SPX, GAL ve KISS-1'in ELISA Yöntemi ile Analizi	34
3.2.6. ELISA Yöntemi ile GAL, SPX ve KISS-1 Analiz Prosedürü	36
3.2.6.1. ELISA Testi Uygulama Basamakları	37
3.2.7. İstatistiksel Analizler.....	40
4. BULGULAR	42
4.1. Canlı Ağırlık Değişimleri	42
4.2. Biyokimyasal Parametreler	43
4.3. Serum SPX, GAL ve KISS-1 Düzeyleri	44
4.4. Biyokimyasal Parametreler ve Nöropeptit Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi	45
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	58
EKLER	71
Ek 1 (ADÜ-HAYDEK)	71

BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	72
ÖZ GEÇMİŞ	73

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AgRP	: Agouti ile İlişkili Peptid
AKT	: Protein Kinaz
AMP	: Adenozin Monofosfat
ARC	: Arkuat Çekirdek
AVPV	: Anteroventral Periventriküler Çekirdek
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CART	: Kokain ve Amfetamin ile Düzenlenen Transkript
CCK	: Kolesistokinin
CREB	: Siklik AMP-Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein
CYP7A1	: Kolesterol 7 α -Hidroksilaz 1
DAG	: Diyasilgliserol
DEXA/DXA	: Çift Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi
ERK1/2	: Ekstraselüler Sinyal Düzenleyici Kinazlar 1 ve 2
FISH	: Floresan In Situ Hibridizasyon
FPG	: Açlık Plazma Glukozu
GAL	: Galanin
GALP	: Galanin Benzeri Peptid
GALR	: Galanin Reseptörü
GALR1	: Galanin Reseptör Tipi 1
GALR2	: Galanin Reseptör Tipi 2
GALR3	: Galanin Reseptör Tipi 3
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GLUT4	: Glukoz Taşıyıcı Tip 4
GMAP	: Galanin Mesaj İlişkili Protein
GPCR	: G Proteinine Bağlı Reseptör

GPR54	: G Proteinine Bağlı Reseptör 54
GSIS	: Glukoza Bağlı İnsülin Salınımı
HbA1c	: Glikozillenmiş Hemoglobin
HOMA-IR	: İnsülin Direnci Homeostaz Model Değerlendirmesi
HPG	: Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aks
HRP	: Horseradish Peroksidaz
ICV	: İntraserebroventriküler
InsR	: İnsülin Reseptörü
IP3	: İnositol-1,4,5-Trifosfat
KISS-1	: Kisspeptin-1
KISS1R	: Kisspeptin Reseptörü
LIM	: Bacak İndeksi
MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MKK3/6	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz Kinaz 3/6
NPY	: Nöropeptit Y
NUCB-2	: Nükleobindin-2
PKA	: Protein Kinaz A
PKB	: Protein Kinaz B
PKC	: Protein Kinaz C
PLC	: Fosfolipaz C
POMC	: Proopiomelanokortin
PVH	: Paraventriküler Hipotalamik Çekirdek
PVN	: Paraventriküler Çekirdek
PYY	: Peptid YY
RC	: Göğüs Kafesi Çevresi
SPX	: Speksin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Evcil kedilerde obezite için risk faktörleri (Saavedra ve diğerleri, 2024).....	4
Şekil 2. Kedilerde yaşa göre obezite prevalansı (Russell ve diğerleri,2000).....	5
Şekil 3. Kedilerde vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplamak için kullanılan denklem.....	12
Şekil 4. Çeşitli türlerdeki speksin ve galanin protein dizilerinin karşılaştırılması . Prohormon kesilme/amidasyon bölgeleri yeşil kutu içinde ve amino asit değişimleri kırmızı kutu içinde gösterilmiştir (Mohd Zahir ve diğerleri, 2022).	15
Şekil 5. Speksinin beyin, kas, pankreas, karaciğer ve yağ dokusundaki biyolojik etkileri (Yu ve diğerleri, 2022).	16
Şekil 6. Speksinin balık modellerinde gıda alımı üzerindeki işlevsel rolü. (Ma ve diğerleri,2017)	17
Şekil 7. Fare dokularında speksin ve augurin mRNA'sının ekspresyonu(Mirabeau ve diğerleri, 2007).....	18
Şekil 8. Galanin reseptörlerinin, farklı ikinci haberci sistemlerinin uyarılması yoluyla etki göstermesi (Šípková ve diğerleri, 2017)	20
Şekil 9. Galanin reseptörlerinin sinyal yolları (Lang ve diğerleri, 2015).	22
Şekil 10. GAL'ın beyin, kas, pankreas ve yağ dokusundaki biyolojik etkileri (Gallagher ve diğerleri, 2024).	24
Şekil 11. Kisspeptin-KISS1R Sinyal Yolu (Cvetković ve diğerleri, 2013).....	27
Şekil 12. Speksin kitine ait R ² grafiği	35
Şekil 13. GAL kitine ait R ² grafiği.....	35
Şekil 14. Kisspeptin-1 kitine ait R ² grafiği	35

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Speksin ELISA Kiti ve Çalışılan ELISA plakası.....	39
Resim 2. Galanin ELISA Kiti ve Çalışılan ELISA plakası.....	39
Resim 3. Kisspeptin-1 ELISA Kiti ve Çalışılan ELISA plakası	40
Resim 4. Normal kondisyona sahip kediler	43
Resim 5. Normal üstü kondisyona sahip kediler	43
Resim 6. Obez kondisyona sahip kediler	43

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Evcil kedilerde obezite ile ilişkili epidemiyolojik risk faktörleri (Saavedra ve diğerleri, 2024).....	4
Tablo 2. Kedilerde vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler (Santarossa ve diğerleri, 2017).....	8
Tablo 3. Kedilerde 5 ve 9 kademeli vücut kondisyon skoru değerlendirme kriterleri, (AAHA, 2010; WSAVA, 2013).....	10
Tablo 4. Çalışmaya katılan kedilere ait bilgiler.....	30
Tablo 5. SPX için Standart çözelti hazırlanması	36
Tablo 6. GAL için Standart çözelti hazırlanması	36
Tablo 7. KISS-1 İçin Standart çözelti hazırlanması	37
Tablo 8. Normal, normal üstü ve obez gruplarının ortalama kiloları	42
Tablo 9. Normal, normal üstü ve obez gruplarının ortalama Glukoz, TG, Kolesterol, ALT, AST ve Ca değerleri	44
Tablo 10. Normal, normal üstü ve obez gruplarının ortalama SPX, GAL ve KISS-1 değerleri	45
Tablo 11. Biyokimyasal Parametreler ve Nöropeptit Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi (r ve P Değerleri).....	46

ÖZET

OBEZ KEDİLERDE KİSSPEPTİN-1, SPEKSİN VE GALANİN HORMON DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ

Helvacıoğlu İ. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya (Veteriner) Yüksek Lisans Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2026.

Amaç: Bu çalışma, farklı vücut kondisyon skorlarına (VKS) sahip kedilerde serum speksin (SPX), galanin (GAL) ve kisspeptin-1 (KISS-1) düzeylerini ölçmeyi ve bu nöropeptitlerin temel metabolik parametrelerle (glukoz, trigliserit, kolesterol, ALT, AST, kalsiyum) olan ilişkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Özel İzmir VetGO Veteriner Polikliniği'ne çeşitli nedenlerle başvuran, 1 yaş ve üzeri, kısırlaştırılmış, sistemik hastalığı bulunmayan 45 kedi dahil edilmiştir. Kediler dokuz puanlı VKS sistemine göre normal (VKS 5, n=15), normal üstü (VKS 6-7, n=15) ve obez (VKS 8-9, n=15) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. *Vena cephalica antebrachii*'den alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serumlar elde edilmiştir. Serum SPX, GAL ve KISS-1 düzeyleri kedi spesifik ticari ELISA kitleri kullanılarak ELISA okuyucuda ölçülmüş; rutin biyokimyasal parametreler ticari test kitleri ile spektrofotometrik yöntemle belirlenmiştir. Veriler SPSS 22.0 programı ile tek yönlü varyans analizi, post hoc Scheffe testi ve Pearson/Spearman korelasyon analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Serum SPX düzeyleri normal grupta ($453,43 \pm 25,16$ pg/mL), normal üstü ($351,19 \pm 17,46$ pg/mL) ve obez gruba ($354,47 \pm 8,05$ pg/mL) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur ($P=0,001$). Serum GAL düzeyleri obez grupta ($49,00 \pm 4,92$ pg/mL), normal gruba ($35,03 \pm 3,86$ pg/mL) göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($P=0,036$). KISS-1 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiş ($P=0,254$), ancak obez grupta artış eğilimi gözlenmiştir. Biyokimyasal parametreler incelendiğinde, glukoz, trigliserit, kolesterol ve kalsiyum düzeylerinin obez grupta diğer gruplara kıyasla anlamlı biçimde yüksek olduğu saptanmıştır ($P<0,05$). ALT ve AST düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P>0,05$). Korelasyon analizinde SPX ile vücut ağırlığı arasında negatif ($r=-0,374$; $P=0,022$), GAL ile trigliserit arasında pozitif ($r=0,371$; $P=0,016$), KISS-1 ile trigliserit ($r=0,461$; $P=0,008$) ve AST ($r=0,466$; $P=0,019$) arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir.

Sonuç: Elde edilen bulgular, speksinin kedilerde enerji homeostazını düzenleyen anoreksijenik bir nöropeptit olarak görev yaptığını ve obezite ile baskılandığını ortaya koymaktadır. Galaninin ise oreksijenik etkileri aracılığıyla yağ alımını artırarak obezite patofizyolojisinde aktif rol oynadığı düşünülmektedir. Kisspeptin-1'in metabolik süreçlerle daha dolaylı bir ilişki içinde olduğu ve enerji dengesi ile üreme eksenini arasında modülatör bir işlev üstlenebileceği değerlendirilmektedir. Bu çalışma, kedilerde obezite ile SPX, GAL ve KISS-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi eş zamanlı olarak değerlendiren ilk çalışmalardan biri olup, söz konusu nöropeptitlerin veteriner klinik pratiğinde potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabilmesine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Galanin, Kedi, Kisspeptin-1, Obezite, Speksin.

ABSTRACT

MEASUREMENT OF KISSPEPTIN-1, SPEXIN AND GALANIN HORMONE LEVELS IN OBESE CATS

Helvacioğlu İ. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Biochemistry (Veterinary) Master's Program, Master's Thesis, Aydın, 2026.

Objective: This study aimed to measure serum spexin (SPX), galanin (GAL), and kisspeptin-1 (KISS-1) levels in cats with different body condition scores (BCS) and to evaluate the associations of these neuropeptides with key metabolic parameters including glucose, triglycerides, cholesterol, ALT, AST, and calcium.

Materials and Methods: Forty-five healthy, neutered cats aged one year or older, presenting to a private veterinary clinic in Izmir for routine procedures, were enrolled in the study. Cats were classified into three groups based on the nine-point BCS system: normal (BCS 5, n=15), overweight (BCS 6-7, n=15), and obese (BCS 8-9, n=15). Blood samples were collected from the *Vena cephalica antebrachii* and centrifuged at 3000 rpm for 15 minutes to obtain serum. Serum SPX, GAL, and KISS-1 concentrations were measured using feline-specific commercial ELISA kits, while routine biochemical parameters were determined spectrophotometrically using commercial test kits. Data were analyzed using one-way, post hoc Scheffe test, and Pearson/Spearman correlation analyses with SPSS 22.0.

Results: Serum SPX concentrations were significantly higher in the normal group (453.43 ± 25.16 pg/mL) compared to both the overweight (351.19 ± 17.46 pg/mL) and obese groups (354.47 ± 8.05 pg/mL) ($P=0.001$). Serum GAL levels were significantly elevated in the obese group (49.00 ± 4.92 pg/mL) relative to the normal group (35.03 ± 3.86 pg/mL) ($P=0.036$). No statistically significant difference was observed in KISS-1 levels among the groups ($P=0.254$), although an increasing trend was noted in the obese group. Glucose, triglyceride, cholesterol, and calcium levels were significantly higher in the obese group compared to the other groups ($P<0.05$), whereas ALT and AST levels did not differ significantly between groups ($P>0.05$). Correlation analysis revealed a significant negative association between SPX and body weight ($r=-0.374$; $P=0.022$), a positive correlation between GAL and triglycerides ($r=0.371$; $P=0.016$), and positive associations between KISS-1 and both triglycerides ($r=0.461$; $P=0.008$) and AST ($r=0.466$; $P=0.019$).

Conclusion: The findings suggest that spexin functions as an anorexigenic neuropeptide regulating energy homeostasis in cats, with its levels being suppressed in association with obesity. Galanin appears to actively contribute to obesity pathophysiology through its orexigenic effects on fat intake. Kisspeptin-1 appears more indirectly related to metabolic processes and may serve as a modulator between energy balance and the reproductive axis. To the best of our knowledge, this study is one of the first to simultaneously evaluate the relationship between obesity and serum SPX, GAL, and KISS-1 levels in cats, suggesting that these neuropeptides may serve as potential biomarkers in feline clinical practice.

Keywords: Cat, Galanin, Kisspeptin-1, Obesity, Spexin.

1. GİRİŞ

Obezite, enerji alımı ile enerji harcaması arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişen ve aşırı yağ dokusu birikimi ile karakterize edilen önemli bir metabolik bozukluktur. Günümüzde hem insanlarda hem de evcil hayvanlarda görülme sıklığı artan obezitenin; diyabetes mellitus, lipid metabolizması bozuklukları, kardiyorespiratuvar problemler ve çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (German, 2006; Coelho ve diğerleri, 2013). Özellikle evcil kedilerde obezite, yaşam kalitesini azaltan ve yaşam süresini olumsuz etkileyebilen önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (Lund ve diğerleri, 2005).

Evcil kedilerin yaşam tarzında meydana gelen değişiklikler, fiziksel aktivitenin azalması, iç mekân yaşamının yaygınlaşması ve enerji yoğun diyetlerin tüketimi, obezite gelişim riskini artırmaktadır (German, 2006; Saavedra ve diğerleri, 2024). Bununla birlikte obezite yalnızca enerji fazlalığı ile açıklanamamakta; hormonal düzenekler, nöroendokrin sistemler ve metabolik adaptasyon mekanizmalarının da sürece aktif olarak katıldığı bildirilmektedir (Walewski ve diğerleri, 2014; Marcos ve Coveñas, 2021). Bu nedenle son yıllarda obezitenin patofizyolojisinde rol oynayan nöropeptitler ve metabolik hormonlar üzerine yapılan çalışmalar artış göstermiştir (Gallagher ve diğerleri, 2024).

Yağ dokusu uzun yıllar yalnızca enerji depolayan pasif bir yapı olarak değerlendirilmiş olsa da günümüzde birçok adipokin, hormon ve nöropeptit salgılayan aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (Coelho ve diğerleri, 2013). Obezite ile birlikte gelişen metabolik değişimlerin; iştah regülasyonu, enerji homeostazı, glukoz metabolizması ve lipid metabolizması üzerinde etkili olan çeşitli nöropeptitlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Gallagher ve diğerleri, 2024). Bu nöropeptitler arasında yer alan speksin (SPX), son yıllarda enerji metabolizması ve iştah düzenlenmesi üzerindeki etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir. Deneysel çalışmalarda speksinin anoreksijenik etkiler gösterebildiği ve enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynayabileceği bildirilmektedir (Marcos ve Coveñas, 2021; Gallagher ve diğerleri, 2024). Buna karşılık galanin, özellikle yağ alımı ve iştah regülasyonu ile ilişkili oreksijenik bir nöropeptit olarak tanımlanmakta ve obezite ile ilişkili metabolik süreçlerde görev aldığı düşünülmektedir (Marcos ve Coveñas, 2021). Kisspeptin-1 ise temel olarak hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın düzenlenmesinde görev alan bir nöropeptit olmakla

birlikte, son yıllarda enerji dengesi, glukoz homeostazı ve metabolik adaptasyon süreçleri ile ilişkili olabileceği de bildirilmektedir (Hudson ve Kauffman, 2022).

Kedilerde obezite ile ilişkili metabolik değişikliklerin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar bulunmasına rağmen, speksin, galanin ve kisspeptin-1 düzeylerinin birlikte değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle söz konusu nöropeptitlerin obezite ile ilişkilerinin ortaya konulması, enerji metabolizmasının anlaşılması ve potansiyel biyobelirteçlerin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, farklı vücut kondisyon skorlarına sahip kedilerde serum speksin, galanin ve kisspeptin-1 düzeylerinin belirlenmesi; ayrıca bu nöropeptitlerin glukoz, trigliserit (TG), kolesterol, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST) ve kalsiyum (Ca) gibi temel biyokimyasal parametrelerle olan ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

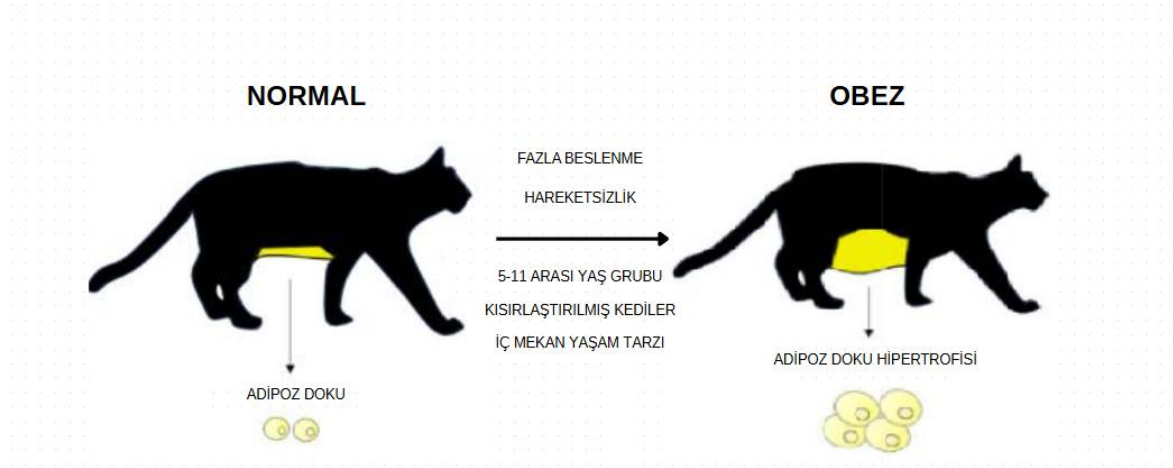
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kedilerde Obezite

Kedilerde obezite, sağlıklı bir hayvanda normal kabul edilen vücut yağı oranını belirgin biçimde aşan ve yağ birikimini ifade eden klinik bir durumdur (Hoelmkjaer ve Bjornvad, 2014). Evcil kedilerde en yaygın görülen beslenme bozukluğu olarak kabul edilir (Michel ve Scherk, 2012). Son zamanlarda yayınlanan birçok çalışma, gelişmiş ülkelerde evcil kedilerin %11,5 ila %63'ünün fazla kilolu veya obez olduğunu göstermektedir (Sandøe ve diğerleri, 2014).

Kedilerde obezite genellikle vücut yağ oranının yaklaşık %30'un üzerine çıkması ile ilişkilendirilmektedir. Klinik pratikte bu durumun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri 9 puanlı Vücut Kondisyon Skoru (VKS) sistemidir. Bu ölçek üzerinde 8 ve 9 puanlar obeziteyi temsil ederken, daha düşük skorlar hayvanın ideal ya da fazla kilolu (normal üstü) vücut kondisyonunu yansıtmaktadır (Hoelmkjaer ve Bjornvad, 2014)

Kedilerde obezite; mekanik ve metabolik etkileri nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Obezite, diyabetes mellitus, hepatik lipidozis, üriner sistem hastalıkları, oral hastalıklar, neoplaziler, dermatolojik problemler ve eklem rahatsızlıkları gibi birçok hastalığın gelişme riskini artırmaktadır. Bu nedenle, kedilerde optimal sağlık ve refahın sürdürülebilmesi için obezitenin olumsuz etkilerinin önlenmesi ve etkin bir şekilde yönetilmesi büyük önem taşımaktadır. Kedilerde obezitenin etkili biçimde önlenmesi ve kontrol altına alınabilmesi; obezitenin doğru şekilde tanımlanmasını, prevalansının belirlenmesini ve ilişkili risk faktörlerinin ayrıntılı olarak ortaya konulmasını gerektirmektedir (Şekil 1.) (Zähringer ve diğerleri, 2016; Saavedra ve diğerleri, 2024).



Şekil 1. Evcil kedilerde obezite için risk faktörleri (Saavedra ve diğerleri, 2024)

2.2. Kedilerde Obezitenin Etiyolojisi

Evcil kedilerde obezite ile ilişkili çeşitli risk faktörleri vardır; bunlar içsel ve dışsal olarak sınıflandırılır (Tablo 1). İçsel faktörler arasında ırk, cinsiyet, yaş, kısırlaştırma ve genetik hastalıklar yer alır. Dışsal risk faktörler, kedi sahipleri tarafından uygulanan çevre ve yönetimle ilgilidir; beslenme türü, miktarı ve sıklığı en önemli faktörlerdendir. Kedilerde obezitenin bir diğer önemli dışsal faktörü ise hareketsiz yaşam tarzıdır; çünkü birçok obez kedi, uyaran veya çevresel zenginleştirmeden yoksun iç mekân yaşam tarzına maruz kalmaktadır. Bu da hayvanın enerji harcamasını azaltır. Bu faktörler, obezite gelişme riskini artırır ve evcil kediler için çeşitli sağlık sonuçlarına yol açar (Saavedra ve diğerleri, 2024).

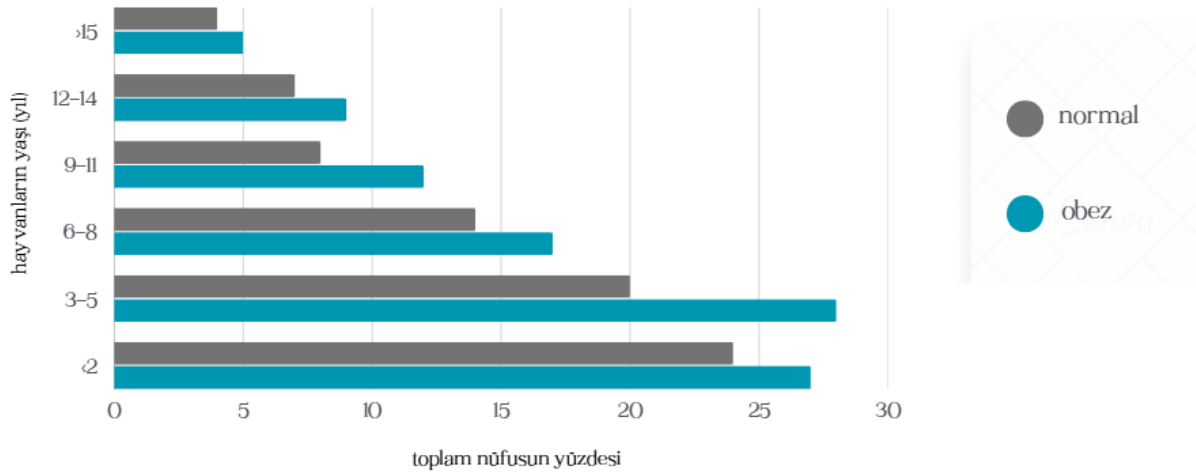
Tablo 1. Evcil kedilerde obezite ile ilişkili epidemiyolojik risk faktörleri (Saavedra ve diğerleri, 2024).

İÇSEL FAKTÖRLER	DIŞSAL FAKTÖRLER
Cinsiyet	Diyet
İrk	Kedi ve sahibinin ilişkisi
Yaş	Hareketsizlik
Kısırlaştırma	Rekabet/stres
Genetik faktörler	İç mekan yaşam tarzı

2.2.1. İçsel Faktörler

2.2.1.1. Yaş

Kedilerde obezite en sık orta yaşlarda görülmektedir (Lund ve diğerleri, 2005) (Şekil 2.). Bununla birlikte, genç ve tamamen ev içinde yaşayan kedilerde obezite gelişme riski 12-13 aylıkken bile ortaya çıkmaktadır (Saavedra ve diğerleri, 2024).



Şekil 2. Kedilerde yaşa göre obezite prevalansı (Russell ve diğerleri,2000).

2.2.1.2. Cinsiyet ve Kısırlaştırma

Kısırlaştırma, kedilerde obezite gelişimiyle ilişkili başlıca risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmekte olup, bu risk faktörü birçok çalışma tarafından desteklenmektedir (Scarlett ve Donoghue, 1998; Robertson, 1999; Allan ve diğerleri, 2000; Russell ve diğerleri, 2000; Lund ve diğerleri, 2005; Martin ve diğerleri, 2006; Larsen, 2017). Kısırlaştırılmış kedilerin fazla kilolu olma riskinin yaklaşık 3,6 kat arttığı bildirilmiştir (Courcier ve diğerleri, 2012). Yapılan çalışmalarda kısırlaştırma sonrası erkek kedilerin obeziteye yatkınlığının daha yüksek olduğu görülmüştür (Hoenig ve Ferguson, 2002; Lund ve diğerleri, 2005).

2.2.1.3. Irk ve Genetik Faktörler

Obeziteye yatkınlık aynı zamanda ırklar arasındaki farklılıklarla da ilişkilendirilmektedir. Irklar arasında vücut kompozisyonunun değişkenlik göstermesi, enerji harcaması üzerinde etkili olabilmektedir. Melez kedilerin obezite gelişimine daha yatkın olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda safkan kediler arasında ise İngiliz Kısa Tüylü, İran ve Norveç Orman kedilerinin daha yüksek vücut kondisyon skoruna sahip olduğu belirtilmektedir. (Cline ve Murphy, 2019).

2.2.2. Dışsal Faktörler

2.2.2.1. Diyet

Kedilerde diyetin nem içeriği ve makro besin dağılımı, vücut ağırlığı üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Ağırlıklı olarak kuru mama ile beslenen kedilerin yaş mama tüketenlere göre daha yüksek obezite riski taşıdığı ve erken yaşta kuru mama ağırlıklı beslenmenin kilo artışıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Öhlund ve diğerleri, 2018). Doğal olarak yüksek proteinli ve düşük karbonhidratlı beslenmeye uyumlu olan kedilerde ticari mamalardaki yüksek karbonhidrat oranlarının insülin yanıtını etkileyebileceği öne sürülse de, çalışmalar karbonhidratın tek başına obezitenin ana nedeni olmadığını göstermektedir (Verbrugghe ve Hesta, 2017). Buna karşın, yüksek yağ içeriğine sahip diyetlerin kilo artışı, inflamasyon ve lipid metabolizması değişiklikleri ile daha güçlü ilişkili olduğu belirtilmektedir (Nguyen ve diğerleri, 2004). Genel olarak obezite gelişiminde en önemli faktörün makro besin oranından ziyade aşırı enerji alımı olduğu ve porsiyon kontrolü ile uygun beslenme stratejilerinin öncelikli olması gerektiği vurgulanmaktadır (Verbrugghe ve Hesta, 2017).

2.2.2.2. Hareketsizlik, Stres ve İç Mekân Yaşam Tarzı

Evcil kedilerde yaşam tarzı ve fiziksel aktivite düzeyi, obezite gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. İç mekânda yaşayan kedilerin, dış mekâna erişimi olan kedilere kıyasla daha yüksek vücut kondisyon skoru ve obezite riski taşıdığı; erken yaşlardan itibaren düşük çevresel

uyarana maruz kalan kedilerde çevresel yoksunluğa bağlı hiperfaji eğiliminin arttığı bildirilmiştir (Wall ve diğerleri, 2019). Ayrıca iç mekânda birden fazla kediyle yaşamının kronik stres düzeyini artırarak kalori alımını yükseltebileceği belirtilmektedir (Wall ve diğerleri, 2019). Kısırlaştırılmış kedilerde fiziksel aktivitenin azalmasının enerji harcamasını düşürerek kilo artışına katkı sağladığı, fazla kilolu kedilerin ise sağlıklı kilodakilere göre daha az gönüllü aktivite gösterdiği ifade edilmiştir (de Godoy ve Shoveller, 2017).

2.2.2.3. Kedi ve Sahibinin İlişkisi

Sahiplerin kediye yönelik algısı ve besleme davranışları, obezite gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Obeziteyi sevimlilik veya şefkat göstergesi olarak değerlendiren sahiplerin aşırı kilolu kediye sahip olma olasılığı daha yüksek bulunmuş ve sahip farkındalığının düşük olması risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (Wall ve diğerleri, 2019; Teng ve diğerleri, 2020). Birçok çalışmada sahiplerin kedilerinin vücut kondisyon skorunu olduğundan düşük değerlendirdiği, buna karşın beslenme konusunda eğitim alan sahiplerin veteriner hekim değerlendirmeleriyle daha uyumlu olduğu bildirilmiştir (Allan ve diğerleri, 2000; Rowe ve diğerleri, 2015; Teixeira ve diğerleri, 2020; Teng ve diğerleri, 2020). Ayrıca sık yemek isteyen veya yalvarma davranışı sergileyen kedilerde obezite olasılığının arttığı, bunun çoğunlukla sahiplerin aşırı besleme eğilimiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle koruyucu yaklaşımda sahiplerin VKS değerlendirmesi ve doğru besleme konusunda eğitilmesi büyük önem taşımaktadır (Teng ve diğerleri, 2020).

2.3. Kedilerde Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi

Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde pek çok yöntem bulunmaktadır (Tablo 2). Yapılan çalışmalara göre veteriner pratikte en sık kullanılanlar arasında vücut ağırlığı ve vücut kondisyon skorları yer almaktadır. Klinik pratikte kullanılabilir diğer yöntemler, vücut kompozisyonunu değerlendirmenin güvenilirliğini artırabilir; fakat bu yöntemler maliyet, kullanım kolaylığı, kesinlik ve doğruluk açısından farklılık gösterir. (Santarossa, Parr ve Verbrughe, 2017).

Tablo 2. Kedilerde vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler (Santarossa ve diğerleri, 2017).

Yöntem	Klinik Pratikte Kullanım	DXA ile Doğrulama	Avantajlar	Dezavantajlar
Kimyasal Analiz	Hayır	Evet	En yüksek doğruluğa sahip referans yöntemidir.	Ölü hayvan gerektirir; özel laboratuvar altyapısı zorunludur.
Vücut Ağırlığı	Evet	Hayır	Ölçümü kolaydır; zaman içindeki kilo değişimini yansıtabilir.	Yağ kütlesi ile yağsız kütle arasında ayırım yapma imkânı sunmaz.
Vücut Kondisyon Skoru (VKS)	Evet	Evet	Uygulaması kolaydır; vücut yağ dağılımı hakkında genel bilgi verir.	Subjektif bir yöntemdir; değerlendirici deneyimine bağlı olarak farklılık gösterebilir.
Morfometrik Ölçümler	Evet	Evet	Girth ölçümü aracılığıyla vücut yağ oranının pratik tahminine olanak sağlar.	Subjektiftir; ölçüm tekniğine bağlı hatalar içerebilir.
Ultrasonografi	Sınırlı	Hayır	Subkutan yağ dokusunu görsel olarak değerlendirmeye imkân tanır.	Vücut yağ miktarının kantitatif olarak ölçülmesine olanak sağlamaz.
Radyografi	Sınırlı	Hayır	Subkutan yağ dokusunu görsel olarak ortaya koyabilir.	Vücut yağ miktarının kantitatif ölçümü mümkün değildir.
DXA	Sınırlı	—	Vücut yağ oranının doğru ölçümünde güvenilir bir referans yöntemidir.	Sedasyon veya analjezi gerektirebilir; cihaza erişim kısıtlıdır.
BT (CT)	Hayır	Evet	Subkutan ve viseral yağ dokusunu ayrıntılı biçimde görüntüleyebilir.	Sedasyon veya anestezi gerektirir; maliyeti yüksektir.
MRI	Hayır	Hayır	Vücut yağ dokusu ve yağsız vücut kütlelerinin görüntülenmesine olanak sağlar.	Maliyeti yüksektir; sedasyon veya anestezi gerektirir.
QMR	Hayır	Evet	Yüksek doğruluk oranı sunar; ölçüm süresi kısadır.	Özel ekipman gerektirir.





Yöntem	Klinik Pratikte Kullanım	DXA ile Doğrulama	Avantajlar	Dezavantajlar
Döteryum Oksit Seyreltme (Deuterium Oxide Dilution)	Hayır	Evet	Non-invazif yöntemdir; güvenli kabul edilmektedir.	bir Sonuçlar hayvanın hidrasyon durumundan etkilenebilir.
Biyoelektrik Empedans Analizi	Hayır	Evet	Non-invazif yöntemdir; ölçümü hızlı gerçekleştirilebilir.	bir Hidrasyon durumuna karşı duyarlıdır; nem değişkenlikleri sonuçları etkileyebilir.

2.3.1. Kedilerde Vücut Kondisyon Skorunun Belirlenmesi

Veteriner hekimlikte, vücut kondisyon skoru, kedilerin yüzeysel vücut kondisyonunu yarı nicel olarak ölçmek için araştırma ve uygulamada kullanılan en yaygın yöntemdir. Kedinin fiziksel parametreleri dikkate alınarak, mevcut yağ dokusu miktarına göre 1 ila 5 arasında değişen yarı sayılar veya 1 ila 9 arasında değişen tam sayılar ile değerlendirilir (Tablo 3.) Fiziksel parametreler değerlendirilirken kaburgalar, bel, karın bölgesi, omurga ve pelvis gözlemlenir ve palpe edilir (Teng ve diğerleri, 2018)

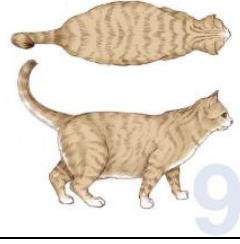
Bazı araştırmacılar, sağlıklı ağırlığın üzerindeki her bir VKS puanının, vücut ağırlığında yaklaşık %7-10 oranında bir artışı ifade ettiğini belirtmişlerdir (Shepherd, 2021). Dokuz puanlık VKS ölçeğinde, 1 puanı zayıflığı işaret ederken, 2-4 puanları arasında değerler hastanın düşük kilolu olduğunu gösterir. İdeal veya sağlıklı vücut kondisyonu 5 puan ile temsil edilir. Hastanın fazla kilolu olması 6-7 puanları ile, obezite durumu ise 8-9 puanları ile ifade edilir. (Teng ve diğerleri, 2018)

Tablo 3. Kedilerde 5 ve 9 kademeli vücut kondisyon skoru değerlendirme kriterleri, (AAHA, 2010; WSAVA, 2013).

5 kademeli sistem	9 kademeli sistem	Tanımlama
1/5	1/9	Kısa tüylü kedilerde görünen kaburgalar; palpe edilebilir yağ yok; karın gergin; bel omurları ve ilium kanatları bariz ve kolayca hissedilebilir.
		
1,5/5	2/9	VKS 1 ve 3'ün ortak özellikleri.
2/5	3/9	Minimal deri altı yağlanma ile kolayca palpe edilebilen kaburgalar; bel omurları bariz; kaburgaların arkasında belirgin bel; minimal karın yağı.
		
2,5/5	4/9	VKS 3 ve 5'in ortak özellikleri
3/5	5/9	Vücut iyi orantılı; kaburgaların arkasında gözlenen bel; hafif deri altı yağlanma ile palpe edilebilen kaburgalar; minimal karın yağı.
		
3,5/5	6/9	VKS 5 ve 7'nin ortak özellikleri
4/5	7/9	Kaburgalar orta derecede deri altı yağlanması nedeniyle kolayca hissedilmez; bel yukardan geniş; karın yuvarlaklığı belirgin; orta derecede karın yağı
		
4,5/5	8/9	VKS 7 ve 9'un ortak özellikleri

5/5

9/9



Çok fazla deri altı yağlanma nedeniyle kaburgalar hissedilmez; bel bölgesi, yüz ve uzuvlarda büyük miktarlarda yağ birikintileri; bel yukardan çok geniş, çok belirgin karın şişkinliği; çok fazla karın yağı

2.3.2. Kedilerde Vücut Kitle İndeksi

Obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan önemli göstergelerden biri vücut kitle indeksi (VKİ) olup, kedilerde vücut yağ oranının ölçülmesinde kullanılan pratik yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, hayvanın ayakta durur pozisyonda ve dört ekstremitesi yere dik olacak şekilde yapılan zoometrik vücut ölçümlerine dayanmaktadır. Ölçümlerin standart pozisyonda ve doğru anatomik referans noktalarından alınması, elde edilen sonuçların doğruluğu açısından büyük önem taşımaktadır (Saavedra ve diğerleri, 2024).

VKİ hesaplamasında kullanılan ilk parametre göğüs kafesi çevresi (rib cage circumference, RC) ölçümüdür. Bu ölçüm, dokuzuncu kaburga seviyesinden göğüs kafesinin çevresinin santimetre (cm) cinsinden ölçülmesi ile elde edilmektedir. İkinci parametre ise bacak indeksi (limb index, LIM) olup, sol arka ekstremitede patella ile kalkaneus arasındaki mesafenin santimetre (cm) cinsinden ölçülmesi ile belirlenmektedir. Bu iki zoometrik ölçüm, kedilerde vücut kompozisyonunun değerlendirilmesine olanak sağlayan temel morfometrik parametreler olarak kullanılmaktadır (Saavedra ve diğerleri, 2024).

Elde edilen RC ve LIM ölçümleri kullanılarak kedilerde tahmini vücut yağ yüzdesi, Şekil 3'te sunulan matematiksel denklem aracılığıyla hesaplanmaktadır. Bu yaklaşım, klinik uygulamalarda vücut kondisyon skorlamasına ek olarak vücut yağ oranının daha objektif bir şekilde değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır (Saavedra ve diğerleri, 2024).

$$VKİ (\% \text{ vücut yağı}) = \left(\frac{(RC/0.7067) - LIM}{0.9156} \right) - LIM$$

Şekil 3. Kedilerde vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplamak için kullanılan denklem

(RC (Rib Cage Circumference): Göğüs kafesi çevresi; dokuzuncu kaburga seviyesinden santimetre (cm) cinsinden ölçülür. LIM (Limb Index): Bacak indeksi; sol arka ekstremitede patella ile kalkaneus arasındaki mesafenin santimetre (cm) cinsinden ölçülmesiyle belirlenir.)

2.4. Obezitenin Metabolizma Üzerindeki Etkileri Ve Nöropeptitler

Obezite, organizmanın enerji dengesinin bozulması sonucunda ortaya çıkan ve yağ dokusunun aşırı birikimi ile karakterize edilen bir durumdur (Zähringer ve diğerleri, 2016). Yağ dokusu, yalnızca enerji depolama işlevi görmemekte; aynı zamanda birçok nöroendokrin fonksiyonla adipokinler ve hormonlar üreterek endokrin bir organ olarak da işlev göstermektedir (Coelho ve diğerleri, 2013).

Bu adipokinler arasında speksin (SPX) gibi anoreksijenik etkisiyle bilinen peptidler ve enerji harcamasını artırarak vücut ağırlığı kontrolüne katkıda bulunan unsurlar bulunurken (Tian ve diğerleri, 2020), nöropeptitler arasından galanin ve kisspeptin, özellikle iştah, enerji dengesinin merkezi düzenlenmesi ve metabolik uyum süreçlerinde kritik rol oynamaktadır (Harter ve diğerleri, 2018; Gallagher ve diğerleri, 2024).

Galanin, merkezi sinir sistemi ile periferik dokularda bulunan bir nöropeptit olarak iştahı artırıcı etkisiyle öne çıkar ve enerji dengesini düzenleyen sinyaller içinde önemli bir oyuncu olarak kabul edilir; obezite durumlarında galanin düzeylerinde artış gözlemlense de türler ve klinik durumlar arasında farklılık gösterebilmektedir (Gallagher ve diğerleri, 2024). Kisspeptin ise üreme sistemiyle ilişkili temel bir nöropeptittir ve glukoz homeostazı, enerji harcaması ve iştah düzenlenmesi gibi süreçlerde rol alarak genel metabolik uyumun sağlanmasına katkıda bulunur; obezite durumlarında kisspeptin düzeylerinde azalma bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Hudson ve Kauffman, 2022). Bu çerçevede, obezitenin bu hormon ve nöropeptitlerin ekspresyonunu ve dolaşımdaki seviyelerini değiştirme kapasitesi, metabolik

uyumsuzluk ve insülin direnci gibi durumların gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır (Harter ve diğerleri, 2018).

2.4.1. Speksin

Speksin (SPX), diğer adıyla nöropeptit Q, ilk olarak insan genomunda Saklı Markov Modeli temelli biyoinformatik yöntemle tanımlanmış bir peptid hormonudur (Mirabeau ve diğerleri, 2007). Daha sonra speksin, biyokimyasal yöntemle doğrulanmış ve ilk kez farelerin yemek borusu ile midesinde varlığı gösterilmiştir (Mirabeau ve diğerleri, 2007). Speksinin üç boyutlu yapısı ise ilk defa japon balıklarında 2013 yılında Wong ve diğerleri tarafından gösterilmiştir (Wong ve diğerleri, 2013).

2.4.1.1. Speksin Sentezi ve Salgılanması

Speksin ekspresyonu yağ dokusu, karaciğer, mide ve pankreas dahil olmak üzere birçok metabolik dokuda gösterilmiştir. Bu bağlamda, speksin, adipokin benzeri özellikler göstermesi nedeniyle bazı araştırmacılar tarafından adipokin olarak değerlendirilmektedir (Lv ve diğerleri, 2019).

Egzersiz, hem farelerde hem de insanlarda SPX düzeylerini etkileyebilen faktörlerden biri olduğu bildirilmektedir (Türkel ve diğerleri, 2022). Ayrıca, adrenokortikotropik hormon, insülin, glukagon ve östradiol gibi hormonların, farelerde SPX salınımını modüle ettiği bilinmektedir. Bu da SPX'in hipotalamik-hipofiz-adrenal ve hipotalamik-hipofiz-gonadal devrelerden gelen girişlere duyarlı olduğunu destekler (L. Wang ve diğerleri, 2020). Yapılan çalışmalar, SPX'in farelerin pankreatik beta hücre sekreter var veziküllerinde insülin ile birlikte lokalize olduğunu belgeleyerek, birçok diğer peptid hormonu gibi, sekresyonunun ekzositoz ile olduğunu düşündürmektedir (Gowdu ve Dayanand, 2021).

Domuz pankreasında, speksin salgısı, 90 dakikalık bir glukoz inkübasyonu sonrasında artarken, 24 saatlik bir glukoz eksikliğinden sonra azalmaktadır. Bu da glukozun pankreatik adacıklardan speksin salınımını artırdığını ancak insülinin bunu inhibe edebileceğini göstermektedir (Sassek ve diğerleri, 2018). Başka bir çalışmada glukoz alımının, balıkların midesinden speksinin ekspresyonunu ve salınımını artırdığı, glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4)

tarafından aracılık edilirken, devamlı glukozla indüklenen insulin salınımının speksin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (Ma ve diğerleri, 2017).

2.4.1.2. Speksin Reseptörleri

Moleküler çalışmalar, speksin peptidinin, galanın peptidine benzediğini göstermiştir. SPX1'in amino asit dizilimindeki 2, 3, 9, 10 ve 12. pozisyonlardaki amino asitler (Trp2, Thr3, Tyr9, Leu10, Gln12), GAL'in karşılık gelen pozisyonlarındaki amino asitlerle aynıdır (Şekil 4.) (Kim ve diğerleri, 2014). Galanın dizilimindeki 2, 3 ve 9. pozisyonlardaki amino asitlerin (Trp2, Thr3, Tyr9) galanın reseptörlerine (GALR) bağlanma ve aktivasyonun ana kriterleri olduğu göz önüne alındığında, speksinin de galanın reseptörlerine bağlanıp bu reseptörleri aktive edebileceği görülmektedir (Kim ve diğerleri, 2014).

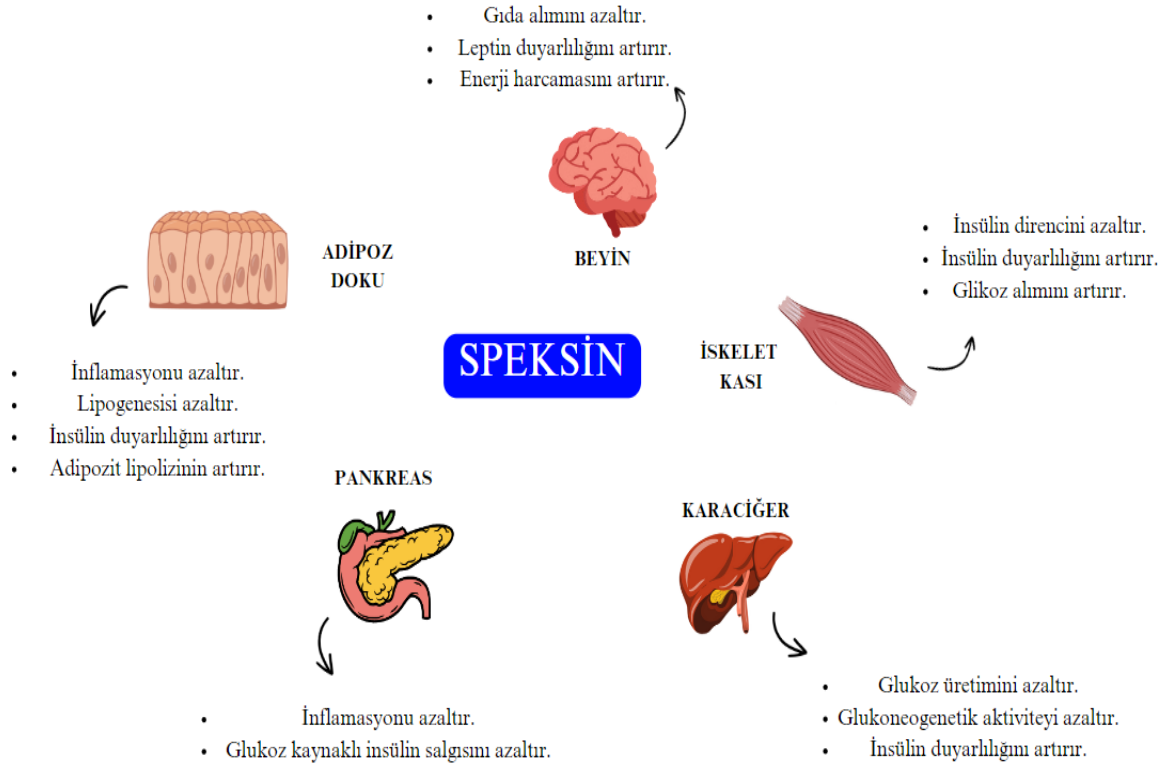
SPX'in GALR'lere bağlanmasını inceleyen bir çalışmada, SPX'in insan, zebra balığı ve Xenopus GALR2 ve GALR3'e yüksek afinite gösterdiği bulunmuştur, bu da SPX'in memeli ve memeli olmayan sistemlerde GALR2 ve GALR3'ü aktive edebildiğini göstermektedir. Hem SPX1 hem de SPX2, insan GALR2/3'e güçlü bir şekilde bağlanabilir (Kim ve diğerleri, 2014).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	
SPX1																														
Goldfish	N	W	T	P	Q	A	M	L	Y	L	K	G	T	Q																
Grouper	N	W	T	P	Q	A	M	L	Y	L	K	G	T	Q																
Nile tilapia SPX1a	N	W	T	P	Q	A	M	L	Y	L	K	G	T	Q																
Nile tilapia SPX1b	N	W	T	S	Q	A	I	L	Y	L	K	G	A	Q																
Spotted scat	N	W	T	P	Q	A	M	L	Y	L	K	G	T	Q																
Sturgeon	N	W	T	P	Q	A	M	P	Y	L	K	G	T	Q																
Tongue sole	N	W	T	P	Q	A	M	L	Y	L	K	G	T	Q																
Ya fish	N	W	T	P	Q	A	M	L	Y	L	K	G	T	Q																
Zebrafish	N	W	T	P	Q	A	M	L	Y	L	K	G	T	Q																
Chicken	N	W	T	P	Q	A	M	L	Y	L	K	G	A	Q																
Human	N	W	T	P	Q	A	M	L	Y	L	K	G	A	Q																
Rat	N	W	T	P	Q	A	M	L	Y	L	K	G	A	Q																
SPX2																														
Tongue sole	L	N	I	H	W	G	P	Q	S	M	M	Y	L	K	G	K	Y													
Zebrafish	N	W	G	P	Q	S	I	L	Y	L	K	G	R	Y																
Medaka	H	W	G	P	Q	S	M	M	Y	L	K	G	K	Y	G															
Chicken	N	W	G	P	Q	S	I	L	Y	L	K	G	R	Y	G															
GAL																														
Nile tilapia	G	W	T	L	N	S	A	G	Y	L	L	G	P	H	G	L	H	G	H	T	T	L	G	D	K	P	G	L	A	
Rainbow trout	G	W	T	L	N	S	A	G	Y	L	L	G	P	H	G	I	D	G	H	R	T	L	S	D	L	H	G	L	A	
Sturgeon	G	W	T	L	D	S	A	G	Y	L	L	G	P	H	A	V	D	G	H	R	S	L	S	D	K	H	G	L	P	
Alligator	G	W	T	L	N	S	A	G	Y	L	L	G	P	H	A	I	D	N	H	R	S	F	N	E	K	H	G	I	A	
Soft-shell turtle	G	W	T	L	N	S	A	G	Y	L	L	G	P	H	A	V	D	N	H	R	S	F	S	D	K	H	G	F	T	
Human	G	W	T	L	N	S	A	G	Y	L	L	G	P	H	A	V	G	N	H	R	S	F	S	N	K	D	G	L	T	S
Pig	G	W	T	L	N	S	A	G	Y	L	L	G	P	H	A	I	D	N	H	R	S	F	H	N	K	Y	G	L	A	

Şekil 4. Çeşitli türlerdeki speksin ve galanın protein dizilerinin karşılaştırılması . Prohormon kesilme/amidasyon bölgeleri yeşil kutu içinde ve amino asit değişimleri kırmızı kutu içinde gösterilmiştir (Mohd Zahir ve diğerleri, 2022).

2.4.1.3. Speksinin Biyolojik İşlevi

Çok sayıda türde merkezi/periferik dokulardaki yaygın SPX dağılımı, birçok fizyolojik ve patolojik fonksiyonda çok önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (Şekil 5.) Bu öneriyle uyumlu olarak yapılan çalışmalarda, SPX'in özellikle gıda alımı ve enerji metabolizması dahil olmak üzere üreme, gastrointestinal, kardiyovasküler ve endokrin sistemlerin fizyolojisi/patofizyolojisi ile ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir (Gallagher ve diğerleri, 2024).



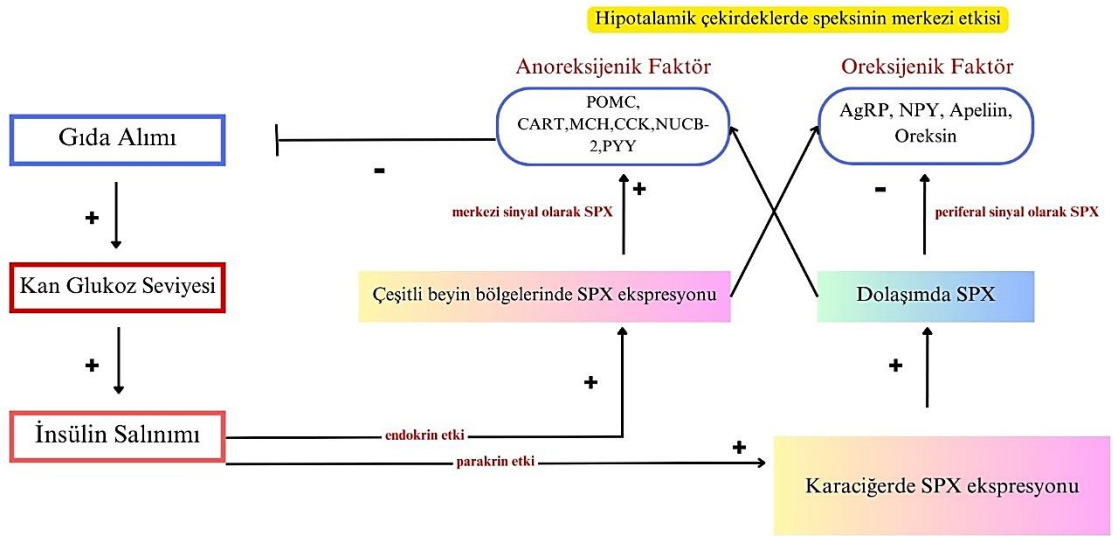
Şekil 5. Speksinin beyin, kas, pankreas, karaciğer ve yağ dokusundaki biyolojik etkileri (Yu ve diğerleri, 2022).

2.4.1.4. Speksin ve Gıda Alımı

Çalışmalar, SPX'in gıda alımını ve beslenme davranışlarını baskıladığını göstermiştir (Wong ve diğerleri, 2013; Li ve diğerleri, 2016; Deng ve diğerleri, 2018; Shengpeng Wang, Wang ve Chen, 2018; Jeong ve diğerleri, 2022) Gıda alımını takiben dolaşımdaki insülin seviyesi artar. Yapılan bir çalışma, gıda alımını takiben artan insülinin, balıkların hem beyinde hem de karaciğerinde SPX'i artırdığını ortaya koymuştur (Ma ve diğerleri, 2017). Bu nedenle, gıda alımı ve SPX ifadesi arasında insülin aracılığıyla bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, balıklarda yapılan çalışmalarda, gıda alımından sonra telensefalon, hipotalamus ve optik tektumda SPX'in arttığı gözlemlenmiştir (Wong ve diğerleri, 2013; Wu ve diğerleri, 2016).

Ma ve arkadaşları (2017) balıklar üzerinde yaptıkları çalışmada speksinin gıda alımını inhibe etme mekanizmasını vurgulamışlardır. Gıda alımını takiben dolaşımdaki glukoz seviyesi yükselir; glukoz, karaciğer ve pankreasta insülin salgısını artırır. İnsülin, insülin reseptörleri

üzerinden P38 mitogen-aktive edici protein kinazlar (MKK3/6/P38 MAPK) ve PI3K/AKT yolunu aktive ederek karaciğerde SPX'in yukarı regülasyonunu tetikler; bu etki otokrin ve parakrin olarak işler. Karaciğerden salınan speksin kan dolaşımına geçmesiyle periferik kan speksin seviyeleri artar ve speksin, kan-beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine ulaşır. Bu süreçte karaciğer ve pankreas tarafından salgılanan insülin de dolaşımdaki insülin düzeyini yükselterek gıda alımını kontrol eden beyin bölgelerinde speksinin insulin reseptörü (InsR) aracılığıyla yukarı regülasyonunu sağlayan merkezi bir etkiye sahiptir. Böylece hem merkezi ifade hem de periferik salgı etkisinin birleşimi, merkezi oreksijenik ve anoreksijenik sinyal yollarını düzenler. Sonuç olarak speksin, hipotalamus çekirdeklerinde bulunan oreksijenik faktörleri (NPY, AgRP ve apelin) baskılayabilir veya anoreksijenik faktörleri (POMC, CART, MCH, CCK, NUCB-2 ve PYY) artırarak gıda alımını baskılar (Şekil 6.). Ayrıca farelerde yapılan bir çalışma, speksinin GAL3 reseptörleri aracılığıyla gıda alımını baskıladığını göstermiştir. Bu bulgular, speksinin enerji dengesinin merkezi ve periferik bileşenlerinde önemli bir düzenleyici rol oynadığını desteklemektedir (Tian ve diğerleri, 2020).

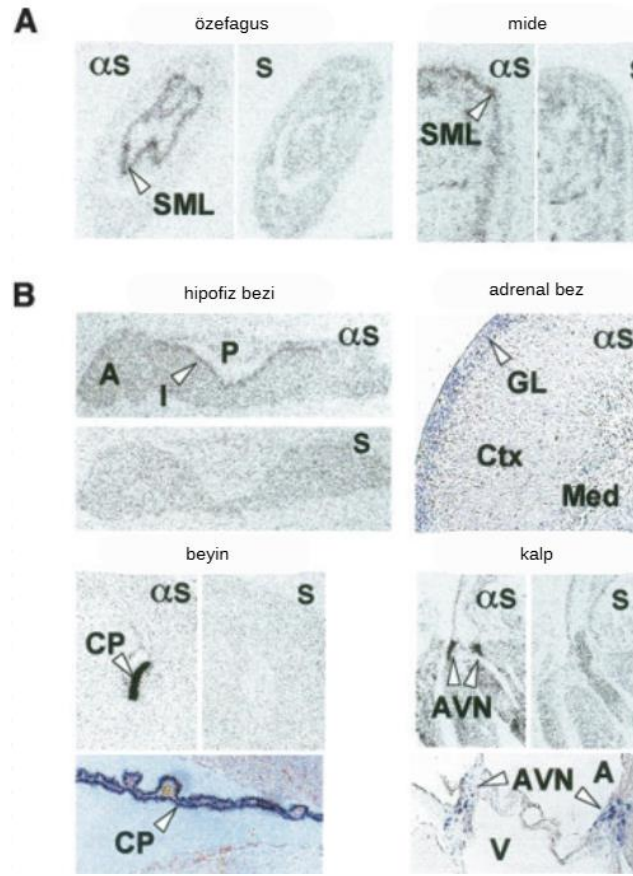


Şekil 6. Speksinin balık modellerinde gıda alımı üzerindeki işlevsel rolü. (Ma ve diğerleri,2017)

SPX: Speksin; POMC: Proopiomelanokortin; CART: kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkript; MCH: Melanin konsantre edici hormon; CCK: Kolesistokinin; NUCB-2: Nükleobindin-2; PYY: Peptid YY; AgRP: Agouti ile ilişkili Peptid; NPY: Nöropeptit

2.4.1.5. Speksin ve Sindirim Sistemi

Mirabeau ve diğeri (2007), ilk kez speksin mRNA'sının farelerde özofagusun submukozal tabakası ve mide fundusunda bulunduğunu göstermişlerdir (Şekil 7.). Ayrıca, fare mide fundusunun düz kasında doza bağlı bir şekilde kasılma oluşturduğunu gözlemleyip SPX için tanımlanan ilk fizyolojik etkilerden birini ortaya koymuşlardır (Mirabeau ve diğeri, 2007).



Şekil 7. Fare dokularında speksin ve augurin mRNA'sının ekspresyonu (Mirabeau ve diğeri, 2007).

Speksinin safra asidi sentezi üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Hem akut hem de kronik periferik SPX tedavisinin dolaşımdaki ve karaciğerdeki toplam safra asidi seviyelerini azalttığı ve ayrıca GAL2 ve GAL3 reseptörleri aracılığıyla hepatik kolesterol 7 α -hidroksilaz 1 (CYP7A1) mRNA seviyesini azalttığı bulunmuştur (C.-Y. Lin ve diğeri, 2018).

Konstipasyon olan hastalarda SPX plazma seviyelerinin azaldığı bulunmuştur. Son olarak, sıçanlarda açlık stresi sonrasında speksin mRNA seviyelerinin sıçan jejunum ve ileumunda azaldığı bildirilmiştir (C. Lin ve diğerleri, 2015).

2.4.2. Galanin

Galanin (GAL), ilk olarak 1983 yılında Tatemoto ve arkadaşları tarafından domuz bağırsağından izole edilen, biyolojik olarak aktif bir nöropeptittir (Tatemoto ve diğerleri, 1983). Galanin peptit ailesi; galanin, galanin mesaj ilişkili protein (GMAP), galanin benzeri peptit (GALP) ve alarin gibi peptitlerden oluşur (Jiang ve Zheng, 2022). İnsanlarda kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, endokrin, üreme ve renal sistemler üzerinde etkileri olduğu gibi, inflamasyon ve çeşitli diğer merkezi etkilerde de rol oynadığı literatürde yer almaktadır (Kastin, 2013). Galanin ailesi peptitleri iki ayrı gen tarafından kodlanır: galanin/GMAP prepropeptidi (GAL) ve galanin-benzeri peptit (GALP). (Evans ve diğerleri, 1993). İnsan ve fare genleri, sırasıyla 6.6 kb ve 4.5 kb uzunluğunda altı ekzon içerir. mRNA'lar 124 (insan) ve 123 (fare) amino asitlik öncül proteinleri kodlar (Kofler ve diğerleri, 1996; Blakeman ve diğerleri, 2003).

2.4.2.1. Galanin'in Salgılanması ve Dağılımı

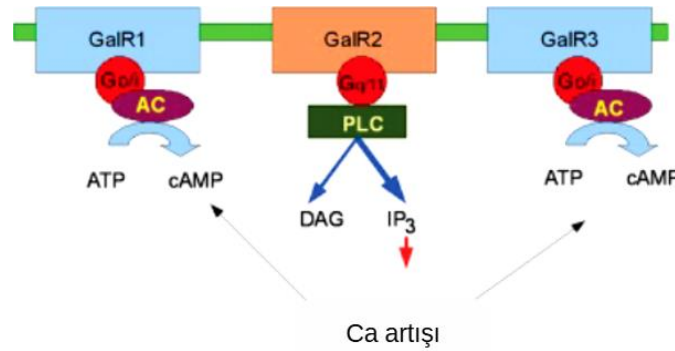
Galaninin salgılanması, depolarizasyon ile uyarılan Ca^{2+} girişi, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ve protein kinaz A (PKA) aktivasyonu gibi farklı sinyal iletim mekanizmaları tarafından düzenlenmektedir. Bu sinyal iletim yollarının birlikte etkileşimi, çeşitli nöropeptitlerin ekspresyonunun farklı şekillerde düzenlenmesine katkıda bulunur. Böylece galanin ile diğer nöropeptitler arasında farklı ekspresyon profillerinin oluşmasına neden olabilmektedir (Rökæus ve diğerleri, 1990).

Galanin, memelilerde merkezi sinir sistemi içerisinde geniş bir dağılıma sahip olmakla birlikte özellikle hipotalamus ve hipofiz bölgelerinde yoğun olarak bulunmaktadır. Bu nedenle galanin mRNA'sının, enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan çeşitli beyin bölgelerinde farklı nörotransmitterlerle birlikte eksprese edildiği bildirilmektedir (Mohd Zahir ve diğerleri, 2022).

Merkezi sinir sisteminin yanı sıra galanın, gastrointestinal sistem ve endokrin sistemde de tespit edilmiştir (Gesmundo ve diğerleri, 2017). Bununla birlikte GAL salgılanmasının östrojenler, tiroid hormonları, kortikosteroidler, büyüme hormonu salgılatıcı hormon, dopamin, somatostatin ve tirotropin salgılatıcı hormon gibi çeşitli hormonal ve nöroendokrin faktörler tarafından dolaşımda modüle edilebildiği bildirilmiştir (Invitti ve diğerleri, 1999). Bu durum, galanınin hem merkezi hem de periferik düzeyde farklı fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

2.4.2.2. Galanın Reseptörleri ve Sinyal İletimi

Canlı organizmalarda üç ana tip spesifik galanın reseptörü tanımlanmıştır: GalR1, GalR2 ve GalR3 (Şekil 8.) (Branchek ve diğerleri, 2000). Bu üç reseptör, G proteinine bağlı reseptör (GPCR) ailesinin farklı üyeleridir. Ancak, moleküler yapıları ve biyosinyal transdüksiyonundaki rolleri farklıdır. Bu nedenle çeşitli organ ve doku fizyolojisindeki rolleri de zengin ve pleiotropiktir (Branchek ve diğerleri, 2000).



Şekil 8. Galanın reseptörlerinin, farklı ikinci haberci sistemlerinin uyarılması yoluyla etki göstermesi (Šípková ve diğerleri, 2017)

GalR1 ve GalR3'ün uyarılması, adenilat siklaz aktivitesi ve siklik AMP (cAMP) üretimi ile bağlantılıdır ve GalR2 reseptörünün uyarılması, fosfolipaz C (PLC) aktivitesi ile ilişkilidir. Galanın reseptörleri, çeşitli sınıflardaki hücre içi G proteinlerini etkiler ve birden fazla sinyal transdüksiyon yolunu etkiler (Lang ve diğerleri, 2015).

2.4.2.2.1. Galanın Reseptör Tipi 1 (GalR1)

Galanin Reseptör Tipi 1 (GalR1) molekülü, insan melanom hücrelerinde tanımlanan ilk galanın reseptörü olarak bilinir (Habert-Ortoli ve diğerleri, 1994). İki yıl sonra, aynı reseptör insan gastrointestinal sistem hücrelerinde de tanımlanmıştır (Lorimer ve Benya, 1996). İnsan GalR1 proteini, insan kromozomu 18q23 üzerinde yer alan GalR1 geni tarafından kodlanır. İnsan GalR1 proteini toplamda 349 amino asitten oluşur. Sıçan GalR1 homologu sadece 346 amino asit içerir ve insan GalR1 ile %92 benzerliğe sahiptir (Branchek ve diğerleri, 2000).

GalR1 uyarımının biyolojik aktivitesi, adenilat siklaz ve cAMP üretiminin aktivitesiyle bağlantılıdır. Bu reseptör aktivasyonunun hücresel düzeydeki bir diğer sonucu, $G\alpha$ inhibitör alt birimleri (G_i) aracılığıyla ekstraselüler sinyal düzenleyici kinazlar 1 ve 2'nin (ERK1/2) uzamış aktivasyonu olmuştur. Bu, siklik bağımlı kinaz inhibitör proteinleri, p27Kip1 ve p57Kip2'nin ekspresyonunu değiştirmiş ve hücre proliferasyonunun inhibisyonuna yol açmıştır (Şekil8.). Bu bulgular GalR1'in bazı tümör hücrelerinde tümör baskılayıcı özellikler gösterebileceğini düşündürmektedir (Kanazawa ve diğerleri, 2007). Ayrıca, GalR1 reseptörünün transfekte edilmiş Çin hamsteri over hücrelerinde internalizasyonu gözlemlenmiştir. Bu, endojen galanın sinyal kaskadını düzenlemenin olası bir mekanizması olabilir (S. Wang ve diğerleri, 1997).

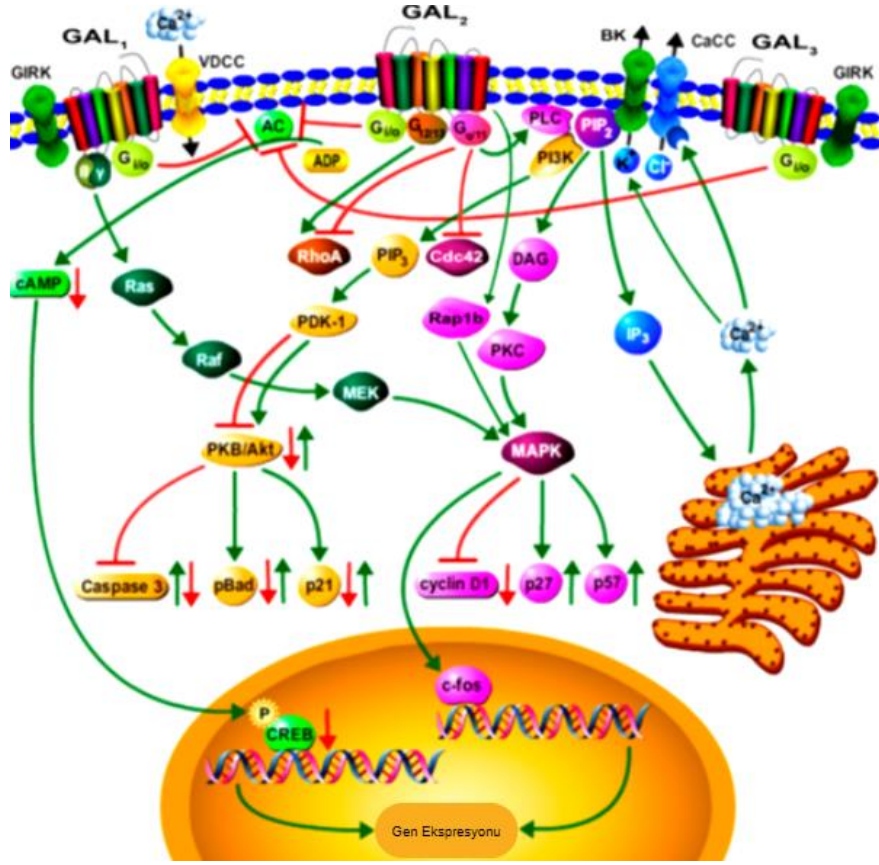
2.4.2.2.2. Galanın Reseptör Tipi 2

İkinci tanımlanan galanın reseptörü olan GalR2, başlangıçta sıçan dokusundan elde edilen bir cDNA formunda izole edilmiştir (Smith ve diğerleri, 1997). İnsan GalR2 reseptörü 387 amino asitten oluşmakta olup bu değer, orijinal olarak tanımlanan sıçan GalR2 homologundan 15 amino asit fazladır. İnsan GalR2, 17q25.3 kromozomunda konumlanan GalR2 geni tarafından kodlanmaktadır (Jacoby ve diğerleri, 1997; Fathi ve diğerleri, 1998)

GalR2 reseptörünün uyarılması, çeşitli G proteini sınıflarını ve birden fazla sinyal iletim yolunu etkilemektedir (Şekil 9.). Bu yollar arasında en yaygın ve işlevsel açıdan en önemli olanı, fosfolipaz C'nin (PLC) aktivasyonunu içeren yoldur; PLC aktivasyonu inositol fosfat hidrolizini artırarak hücre içi kalsiyum salınımını tetiklemektedir (Fathi ve diğerleri, 1998).

GalR2'nin G_i proteinleri ile etkileşimine ilişkin bulgular da literatürde yer almaktadır. GalR1 uyarımına benzer biçimde, GalR2 aktivasyonu G_i proteinleri aracılığıyla adenilat siklazı

inhibe etmektedir (S. Wang ve diğerleri, 1997). Bunun yanı sıra GalR2 reseptör sinyalizasyonunun, mitojenle aktive olan protein kinazı (MAPK) aktive eden Go tipi G proteini ile de etkileşime girdiği bildirilmektedir (S. Wang ve diğerleri, 1998). GalR1 ve GalR2'nin her ikisinin de aktivasyonunun, siklik AMP yanıt elemanı bağlayıcı proteini (CREB) üzerinde inhibitör etki gösterdiği saptanmıştır (Badie-Mahdavi ve diğerleri, 2005). GalR2 uyarılmasının bir diğer önemli sonucu, AKT sinyal yolu aracılığıyla düzenlendiği öne sürülen nöronal sağkalım süreçleriyle olan ilişkisidir. Protein kinaz B (PKB) olarak da adlandırılan AKT, hücre sağkalımı ve apoptozun düzenlenmesinde kritik bir rol üstlenmektedir (Ding ve diğerleri, 2006).



Şekil 9. Galanin reseptörlerinin sinyal yolları (Lang ve diğerleri, 2015).

2.4.2.2.3. Galanin Reseptör Tipi 3

Galanin reseptör tipi 3, bilinen son galanin reseptörü olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta sıçan dokusundan klonlanmış ve Smith ve diğerleri tarafından tanımlanmıştır (Smith ve

diğerleri, 1997). Sıçan GalR3 cDNA'sı, 370 amino asitten oluşan bir proteini kodlar. Sıçan GalR3 ile GalR1 molekülleri arasındaki benzerlik %36 ve GalR3 ile GalR2 molekülleri arasındaki benzerlik %55'tir. İnsan GalR3, ilk olarak Kolakowski ve diğerleri tarafından GalR1 ve GalR2 genleri arasındaki dizi benzerliğine göre insan genom DNA kütüphanesi kullanılarak klonlanmıştır. Yüksek çözünürlüklü floresan in situ hibridizasyon (FISH) kullanılarak, insan GalR3 geni insan kromozomu 22q12.2-13.1'e haritalanmıştır. İnsan GalR3 proteini toplamda 368 amino asit içerir ve sıçan GalR3 protein amino asit dizisine %90 benzerlik gösterir (Kolakowski ve diğerleri, 1998). GalR3 sinyalizasyonunun biyolojik etkileri hala tam olarak anlaşılmamış olup, daha fazla araştırmaya tabidir. Genel olarak, GalR3'ün farmakolojik etkileri, GalR1 ve GalR2 sinyalizasyonunun etkilerini birleştirir. GalR3, içe doğru K⁺ akışını uyarmak için muhtemelen Gi/o-tipi G proteini ile etkileşime girer (Branchek ve diğerleri, 2000).

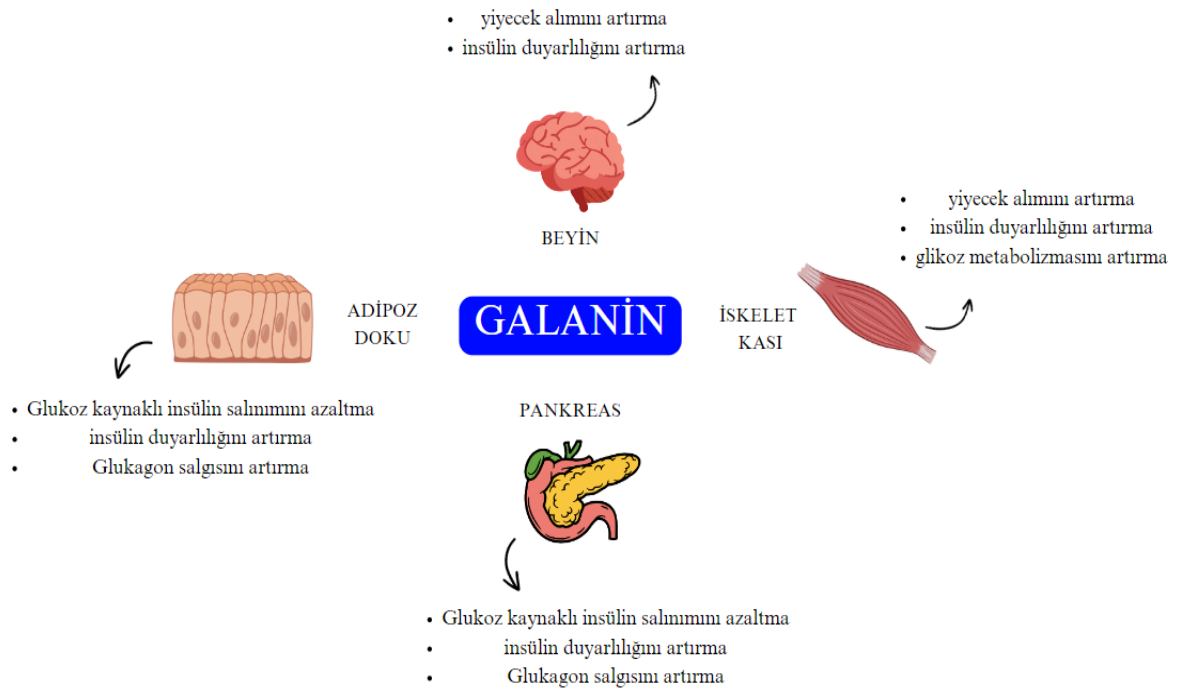
2.4.2.3. Galanin'in Biyolojik İşlevi

Galanin'in fizyolojik işlevleri başlıca iştah kontrolü, enerji dengesi ve metabolik düzenleme ile ilişkilidir (Şekil 10.) (Fang ve diğerleri, 2012). Deneysel çalışmalarda, sıçanların hipotalamusunda bulunan paraventriküler çekirdeğe (PVN) doğrudan galanin uygulanmasının, protein tüketimi üzerinde belirgin bir etki oluşturmaksızın özellikle yağ ve karbonhidrat tüketiminde seçici bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Tempel ve diğerleri, 1988). Bu durum, galanin sinyalizasyonunun özellikle lipid alımının düzenlenmesinde rol oynayabileceğini ve dolayısıyla obezitenin gelişiminde potansiyel bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim lipid alımının doza bağlı olarak paraventriküler hipotalamik çekirdekte (PVH) galanin düzeylerini artırdığı bildirilmiştir (Marcos ve Coveñas, 2021). Bu etkilerin büyük ölçüde galanin reseptör alt tiplerinden biri olan GALR1'in aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Fang ve diğerleri, 2012; Marcos ve Coveñas, 2021).

Galanin'in metabolizma üzerindeki etkileri yalnızca merkezi sinir sistemi ile sınırlı olmayıp, aynı zamanda endokrin sistem aracılığıyla da ortaya çıkmaktadır. Pankreatik adacıklarda gerçekleştirilen çalışmalarda galaninin, fare ve domuzlardan izole edilen pankreatik adacıklarda glukozun insülin sekresyonunu uyarıcı etkisini azaltırken glukagon salınımını artırdığı gösterilmiştir (Gregersen ve diğerleri, 1991; Gesmundo ve diğerleri, 2017) Bu bulgular, obez ve hiperglisemik farelerde yapılan in vivo çalışmalarla da desteklenmiştir (Fang ve diğerleri, 2012; L. Guo ve diğerleri, 2021). Bununla birlikte, galaninin

metabolik süreçler üzerindeki etkileri yalnızca insülin sekresyonunun düzenlenmesi ile sınırlı değildir. Bazı çalışmalar galaninin insülin duyarlılığı üzerinde de olumlu etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur. Özellikle galanin düzeylerinin tip 2 diyabetes mellitusun başlangıç dönemlerinde azaldığı bildirilmiş olup (Fang ve diğerleri, 2020; L. Guo ve diğerleri, 2021), hayvan modellerinde intraserebroventriküler (ICV) galanin uygulamasının GLUT4 ekspresyonunu artırarak insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir (L. Guo ve diğerleri, 2021). Benzer şekilde GALR1 agonistleri olan M35 ve M617'nin de tip 2 diyabetli farelerde kas ve yağ dokusunda GLUT4 ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (Lili Guo ve diğerleri, 2011). Ayrıca GALR2 agonisti M1145'in diyetle bağlı obezite modeli oluşturulmuş farelerde insülin ve leptin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolün iyileşmesine katkı sağladığı belirtilmektedir (Fang ve diğerleri, 2018).

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde galaninin miyositler, hepatositler ve adipositler gibi metabolik açıdan aktif hücre tiplerinde insülin direncini azaltıcı etkiler gösterebildiği ve bu nedenle metabolik hastalıkların tedavisinde potansiyel bir terapötik hedef olabileceği düşünülmektedir (Fang ve diğerleri, 2012).



Şekil 10. GAL'in beyin, kas, pankreas ve yağ dokusundaki biyolojik etkileri (Gallagher ve diğerleri, 2024).

2.4.2.4. Galanin ve Glukoz Homeostazi

Galanin, enerji metabolizması ve glukoz homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan nöropeptitlerden biridir ve pankreatik hormon sekresyonu üzerinde çeşitli düzenleyici etkilere sahiptir. Yapılan deneysel çalışmalarda galanin reseptörlerini antagonize eden maddelerin kullanılması sonucunda, izole edilmiş sıçan pankreatik adacıklarında glukozla bağlı insülin salınımının arttığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu, galaninin fizyolojik koşullarda insülin sekresyonu üzerinde baskılayıcı bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir (Ahrén ve diğerleri, 2004).

Galanin geninin çıkarıldığı knockout (KO) fare modellerinde gerçekleştirilen çalışmalar, bu nöropeptitin glukoz metabolizmasındaki rolüne ilişkin önemli bulgular ortaya koymuştur. Galanin-KO farelerin pankreatik adacık morfolojilerinin normal olmasına rağmen belirgin bir glukoz intoleransı sergiledikleri bildirilmiştir. Bu hayvanlarda glukoz veya arginin ile uyarıldığında insülin salınımının azaldığı, buna karşılık sinirsel uyarılarla indüklenen insülin sekresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Bu durum, galaninin besin kaynaklı insülin salınımının doğrudan bir pozitif düzenleyicisi olmaktan ziyade, özellikle sinirsel uyarılar aracılığıyla gerçekleşen insülin sekresyonu üzerinde baskılayıcı bir düzenleyici rol üstlenebileceğini düşündürmektedir (Ahrén ve diğerleri, 2004).

Galaninin glukoz homeostazi üzerindeki etkilerinde reseptör alt tiplerinin de önemli rol oynadığı bilinmektedir. Pankreatik β -hücrelerinde üç galanin reseptör alt tipinin (GALR1, GALR2 ve GALR3) ekspresyonu gösterilmiş olmakla birlikte, özellikle GALR1 reseptörünün galaninin metabolik etkilerinin bir kısmından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte GALR1 ekspresyonunun sıçanların mide ve ince bağırsak dokularında yüksek düzeyde bulunduğu da bildirilmiştir (Pham ve diğerleri, 2002). Ayrıca GALR1 knockout farelerde yapılan çalışmalarda, kontrol grubuna kıyasla postprandiyal dönemde ve glukoz tolerans testlerinin erken fazlarında daha yüksek kan glukoz düzeyleri tespit edilmiştir. Ancak bu etkinin testin ilerleyen aşamalarında devam etmediği bildirilmiştir (Zorrilla ve diğerleri, 2007).

Bununla birlikte galaninin pankreatik β -hücre fonksiyonundaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. GAL geninde fonksiyon kaybına yol açan bir mutasyonun adacık fonksiyonunu bozduğu fare modellerinde gösterilmiş olsa da, insanlardaki etkileri henüz net değildir (Ahrén ve diğerleri, 2004).

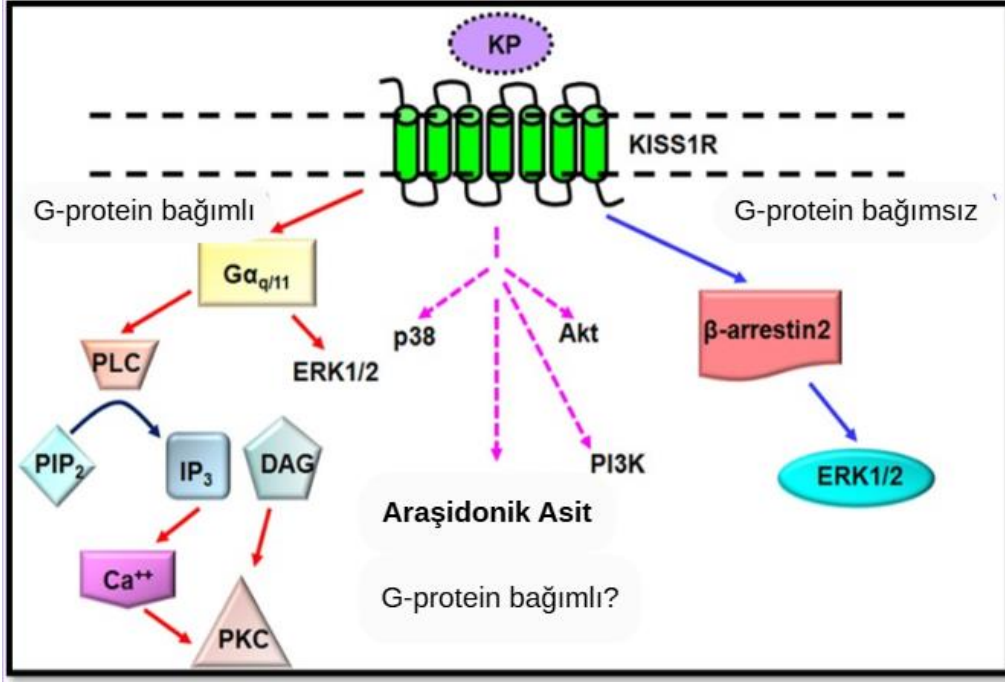
2.4.3. Kisspeptin-1

Kisspeptinler, KISS1 geni tarafından kodlanan bir öncül proteinden türeyen ve GPR54 reseptörü aracılığıyla etki gösteren peptitlerdir. Kisspeptin, reseptörü KISS1R ise KISS1R geni tarafından kodlanmaktadır. Kisspeptin ve reseptörü, özellikle üreme nöroendokrin sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu sistem, hipotalamo-hipofizer-gonadal (HPG) aks üzerindeki merkezi etkiler aracılığıyla üreme fonksiyonlarının başlatılması ve sürdürülmesinde kritik bir düzenleyici olarak kabul edilmektedir (Eyigör, 2011). Bununla birlikte, son yıllarda elde edilen bulgular kisspeptin sinyal yolunun yalnızca üreme fonksiyonlarıyla sınırlı olmadığını, aynı zamanda metabolizma ve enerji dengesi üzerinde de etkili olabileceğini göstermektedir (Hudson ve Kauffman, 2022).

2.4.3.1. Kisspeptin-1 Reseptörleri ve Hücre Sinyal Transdüksiyonu

Kisspeptin reseptörleri (KISS1R), G proteinine bağlı reseptörler (GPCR) ailesine aittir ve memeli beyinde yaygın olarak bulunur. KISS1R, GPR54 geni tarafından kodlanır ve galanin reseptörleri ile %45 oranında benzerlik taşır. GPR54, yedi hidrofobik transmembran alanına sahip 398 amino asitlik bir proteindir. Bu reseptör, özellikle üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir (Eyigör, 2011).

Kisspeptin reseptörü, özellikle Gq/11 proteinleri ile ilişkili sinyalleşme yollarını aktive eder. Kisspeptin reseptörüne bağlanan peptit, Gq/11 aracılığıyla fosfolipaz C (PLC) yolunu harekete geçirir. Bu, inositol-1,4,5-trifosfat (IP3) üretimi ve diyasilgliserol (DAG) oluşumuyla sonuçlanır; IP3 hücre içi kalsiyum salınımını tetiklerken, DAG protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonunu sağlar. Bu sinyalizasyon yolağı, birçok hücrel fonksiyonun düzenlenmesi için temel bir mekanizma oluşturur. Ek olarak, kisspeptin-KISS1R etkileşiminin ERK1/2 ve p38 MAPK aktivasyonunu uyardığı da gösterilmiştir; bu durum, hücrel gelişim, farklılaşma ve metabolik cevaplar üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir (Şekil 10.) (Oakley ve diğerleri, 2009).



Şekil 11. Kisspeptin-KISS1R Sinyal Yolu (Cvetković ve diğerleri, 2013)

2.4.3.2. Kisspeptin-1 Metabolizması ve Salgılanması

Kisspeptin sistemi, KISS1 geni tarafından kodlanan ve enerji dengesi, üreme fonksiyonları ve metabolik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynayan nöropeptitlerden oluşmaktadır. KISS1 geni tarafından sentezlenen öncül protein preprokisspeptin, hücre içerisinde çeşitli enzimatik işlemlerden geçerek biyolojik olarak aktif kisspeptin peptitlerine dönüştürülmektedir. Bu süreç, kisspeptinin biyolojik aktivitesinin oluşması ve hedef dokular üzerinde etkili olabilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir (Oakley ve diğerleri, 2009).

Kisspeptin sentezi, başlıca hipotalamusun arkuat çekirdeği (ARC) ve anteroventral periventriküler çekirdeği (AVPV) gibi bölgelerde bulunan nöronlarda gerçekleşmektedir. Bununla birlikte, kisspeptin üretiminin yalnızca merkezi sinir sistemi ile sınırlı olmadığı; plasenta, pankreas, karaciğer, gonadlar ve yağ dokusu gibi periferel dokularda da sentezlendiği bildirilmektedir. Bu durum, kisspeptinin yalnızca üreme sisteminin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda metabolik süreçlerde de rol oynayan çok yönlü bir düzenleyici molekül olduğunu göstermektedir (Pinilla ve diğerleri, 2012).

Preprokisspeptin sentezlendikten sonra hücre içinde proteolitik enzimler tarafından parçalanarak farklı uzunluklarda kisspeptin peptitlerine dönüştürülmektedir. Bu peptitler

arasında en iyi tanımlanan ve biyolojik olarak aktif olan formlar kisspeptin-54, kisspeptin-14, kisspeptin-13 ve kisspeptin-10'dur. Bu peptitlerin tümü, ortak bir C-terminal dizisini paylaşmakta olup, bu bölge KISS1 reseptörü (KISS1R veya GPR54) ile bağlanma ve biyolojik aktivitenin ortaya çıkması için gereklidir (Kotani ve diğerleri, 2001).

Kisspeptin peptitleri sentezlendikten sonra nöronal veziküller içerisinde depolanmakta ve uygun fizyolojik uyarılar sonucunda ekzositoz yoluyla sinaptik aralığa salınmaktadır. Salınan kisspeptin, GnRH nöronları üzerinde bulunan KISS1R reseptörlerine bağlanarak gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) salınımını uyarır. GnRH'nin artışı ise hipofiz bezinden luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormonun (FSH) salgılanmasını tetikleyerek hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin düzenlenmesini sağlar (Seminara ve diğerleri, 2003).

Kisspeptinin metabolizması ve dolaşımdaki yarı ömrü, peptidaz enzimleri tarafından gerçekleştirilen parçalanma süreçleri ile düzenlenmektedir. Özellikle periferik dokularda bulunan peptidaz enzimleri, kisspeptin peptitlerinin hızlı şekilde parçalanmasına neden olarak biyolojik etkinin süresini belirlemektedir. Bu nedenle kisspeptin peptitleri genellikle kısa yarı ömürlü biyolojik düzenleyiciler olarak kabul edilmektedir (Pinilla ve diğerleri, 2012).

2.4.3.3. Kisspeptin-1'in Biyolojik İşlevi

Kisspeptin-1'in en iyi bilinen biyolojik işlevi, hipotalamusta bulunan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) nöronlarını uyararak üreme fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlamasıdır. Kisspeptin, GnRH nöronları üzerinde bulunan KISS1 reseptörlerini (KISS1R) aktive ederek GnRH salınımını artırır. GnRH düzeylerindeki artış ise hipofiz bezinden luteinizan hormon (LH) ve follikül stimulan hormonun (FSH) salgılanmasını tetikler. Bu hormonal düzenek, pubertenin başlaması, cinsel olgunlaşmanın gerçekleşmesi ve normal üreme fonksiyonlarının sürdürülebilmesi açısından temel bir fizyolojik mekanizma olarak kabul edilmektedir (Huang ve diğerleri, 2019).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kisspeptin sisteminin yalnızca üreme sistemi üzerinde değil, aynı zamanda metabolik süreçler üzerinde de önemli düzenleyici rollere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle pankreatik β -hücrelerinde bulunan KISS1R reseptörlerinin aktivasyonu, insülin sekresyonunun düzenlenmesinde etkili olabilmektedir. Deneysel çalışmalar kisspeptinin konsantrasyonuna bağlı olarak farklı etkiler gösterebildiğini ortaya koymuştur. Yüksek konsantrasyonlardaki kisspeptinin glukoza bağlı insülin salınımını

artırdığı, buna karşılık düşük konsantrasyonlarda ise insülin sekresyonu üzerinde inhibitör etkiler oluşturabildiği bildirilmektedir (Huang ve diğerleri, 2019).

Kisspeptin sisteminin metabolizma üzerindeki etkileri yalnızca pankreas ile sınırlı değildir. Kisspeptin ve reseptörü KISS1R'nin hipotalamus dışında subkutan yağ dokusu, karaciğer ve pankreas gibi metabolik açıdan aktif periferel dokularda da eksprese edildiği belirlenmiştir. Bu durum, kisspeptinin yalnızca merkezi sinir sistemi aracılığıyla değil, aynı zamanda periferel dokularda otokrin ve parakrin mekanizmalar üzerinden enerji metabolizması, yağ dokusu fonksiyonu ve genel enerji dengesi üzerinde düzenleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Huang ve diğerleri, 2019).

Kisspeptin-1'in obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozukluklarla ilişkisi de son yıllarda yoğun şekilde araştırılmaktadır. Hayvan modellerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, global KISS1R knockout (KO) farelerinde özellikle dişi bireylerde artmış vücut ağırlığı, artmış adipozite, azalmış enerji harcaması ve bozulmuş glikoz toleransı gibi metabolik değişikliklerin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca periferel kisspeptin ekspresyonunun obezite durumlarında değişiklik gösterebildiği ve adiposit fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayabileceği ifade edilmektedir (Hudson ve Kauffman, 2022).

Tip 2 diyabetli bireylerde dolaşımdaki kisspeptin düzeylerinde artış gözlenmesi, kisspeptinin pankreatik β -hücre fonksiyonları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan araştırmalar, pankreatik β -hücrelerin kisspeptine uzun süre maruz kalmasının otofaji yollarını aktive edebildiğini ve bunun sonucunda proinsülin ve insülin düzeylerinde azalma meydana gelebileceğini göstermiştir. Bu durumun glukozla bağlı insülin salınımını (GSIS) bozarak glikoz homeostazının düzenlenmesini olumsuz yönde etkileyebileceği bildirilmektedir (Huang ve diğerleri, 2019).

Bunun yanı sıra kisspeptinin glukagon ile olan etkileşimleri sonucunda karaciğer üzerinden insülin salınımının baskılanabileceği ve bunun da glikoz metabolizmasını etkileyebileceği ileri sürülmektedir (Huang ve diğerleri, 2019). Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, kisspeptin-1'in yalnızca üreme sisteminin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda enerji metabolizması, glikoz dengesi ve adipöz doku fonksiyonlarının düzenlenmesinde de önemli rol oynayan çok yönlü bir nöropeptit olduğu anlaşılmaktadır. Kisspeptin sinyalizasyonunda meydana gelen bozuklukların ise obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Dudek ve diğerleri, 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışmaya 10.02.2025 tarihli ve 64583101/2024/44 numaralı Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınarak çalışmaya başlandı.

Çalışmada; tedavi, kontrol, anti-paraziter uygulama ve aşı gibi çeşitli sebeplerle Özel İzmir VetGO Veteriner Polikliniğine başvuran 1 ve üzeri yaşta, farklı ırk (21 british shorthair, 1 british longhair, 2 scottish fold, 3 smokin, 2 sarman, 1 siyam, 15 tekir) ve cinsiyetteki (21 erkek, 24 dişi) rastgele seçilen 45 sağlıklı kısırlaştırılmış kedi kullanıldı. Çalışmada kullanılan kediler vücut kondisyon skorları belirlenerek, her grupta 15 hayvan olmak üzere normal, normal üstü ve obez olarak sınıflandırıldı. Çalışma öncesi, tüm kedi sahipleri yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi ve çalışma için hazırlanan onay formu kedi sahiplerince dolduruldu. Çalışmaya dahil edilen kedilerin yaş, cinsiyet, ırk ve ağırlıklarına ilişkin bilgiler Tablo 4 'te gösterildi.

Tablo 4. Çalışmaya katılan kedilere ait bilgiler.

Olgu	Grup	Yaş	Cinsiyet	İrk	VKS	Ağırlık (kg)
1	Normal	4	Dişi	British Shorthair	5	2,935 kg
2	Normal	4	Erkek	British Shorthair	5	3,220 kg
3	Normal	4	Dişi	İran kedisi	5	3,555 kg
4	Normal	7	Erkek	British Shorthair	5	3,150 kg
5	Normal	5	Dişi	British Shorthair	5	4,255 kg
6	Normal	4	Dişi	Tekir	5	4,035 kg
7	Normal	6	Dişi	Sarman	5	3,150 kg
8	Normal	4	Dişi	Tekir	5	3,340 kg
9	Normal	3	Dişi	Smokin	5	4,180 kg
10	Normal	2	Dişi	Tekir	5	3,635 kg
11	Normal	1	Erkek	British Shorthair	5	3,200 kg
12	Normal	3	Erkek	British Shorthair	5	4,795 kg
13	Normal	4	Erkek	British Shorthair	5	5,950 kg
14	Normal	5	Dişi	British Shorthair	5	4,330 kg
15	Normal	5	Dişi	British Shorthair	5	6,065 kg
16	Normal Üstü	8	Erkek	British Shorthair	6	5,845 kg
17	Normal Üstü	4	Dişi	Tekir	6	5,760 kg

Olgu	Grup	Yaş	Cinsiyet	İrk	VKS	Ağırlık (kg)
18	Normal Üstü	3	Erkek	Tekir	6	6,840 kg
19	Normal Üstü	4	Erkek	Smokin	6	5,250 kg
20	Normal Üstü	2	Erkek	British Shorthair	6	4,885 kg
21	Normal Üstü	3	Dişi	Scottish Fold	7	5,000 kg
22	Normal Üstü	4	Erkek	British Shorthair	6	4,840 kg
23	Normal Üstü	3	Dişi	British Shorthair	6	5,300 kg
24	Normal Üstü	4	Dişi	British Shorthair	7	5,755 kg
25	Normal Üstü	5	Dişi	British Shorthair	6	5,235 kg
26	Normal Üstü	8	Erkek	Sarman	7	5,850 kg
27	Normal Üstü	4	Dişi	Tekir	6	4,200 kg
28	Normal Üstü	5	Dişi	Siyam	6	4,880 kg
29	Normal Üstü	6	Erkek	Tekir	7	5,260 kg
30	Normal Üstü	3	Dişi	British Shorthair	7	5,820 kg
31	Obez	3	Erkek	Tekir	9	10,545 kg
32	Obez	4	Erkek	British Longhair	8	7,570 kg
33	Obez	5	Erkek	British Shorthair	9	8,610 kg
34	Obez	5	Dişi	Smokin	9	8,620 kg
35	Obez	4	Erkek	Sarman	9	10,955 kg
36	Obez	4	Dişi	Tekir	8	5,320 kg
37	Obez	4	Erkek	British Shorthair	8	5,840 kg
38	Obez	5	Dişi	Sarman	8	6,160 kg
39	Obez	2	Erkek	Tekir	8	6,965 kg
40	Obez	8	Dişi	Tekir	8	5,985 kg
41	Obez	8	Dişi	Tekir	8	5,885 kg
42	Obez	5	Dişi	Smokin	8	7,155 kg
43	Obez	4	Erkek	British Shorthair	9	8,000 kg
44	Obez	6	Erkek	British Shorthair	9	9,245 kg
45	Obez	7	Erkek	British Shorthair	8	5,835 kg

VKS: Vücut Kondisyon Skoru. Normal grup: VKS 5; Normal Üstü grup: VKS 6-7; Obez grup: VKS 8-9.

3.1.1. Kullanılan Cihazlar

Analizler sırasında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı Laboratuvarında bulunan distile su cihazı (Nüve), spektrofotometre (UV- 1601 Shimadzu Corporation, Avustralya), etüv (Memmeert), santrifüj (Elektromag M615M,

Türkiye) ELISA okuyucu (Chromate 4300, USA)- çalkalayıcı (Insent Hamble SO38DH, İngiltere) , derin dondurucu -80 °C derin dondurucu (Nuair) ve otomatik pipetler (2-20 µl, 20-200 µl, 5-50 µl, 100-1000 µl) ve dijital bebek tartısı (BY80,Beurer GmbH, Almanya) kullanıldı.

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Bu çalışmada hayvanların glukoz, trigliserit, kolesterol, ALT, AST ve kalsiyum düzeyleri ölçümleri için ticari test kitleri (Archem, Türkiye) kullanıldı. Speksin, Galanin ve Kisspeptin-1 düzeylerinin ölçümü kedi spesifik ticari ELISA test kitleri (Sunlong Biotech Co.,Ltd,Çin) kullanılarak prosedürüne uygun şekilde ELISA cihazında ölçüldü.

3.2. Yöntem

3.2.1. Hayvanların Klinik Muayenesi ve Vücut Ağırlığının Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen kediler öncelikle fiziksel muayeneden geçirildi. Muayene sırasında hayvanların genel sağlık durumu, davranışları ve fiziksel bulguları değerlendirildi. Sistemik hastalık şüphesi bulunan hayvanlar çalışma kapsamına dahil edilmedi.

Kedilerin vücut ağırlıkları elektronik hassas terazi kullanılarak ölçüldü ve kilogram (kg) cinsinden kaydedildi. Ölçümler, hayvanların mümkün olduğunca sakin olduğu ve hareket etmediği durumlarda gerçekleştirildi.

3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilen Kedilerin Gruplandırılması

Çalışmaya dahil edilen kediler, literatürde tanımlanan dokuz puanlı vücut kondisyon skoru sistemi esas alınarak gruplandırılmış olup, sınıflandırma kriterleri Tablo 3'te sunuldu (AAHA, 2010; WSAVA, 2013). Bu amaçla görsel değerlendirme ve palpasyon yöntemleri birlikte kullanıldı. Bu kapsamda hayvanlar üstten, yandan ve arkadan gözlemlenerek genel vücut şekli, abdominal kontur ve bel hattının belirginliği değerlendirildi. Ardından deri altı yağ

dokusunun dağılımını belirlemek amacıyla baş, boyun, sırt, bel ve kuyruk köküne kadar uzanan vertebral hat boyunca palpasyon uygulandı. Ayrıca sternum ile abdominal bölge arasında yer alan ventral hat boyunca da deri altı yağ dokusunun kalınlığı ölçüldü.

Muayene sırasında özellikle *Processus spinosus*, *Corpus sterni* ve *Spina scapula* gibi kemiksel çıkıntıların palpasyonla hissedilebilirliği dikkate alındı. Bu anatomik yapıların üzerindeki deri altı yağ dokusunun miktarı, kedilerin vücut yağlanması hakkında klinik olarak bilgi sağladı. Elde edilen bulgular doğrultusunda her hayvan için uygun kondisyon skoru belirlendi ve kediler aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı:

Grup 1 (Normal kondisyon): Vücut kondisyon skoru 5 olan kediler normal vücut ağırlığına sahip bireyler olarak değerlendirilmiş ve birinci grubu oluşturdu.

Grup 2 (Fazla kilolu/normal üstü): Vücut kondisyon skoru 6-7 olan kediler normal vücut ağırlığının üzerinde kabul edilerek ikinci gruba dahil edildi.

Grup 3 (Obez): Vücut kondisyon skoru 8-9 arasında olan kediler obez olarak değerlendirildi ve üçüncü grup içerisinde yer aldı.

3.2.3. Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmaya dahil edilen kedilerden kan örnekleri, uygun restriksiyon sağlanarak asepsi ve antisepsi kurallarına uygun şekilde alındı. Kan alma işlemi öncesinde venöz giriş yapılacak bölgedeki tüyler tıraş edilerek uzaklaştırıldı ve deri yüzeyi %70 alkol ile temizlendi ve antisepsi sağlandı. Kan örnekleri *Vena cephalica antebrachii*'den steril enjektör ve uygun çapta iğneler kullanılarak serum tüpü içerisine yaklaşık 3 ml alındı.

Tüm hayvanlardan alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrasında serum örnekleri ependorflara konuldu. Rutin biyokimyasal analizler hemen gerçekleştirilirken diğer analizler için kalan serumlar -80 °C de saklandı.

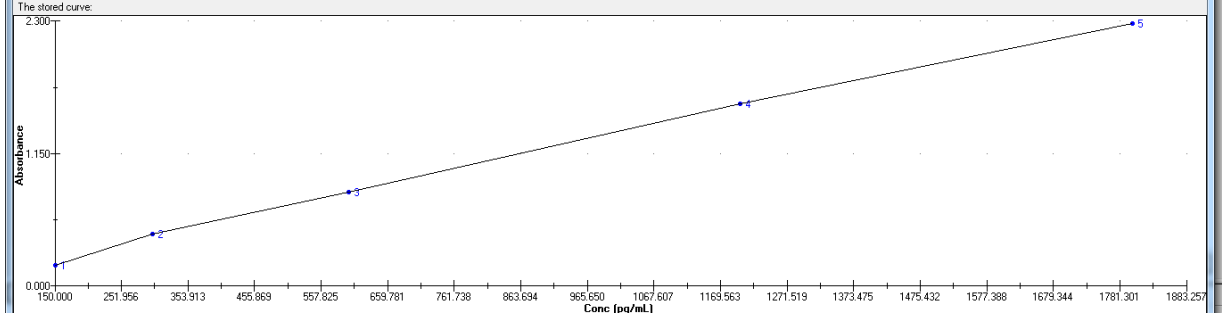
3.2.4. Rutin Biyokimyasal Analizler

Glukoz, Trigliserit, Kolesterol, ALT, AST ve Kalsiyum Düzeylerinin Ölçülmesi

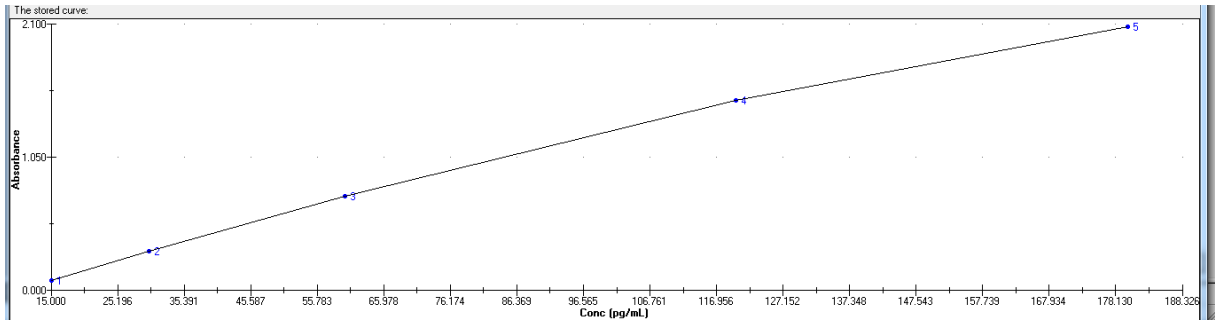
Serum glukoz, trigliserit, kolesterol, ALT, AST ve kalsiyum ticari test kitleri (Archem Diagnostic, Türkiye) kullanılarak spektrofotometre (UV-1601 Shimadzu Corporation, Avustralya) cihazında ölçüldü.

3.2.5. SPX, GAL ve KISS-1'in ELISA Yöntemi ile Analizi

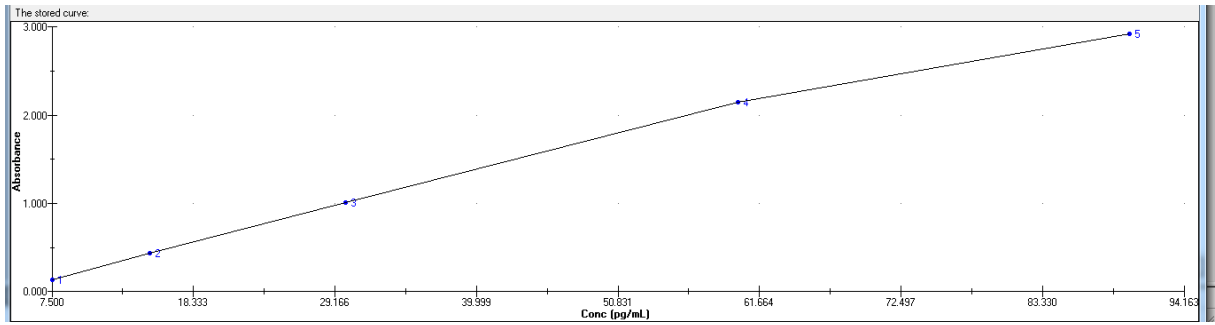
Serum örneklerinden Speksin düzeyi ölçümü kedi speksin ELISA ölçüm kiti (Cat No: SL0088Fe, Sunlong Biotech Co.,Ltd, Çin) ile, Serum Galanin düzeyi ölçümü kedi Galanin ELISA ölçüm kiti (Cat No: SL0087Fe, Sunlong Biotech Co.,Ltd, Çin) ile, serum örneklerinden Kisspeptin-1 düzeyi ölçümü ise kedi KISS-1 ELISA ölçüm kiti (Cat No: SL0089Fe, Sunlong Biotech Co.,Ltd, Çin) kullanılarak Chromate 4300 marka ELISA okuyucu cihazında (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, Amerika) gerçekleştirildi. Sonuçlar standart eğriden faydalanılarak hesaplandı ve pg/mL olarak verildi. Verilerin hesaplanmasında kullanılan R² grafikleri Şekil 12-14'de verilmiştir.



Şekil 12. Speksin kitine ait R² grafiği



Şekil 13. GAL kitine ait R² grafiği



Şekil 14. Kisspeptin-1 kitine ait R² grafiği

3.2.6. ELISA Yöntemi ile GAL, SPX ve KISS-1 Analiz Prosedürü

Serum GAL, SPX ve KISS-1 düzeylerinin ELISA yöntemi ile ölçümü için kullanılan standart çözeltilerin hazırlanma prosedürleri Tablo 5-7'de verildi.

Tablo 5. SPX için Standart çözelti hazırlanması

Konsantrasyon (pg/ml)	Standart No	Hazırlama Yöntemi
1800 pg/ml	Standart No.1	300 µl orijinal standart + 150 µl standart dilüsyonu
1200 pg/ml	Standart No.2	300 µl Standart No.1 + 150 µl standart dilüsyonu
600 pg/ml	Standart No.3	150 µl Standart No.2 + 150 µl standart dilüsyonu
300 pg/ml	Standart No.4	150 µl Standart No.3 + 150 µl standart dilüsyonu
150 pg/ml	Standart No.5	150 µl Standart No.4 + 150 µl standart dilüsyonu
Analiz Aralığı		31.2-2000 pg/ml, Duyarlılığı
		5.6 pg/ml

Tablo 6. GAL için Standart çözelti hazırlanması

Konsantrasyon (pg/ml)	Standart No	Hazırlama Yöntemi
180 pg/ml	Standart No.1	300 µl orijinal standart + 150 µl standart dilüsyonu
120 pg/ml	Standart No.2	300 µl Standart No.1 + 150 µl standart dilüsyonu
60 pg/ml	Standart No.3	150 µl Standart No.2 + 150 µl standart dilüsyonu
30 pg/ml	Standart No.4	150 µl Standart No.3 + 150 µl standart dilüsyonu
15 pg/ml	Standart No.5	150 µl Standart No.4 + 150 µl standart dilüsyonu
Analiz Aralığı		3.1-200 pg/ml, Duyarlılığı
		0.5 pg/ml

Tablo 7. KISS-1 İçin Standart çözelti hazırlanması

Konsantrasyon (pg/ml)	Standart No	Hazırlama Yöntemi
90 pg/ml	Standart No.1	300 µl orijinal standart + 150 µl standart dilüsyonu
60 pg/ml	Standart No.2	300 µl Standart No.1 + 150 µl standart dilüsyonu
30 pg/ml	Standart No.3	150 µl Standart No.2 + 150 µl standart dilüsyonu
15 pg/ml	Standart No.4	150 µl Standart No.3 + 150 µl standart dilüsyonu
7.5 pg/ml	Standart No.5	150 µl Standart No.4 + 150 µl standart dilüsyonu
Analiz Aralığı		1.1-100 pg/ml, Duyarlılığı
		0.1 pg/ml

3.2.6.1. ELISA Testi Uygulama Basamakları

- Standartların hazırlanması:** Standart çözeltiler öncelikle küçük tüpler içerisinde seri dilüsyon yöntemi ile seyreltildi. Hazırlanan her bir standart tüpünden 50 µl alınarak mikropılaka kuyucuklarına pipetlendi. Her bir standart konsantrasyonu için iki kuyucuk kullanıldı ve toplamda on kuyucuk standartlar için ayrıldı.
- Numunelerin eklenmesi:** Mikro ELISA plakasında bir kuyucuk boş kontrol olarak bırakıldı. Numune kuyucuklarına sırasıyla 40 µl numune seyreltme tamponu ve 10 µl numune eklendi. Böylece numuneler 1:5 oranında seyreltildi. Numune eklenirken pipet ucu kuyucuk duvarına temas ettirilmeden kuyunun tabanına bırakıldı ve hafifçe çalkalanarak homojen karışım sağlandı.
- İnkübasyon:** Mikropılaka, kapatma membranı ile kapatıldı ve 37°C’de 30 dakika süre ile inkübe edildi.
- Yıkama tamponunun hazırlanması:** Konsantre yıkama tamponu distile su ile 30 kat seyreltildi.
- Yıkama işlemi:** İnkübasyon sonrasında plakanın kapatma membranı dikkatlice çıkarıldı. Kuyucuklarda bulunan sıvı aspire edilerek uzaklaştırıldı ve kuyucuklar hazırlanan yıkama solüsyonu ile dolduruldu. Yaklaşık 30 saniye bekletildikten sonra yıkama solüsyonu uzaklaştırıldı. Bu işlem toplam beş kez tekrarlandı.

6. **HRP-konjugat eklenmesi:** Boş kontrol kuyucuğu hariç olmak üzere tüm kuyucuklara 50 µl HRP-konjugat reaktifi eklendi.
7. **İkinci inkübasyon:** Plaka tekrar kapatma membranı ile kapatılmış ve 37°C'de 30 dakika süre ile inkübe edildi.
8. **Tekrar yıkama:** İnkübasyon sonrasında kuyucuklar daha önce açıklanan yıkama prosedürüne uygun olarak beş kez yıkandı.
9. **Kromojen reaksiyonu (boyama):** Her bir kuyucuğa 50 µl Kromojen Çözeltisi A ve 50 µl Kromojen Çözeltisi B eklendi. Kuyucuklar hafifçe çalkalanarak karıştırıldı ve plaka 37°C'de 15 dakika süreyle inkübe edildi. Bu aşamada reaksiyon ışığa duyarlı olduğundan plaka ışıktan korundu.
10. **Reaksiyonun sonlandırılması:** İnkübasyon süresi sonunda her bir kuyucuğa 50 µl durdurma çözeltisi eklendi. Bu işlem sonrası kuyucuklardaki renk maviden sarıya dönüştü.
11. **Absorbans ölçümü:** Mikroplaka okuyucu kullanılarak köre karşı 450 nm'de absorbansları okundu. Ölçüm işlemi durdurma çözeltisinin eklenmesinden sonra 15 dakika içerisinde gerçekleştirildi.
12. **Hesaplanması:** Standart çözeltilerden hazırlanan standart eğri grafiği kullanılarak analiz sonuçları hesaplandı.

Speksin analizine ait kit ve plaka fotoğrafı Resim 1'de Galanin analizine ait kit ve plaka fotoğrafı Resim 2'de; Kissseptin-1 analizine ait kit ve plaka fotoğrafı Resim 3 'te gösterildi.



Resim 1. Speksin ELISA Kiti ve Çalışılan ELISA plakası



Resim 2. Galanin ELISA Kiti ve Çalışılan ELISA plakası



Resim 3. Kisspeptin-1 ELISA Kiti ve Çalışılan ELISA plakası

3.2.7. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 22.0 for Windows, IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA) istatistik yazılım programı ile değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında kediler vücut kondisyon skorlarına göre 5 skora sahip olan kediler “normal”, 6-7 skora sahip olan kediler “normal üstü” ve 8-9 skora sahip olan kediler “obez” olarak gruplandırılmış (American Animal Hospital Association, 2010) , bu gruplara ait nöropeptitler (SPX, GAL, KISS-1) ve biyokimyasal parametreler (glukoz, trigliserit, kolesterol, ALT, AST ve kalsiyum) çapraz tablolar kullanılarak sunulmuştur. Araştırma kapsamında saptanan biyokimyasal değişkenlerin hem genel hem de grup bazında normal dağılıma uygunluğu histogram ve olasılık grafikleri ile görsel, *Kolmogorov-Smirnov* ve *Shapiro-Wilk testleri* ile analitik olarak belirlenmiş, tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart hata değerleri kullanılarak sunulmuştur.

Çalışmanın yokluk hipotezi (H_0) biyokimyasal değişken ortalamaları bakımından VKS grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı varsayımını, alternatif hipotezi (H_1) biyokimyasal değişken ortalamaları bakımından VKS grupları arasında anlamlı bir fark vardır varsayımını temsil etmektedir. VKS gruplarına ait glukoz, trigliserit, kolesterol, ALT, AST ve kalsiyum ortalamaları bakımından istatistiksel anlamda fark olup olmadığı *tek yönlü varyans analizi* ile

belirlenmiştir. Varyansların homojenliği *Levene testi* ile değerlendirilmiştir. Varyans analizi sonucunda gruplar arasında anlamlı fark bulunan durumlarda *post hoc Scheffe testi* kullanılmıştır. Biyokimyasal değişken ortalamaları arasındaki korelasyonlar Pearson (kolesterol, ALT, AST) ve Spearman (TG, Ca ve Glikoz) korelasyon testleri ile analiz edilmiştir. P değerinin 0,05'in altında olarak saptandığı durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Canlı Ağırlık Değişimleri

Çalışmaya dahil edilen kediler, vücut kondisyon skorlarına göre normal, normal üstü ve obez olmak üzere üç gruba ayrıldı (Resim 4, 5, 6). Gruplar arasında vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P < 0,001$). Obez grubun ortalama vücut ağırlığının ($7,51 \pm 0,45$ kg), normal üstü ($5,38 \pm 0,16$ kg) ve normal gruba ($3,98 \pm 0,25$ kg) kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (Tablo 8). Ayrıca normal üstü grubun da normal gruba göre anlamlı derecede daha yüksek vücut ağırlığına sahip olduğu görüldü. Bu bulgular, VKS sınıflandırmasının vücut ağırlığı ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

Tablo 8. Normal, normal üstü ve obez gruplarının ortalama kiloları

Parametre	Normal	Normal Üstü	Obez	p
Kilo (kg)	$3,98 \pm 0,25^c$	$5,38 \pm 0,16^b$	$7,51 \pm 0,45^a$	$< 0,001$



Resim 4. Normal kondisyona sahip kediler



Resim 5. Normal üstü kondisyona sahip kediler



Resim 6. Obez kondisyona sahip kediler

4.2. Biyokimyasal Parametreler

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde, glukoz düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($P=0,02$). Obez grupta glukoz düzeylerinin ($157,73 \pm 23,07$ mg/dL), normal gruba ($97,43 \pm 9,04$ mg/dL) göre anlamlı derecede yüksek olduğu, normal üstü

grubun ise ara değerler gösterdiği saptanmıştır. Trigliserit (TG) düzeyleri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (P=0,002), obez grubun TG düzeylerinin (75,16 ± 9,97 mg/dL) diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Benzer şekilde kolesterol düzeylerinin de obez grupta (417,97 ± 64,93 mg/dL) belirgin şekilde arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (P<0,001) (Tablo 9).

Karaciğer enzimlerinden ALT ve AST değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sirasıyla P=0,093 ve P=0,087). Bununla birlikte, obez grupta bu enzimlerin ortalama değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Kalsiyum düzeyleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu belirlenmiştir (P<0,001). Obez grubun kalsiyum düzeylerinin (2,56 ± 0,02 mmol/L), normal ve normal üstü gruplara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 9. Normal, normal üstü ve obez gruplarının ortalama Glukoz, TG, Kolesterol, ALT, AST ve Ca değerleri

Parametre	Normal	Normal st	Obez	p
Glukoz (mg/dL)	97,43 ± 9,04 ^b	108,60 ± 8,22 ^{ab}	157,73 ± 23,07 ^a	0,02
TG (mg/dL)	29,55 ± 4,47 ^b	40,18 ± 7,59 ^{ab}	75,16 ± 9,97 ^a	0,002
Kolesterol (mg/dL)	103,48 ± 8,48 ^b	120,60 ± 10,76 ^b	417,97 ± 64,93 ^a	< 0,001
ALT (U/L)	43,52 ± 5,99	50,36 ± 6,70	63,51 ± 6,63	0,093
AST (U/L)	18,33 ± 2,52	26,19 ± 2,64	34,70 ± 7,04	0,087
Ca (mmol/L)	2,18 ± 0,04 ^b	2,31 ± 0,04 ^b	2,56 ± 0,02 ^a	< 0,001

a, b, c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (P<0,05)

4.3. Serum SPX, GAL ve KISS-1 Düzeyleri

Nöropeptit düzeyleri incelendiğinde, SPX düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi (P=0,001). Normal grupta SPX düzeylerinin (453,43 ± 25,16 pg/mL), normal üstü (351,19 ± 17,46 pg/mL) ve obez gruba (354,47 ± 8,05 pg/mL) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Buna karşılık normal üstü ve obez gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 10).

GAL düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0,036). Obez grupta GAL düzeylerinin (49,00 ± 4,92 pg/mL), normal gruba (35,03 ± 3,86

pg/mL) göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Normal üstü grubun ise ara değerler gösterdiği ve her iki grup ile kısmi benzerlik taşıdığı görülmüştür.

KISS düzeyleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P=0,254). Ancak ortalama değerler incelendiğinde, obez grupta KISS düzeylerinin daha yüksek olduğu, normal grupta ise daha düşük olduğu dikkat çekmektedir.

Tablo 10. Normal, normal üstü ve obez gruplarının ortalama SPX, GAL ve KISS-1 değerleri

Parametre	Normal	Normal Üstü	Obez	p
SPX (pg/mL)	453,43 ± 25,16 ^a	351,19 ± 17,46 ^b	354,47 ± 8,05 ^b	0,001
GAL (pg/mL)	35,03 ± 3,86 ^b	45,50 ± 2,74 ^{ab}	49,00 ± 4,92 ^a	0,036
KISS-1 (pg/mL)	27,53 ± 2,22	29,07 ± 0,85	31,32 ± 1,60	0,254

4.4. Biyokimyasal Parametreler ve Nöropeptit Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi

Parametreler arasındaki ilişkiler Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile değerlendirilmiş olup sonuçlar Tablo 11'de sunulmuştur. SPX'in incelenen parametreler arasında yalnızca vücut ağırlığı ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon sergilediği saptanmıştır (r=-0,374; P=0,022). Bunun dışında SPX'in diğer parametrelerin hiçbirisiyle istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermediği belirlenmiştir (P>0,05).

Nöropeptitler arasında GAL ile KISS-1 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r=0,408; P=0,023). GAL'nin trigliserit ile (r=0,371; P=0,016), KISS-1'in ise trigliserit (r=0,461; P=0,008) ve AST (r=0,466; P=0,019) ile pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde, vücut ağırlığının glukoz (r=0,457; P=0,002), trigliserit (r=0,477; P=0,001), kolesterol (r=0,492; P=0,001), AST (r=0,469; P=0,003) ve kalsiyum (r=0,663; P<0,001) ile pozitif yönde anlamlı korelasyon sergilediği görülmüştür. Glukozun trigliserit (r=0,301; P=0,007), kolesterol (r=0,520; P<0,001) ve kalsiyum (r=0,424; P=0,007) ile; trigliseritin kolesterol (r=0,367; P=0,013) ve kalsiyum (r=0,596; P<0,001) ile; kolesterolün ise kalsiyum ile (r=0,645; P<0,001) pozitif yönde anlamlı ilişki içinde olduğu saptanmıştır.

Tablo 11. Biyokimyasal Parametreler ve Nöropeptit Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi (r ve P Değerleri)

		SPX	GAL	KISS-1	Kilo	Glukoz	TG	Kolesterol	ALT	AST	Ca
SPX	Korelasyon katsayısı (P)	1									
GAL	Korelasyon katsayısı (P)	-0,109 (0,533)	1								
KISS-1	Korelasyon katsayısı (P)	0,191 (0,339)	0,408* (0,023)	1							
Kilo	Korelasyon katsayısı (P)	-0,374* (0,022)	0,272 (0,081)	0,228 (0,209)	1						
Glukoz	Korelasyon katsayısı (P)	-0,099 (0,565)	0,119 (0,458)	0,104 (0,570)	0,457* (0,002)	1					
TG	Korelasyon katsayısı (P)	-0,032 (0,849)	0,371* (0,016)	0,461* (0,008)	0,477* (0,001)	0,301* (0,007)	1				
Kolesterol	Korelasyon katsayısı (P)	-0,251 (0,134)	0,100 (0,530)	0,148 (0,420)	0,492* (0,001)	0,520* (0,000)	0,367* (0,013)	1			
ALT	Korelasyon katsayısı (P)	-0,197 (0,263)	0,288 (0,079)	0,311 (0,100)	0,196 (0,220)	-0,120 (0,460)	0,229 (0,151)	0,035 (0,829)	1		
AST	Korelasyon katsayısı (P)	-0,135 (0,455)	0,286 (0,096)	0,466* (0,019)	0,469* (0,003)	-0,148 (0,380)	0,182 (0,275)	0,086 (0,609)	0,215 (0,214)	1	
Ca	Korelasyon katsayısı (P)	-0,225 (0,216)	0,322 (0,052)	0,266 (0,179)	,663* (,000)	0,424* (0,007)	0,596* (0,000)	,645* (0,000)	0,197 (0,242)	0,178 (0,306)	1

* p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

Obezite, enerji alımı ile enerji harcaması arasındaki dengenin bozulması sonucunda vücutta aşırı yağ dokusu birikimi ile karakterize edilen ve çok sayıda metabolik, endokrin ve kardiyovasküler komplikasyona yol açan kompleks bir metabolik hastalık olarak tanımlanmaktadır (German, 2006). Veteriner hekimlikte obezite, özellikle evcil hayvan popülasyonunda giderek artan bir prevalansa sahip olup, günümüzde kedi ve köpeklerde en sık görülen beslenme kaynaklı hastalıklardan biri olarak değerlendirilmektedir (Lund ve diğerleri, 2005). Kedilerde obezite, vücut ağırlığının ideal değere göre %20'yi aşması veya vücut kondisyon skorunun 7 ve üzerinde olması durumu olarak tanımlanmakta; ev ortamında yaşayan kedilerde sınırlı fiziksel aktivite, yüksek enerjili diyetler ve aşırı besleme bu durumun önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır (Laflamme, 1997; Scarlett ve Donoghue, 1998).

Obezitenin yalnızca yağ dokusunun artışıyla sınırlı kalmadığı; insülin direnci, diyabetes mellitus, hepatik lipidozis, ortopedik sorunlar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok sistemik hastalık için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu bildirilmektedir (German, 2006). Bu nedenle obezite, günümüzde yalnızca bir beslenme bozukluğu olarak değil, metabolik ve endokrin süreçleri derinden etkileyen çok boyutlu bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar, obezitenin patogenezinde kisspeptin, galanin ve speksin gibi nöropeptitlerin kritik düzenleyici roller üstlenebileceğini ortaya koymaktadır (Porzionato ve diğerleri, 2010; Walewski ve diğerleri, 2014).

Speksin; beyin, kalp, özofagus, mide, karaciğer, yağ dokusu, bağırsak ve iskelet kası başta olmak üzere merkezi ve periferik çok sayıda dokuda eksprese edilen bir nöropeptittir. Bu geniş doku dağılımı; bağırsak hareketliliğinin artırılması, adrenokortikal hücre proliferasyonunun inhibisyonu, ağrı duyarlılığının azaltılması ve renal/kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesi gibi çok yönlü fizyolojik etkilere aracılık ettiğini düşündürmektedir (Rucinski ve diğerleri, 2010; Toll ve diğerleri, 2012; C. Lin ve diğerleri, 2015; Moazen ve diğerleri, 2018; Lv ve diğerleri, 2019). Bunların yanı sıra speksinin glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde de önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir (Walewski ve diğerleri, 2014).

İnsan çalışmalarında obez bireylerin omental ve subkutan yağ dokusunda speksin gen ekspresyonunun yaklaşık 15 kat azaldığı bildirilmiştir (Walewski ve diğerleri, 2014). Tip 2 diyabetli bireylerde ise dolaşımdaki speksin düzeylerinin belirgin şekilde düştüğü ve bu düzeylerin açlık kan glukozu ile HbA1c ile ters orantılı ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (Gu ve diğerleri, 2015). Obez çocuklarda ve metabolik sendromlu bireylerde de serum speksin konsantrasyonlarının azaldığı, morbid obez bireylerde bariatrik cerrahi sonrasında ise yağ kütleindeki azalmaya paralel olarak speksin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (Kumar ve diğerleri, 2016; Al-Daghri ve diğerleri, 2018). Bu bulguların bütünü, SPX'in özellikle çocukluk ve yetişkinlik obezitesinde güvenilir bir biyobelirteç olabileceğine işaret etmektedir (Kumar ve diğerleri, 2016; Walewski ve diğerleri, 2014). Ayrıca obez bireylerde leptin ve SPX seviyeleri arasında saptanan negatif korelasyon, bu iki peptidin enerji homeostazının düzenlenmesinde antagonist bir mekanizma üzerinden işlev görebileceğini düşündürmektedir (Kolodziejcki ve diğerleri, 2018).

Hayvan modellerinde de paralel bulgulara ulaşılmıştır. Genetik olarak speksin geni inaktive edilmiş zebra balıklarında iştahın, yem tüketiminin ve serum glukoz, trigliserit ile kolesterol düzeylerinin belirgin şekilde arttığı; ekzojen speksin uygulamasının ise bu metabolik bozuklukları normalize ettiği gösterilmiştir (Zheng ve diğerleri, 2017). Yüksek yağlı diyetle obezite oluşturulan sıçanlarda gerçekleştirilen bir çalışmada, speksin enjeksiyonunun besin tüketimini yaklaşık %32 oranında azalttığı, vücut ağırlığını düşürdüğü, tat algısı veya öğün düzeninde herhangi bir olumsuz değişikliğe yol açmaksızın oksijen tüketimi ile fiziksel aktivite süresini artırdığı ve solunum değişim oranını azaltarak yağ oksidasyonunu desteklediği ortaya konmuştur (Walewski ve diğerleri, 2014). Başka bir çalışmada ise speksin tedavisinin HOMA-IR değerini anlamlı biçimde düşürerek insülin duyarlılığını iyileştirdiği bildirilmiştir (Ge ve diğerleri, 2016).

Evcil hayvanlara ilişkin veriler oldukça kısıtlı olmakla birlikte, farklı VKS değerlerine sahip köpeklerde gerçekleştirilen bir çalışmada yüksek VKS'li köpeklerin serumlarında speksin konsantrasyonlarının anlamlı ölçüde düşük olduğu ve SPX düzeylerinin leptin, adiponektin, insülin ve trigliserit gibi obezite göstergeleri ile anlamlı korelasyon sergilediği bildirilmiştir. (Kolodziejcki ve diğerleri, 2021). Kedilerde obeziteye bağlı serum speksin düzeylerini inceleyen herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmamaktadır; bu nedenle mevcut çalışma, bu konuda özgün bir veri kaynağı niteliği taşımaktadır.

Bu çalışmada elde edilen bulgular, serum speksin konsantrasyonlarının VKS arttıkça anlamlı biçimde azaldığını ortaya koymaktadır (P=0,001). Normal gruptaki ortalama SPX

düzeıı (453,43 ± 25,16 pg/mL) hem normal üstü (351,19 ± 17,46 pg/mL) hem de obez gruba (354,47 ± 8,05 pg/mL) kıyasla belirgin şekilde yüksek bulunmuş; normal üstü ve obez gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, insanlar ve deney hayvanları üzerinde yürütölen çalışmalarla uyum içindedir. Korelasyon analizinde SPX ile vücut ağırlığı arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanması ($r=-0,374$; $P=0,022$), speksin düzeıı düştükçe vücut ağırlığının arttığını ve bu nöropeptitin yağ kütlesi birikimi ile ters orantılı bir örüntü sergilediğini doğrulamaktadır. Ek olarak, speksin düzeııleri ile glukoz, trigliserit ve toplam kolesterol arasında negatif yönlü ilişkilerin varlığı, bu nöropeptitin yalnızca vücut kondisyonuyla değil, metabolik profil ile de yakından bağlantılı olduğunu desteklemektedir. Tüm bu veriler, speksinin kedilerde obezitenin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilieceğine işaret etmektedir.

Obez grupta gözlenen yüksek kalsiyum düzeııleri ($p<0,001$) ve bu parametrenin vücut ağırlığı ($r=0,663$) ile trigliserit ($r=0,596$) arasındaki güçlü pozitif korelasyonu da dikkat çekici bulgular arasında yer almaktadır. Speksinin GALR2 reseptörü üzerinden hücre içi kalsiyum salınımını ve L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını aktive ederek hücre içine Ca^{2+} girişini artırdığı bilinmektedir (C. Lin ve diğeri, 2015). Bu mekanizma bağlamında, obez kedilerde saptanan düşük speksin düzeııleriyle birlikte görölen yüksek kalsiyum konsantrasyonları, speksin-kalsiyum eksenindeki düzenleyici dengesizliğin obezite patofizyolojisindeki olası rolüne işaret etmekte ve bu alanda ileri araştırma yapılmasını gerektirmektedir.

Galanin (GAL), merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem, adrenal medulla ve plasenta dahil olmak üzere geniş bir doku dağılımına sahip olan çok yönlü bir nöropeptittir. Galaninerjik sistem; gastrointestinal hareketlilik, ağrı algısı, öğrenme ve hafıza, nöroendokrin regölasyon, beslenme davranışı ve kardiyovasküler fonksiyon gibi pek çok temel fizyolojik sürecin düzenlenmesinden sorumludur (Jiang ve Zheng, 2022). Güncel çalışmalar, galaninin pankreatik beta hücrelerinden insülin sekresyonunu artırabildiğini ve insülin duyarlılığını modöle edebildiğini; ayrıca obez ve diyabetik bireylerde dolaşımdaki galanin düzeıılerinin yükseldiğini göstermektedir (Gallagher ve diğeri, 2024).

DeneySEL hayvan çalışmalarında, hipotalamusun paraventriköler çekirdeğine (PVN) uygulanan galaninin protein tüketimini değıştirmeksizin yağ ve karbonhidrat alımını seçici biçimde artırdığı gösterilmiştir (Tempel ve diğeri, 1988). Bu bulgu, galaninin lipid alımını düzenleyen oreksijenik bir nöropeptit olarak obezite patogeneğinde aktif rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde PVN'deki GAL protein düzeıılerinin arttığı (Marcos ve Coveñas, 2021) ve galanin enjeksiyonu yapılan sıçanların yağdan zengin

besinleri tercih ettiği bildirilmektedir. Baranowska ve diğerleri tarafından menopoğ öncesi ve sonrası kadınlarda yürütölen çalışmada, plazma galanin konsantrasyonlarının menopoğ sonrası dönemde daha düşük, obez menopoğ sonrası bireylerde ise belirgin biçimde yüksek olduğu saptanmıştır (Baranowska ve diğerleri, 2000). Sandoval-Alzate ve diğerleri de VKS ve serum galanin seviyeleri arasında pozitif ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Sandoval-Alzate ve diğerleri, 2016).

Bu çalışmada elde edilen bulgular, serum galanin düzeylerinin obez grupta ($49,00 \pm 4,92$ pg/mL) normal gruba ($35,03 \pm 3,86$ pg/mL) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymaktadır ($P=0,036$). Bu sonuç, insanlarda ve diğer türlerde obezite ile birlikte artan galanin düzeylerini bildiren literatür verileriyle örtüşmektedir. Korelasyon analizinde GAL ile trigliserit arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanması ($r=0,371$; $P=0,016$), galaninin lipid metabolizması üzerindeki düzenleyici etkisini destekler niteliktedir. Serum galanin ile trigliserit arasındaki pozitif korelasyon, obez bireylerde dislipidemi ile galaninerjik sistemin artan aktivitesi arasındaki bağlantıyı doğrulamaktadır.

Galaninin insülin sekresyonu ve glukoz metabolizması üzerindeki etkileri literatürde çelişkili sonuçlar üretmiştir. Bazı alışmalar galaninin pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımını artırdığını bildirirken, kronik galanin maruziyetinin insülin direnci ile ilişkili olabileceği de öne sürölmektedir. Bu tutarsızlık, GalR1 (cAMP inhibisyonu) ve GalR2 (fosfolipaz C aktivasyonu ve hücre içi Ca^{2+} artışı) reseptör alt tiplerine bağlı farklı sinyal yolaklarının dokuya ve fizyolojik duruma göre aktivasyonu ile açıklanabilir. Obez bireylerde artmış galanin düzeyleri, insülin direncine benzer şekilde hedef doku yanıtının azalmasına bağlı kompensatuar bir yükseliş ya da galaninerjik sinyalizasyonda gelişen bir direnç mekanizması olarak yorumlanabilir (Fang ve diğerleri, 2012). Bu durum, galanin ile diğer metabolik parametreler arasında güçlü doğrusal korelasyonların her zaman gözlenemeyeceğini de açıklamaktadır. Çalışmamızda galanin ile glukoz ve kolesterol arasında anlamlı korelasyon saptanmamış olması da bu yorumu destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, obez kedilerde artan galanin düzeyleri, bu nöropeptitin enerji dengesi ve beslenme davranışı üzerindeki oreksijenik rolüyle tutarlıdır. Galaninin etkilerinin daha kapsamlı biçimde aydınlatılabilmesi için reseptör alt tiplerine ve sinyal yolaklarına odaklanan, daha geniş örnekleme gruplarıyla tasarlanmış ileri çalışmaların yürütölmesi gerekmektedir.

Kisspeptin-1 (KISS-1), KISS1 geni tarafından kodlanan ve GPR54/KISS1R reseptörü aracılığıyla etki gösteren bir nöropeptittir. Bu sistem, hipotalamo-hipofizer-gonadal (HPG) aksının temel düzenleyicisi olarak üreme fonksiyonlarının başlatılmasında ve sürdürölmesinde

kritik öneme sahipken, son yıllarda enerji dengesi ve metabolik süreçler üzerindeki etkileri de giderek daha fazla araştırılmaktadır (Hudson ve Kauffman, 2022).

Bu çalışmada serum kisspeptin-1 düzeylerinin normal gruptan obez gruba doğru artış eğilimi sergilediği, ancak bu farklılığın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı belirlenmiştir (P=0,254). Obez grupta gözlenen artış eğilimi, adipoz dokunun kisspeptin-1 üretiminde etkin rol oynayabileceğini öne süren literatürdeki insan çalışmalarıyla uyum içindedir (Abbas ve diğerleri, 2021) Bununla birlikte, yapılan klinik çalışmalarda normal ve obez bireyler arasında serum kisspeptin düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmadığı ve antropometrik parametrelerle korelasyon saptanmadığı da bildirilmektedir (Rafique ve Latif, 2015). Bu çelişkili bulgular, kisspeptin sisteminin hem merkezi düzeyde nöroendokrin bir düzenleyici hem de periferde adipokin benzeri bir molekül olarak işlev görebilmesi nedeniyle farklı fizyolojik bağlamlarda değişken yanıtlar ürettiğine işaret etmektedir.

Yapılan bir çalışmada obezitenin hipotalamustaki kisspeptin nöronları üzerinde baskılayıcı etki oluşturduğunu ve bu baskılanmanın GnRH ile LH salınımında azalmaya yol açtığını ortaya koymuştur. Ayrıca obezite durumunda kisspeptin nöronlarının POMC nöronları ile olan etkileşiminin bozulduğu, bunun enerji dengesi ile üreme fonksiyonları arasındaki koordinasyonu olumsuz etkilediği bildirilmektedir (Villa ve diğerleri, 2024). Bu bağlamda, bu çalışmada periferel kanda istatistiksel olarak anlamsız düzeyde gözlenen artış eğilimi, merkezi kisspeptin sinyalizasyonundaki fonksiyonel baskılanmayla eş zamanlı gerçekleşiyor olabileceğini düşündürmektedir.

Kedilerde kisspeptin sistemine ilişkin veriler oldukça sınırlıdır; mevcut çalışmalar bu nöropeptinin hipotalamusta GnRH nöronlarıyla etkileşim içinde bulunduğunu morfolojik düzeyde göstermekle birlikte, metabolik hastalıklarla ilişkisi yeterince açıklanmamıştır (Amelkina ve diğerleri, 2019) . Bu nedenle çalışmamız, kedilerde obezite ile kisspeptin-1 arasındaki ilişkiyi değerlendirmesi bakımından literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmaktadır.

Korelasyon analizinde KISS-1 ile trigliserit ($r=0,461$; $P=0,008$) ve AST ($r=0,466$; $P=0,019$) arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Bu bulgular, kisspeptin'in lipit metabolizması ve olası subklinik hepatik süreçlerle dolaylı bağlantısını düşündürmektedir. Bunun yanı sıra, KISS-1 ile GAL arasında pozitif korelasyon gözlenmesi ($r=0,408$; $P=0,023$), bu iki nöropeptinin enerji düzenlemesinde birbirini tamamlayan mekanizmalar aracılığıyla birlikte işlev görebileceğine işaret etmektedir.

Kisspeptin-1 düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi, obezitenin nöroendokrin etkilerinin tüm peptitlerde aynı düzeyde yansımadağını ortaya koymaktadır. Nitekim bu çalışmada speksin düzeylerinin obez grupta belirgin şekilde azalması ve galanin düzeylerinin artış göstermesiyle karşılaştırıldığında, kisspeptin-1'in daha sınırlı ve dolaylı bir değişim sergilemesi bu molekülün obezite patofizyolojisinde primer bir belirteçten ziyade, enerji dengesi ile üreme fonksiyonları arasındaki etkileşimi düzenleyen bir modülatör olarak konumlanabileceğini düşündürmektedir (De Bond ve Smith, 2014).

Bu çalışmada elde edilen biyokimyasal bulgular, obezitenin kedilerde yalnızca vücut ağırlığı artışıyla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda belirgin metabolik değişikliklerle birlikte seyrettiğini ortaya koymaktadır.

Kedilerde obezitenin insülin sinyal yollarını bozduğu ve periferik doku insülin duyarlılığını belirgin ölçüde azaltarak glukoz intoleransına zemin hazırladığı bilinmektedir. Her fazla kilogram vücut ağırlığının insülin duyarlılığında yaklaşık %30 düzeyinde bir azalmaya yol açtığı ve bu sürecin diyabetes mellitusun öncülü niteliği taşıdığı Clark ve Hoenig (2021) tarafından kapsamlı biçimde ortaya konulmuştur. Buna ek olarak, Ahuja ve diğerleri (2022) obez kedilerde uzun süreli izlemde bozulmuş glukoz toleransı ve değişmiş insülin salgı örüntüsünün zaman içinde belirginleştiğini bildirmiştir. Çalışmamızda da glukoz düzeyleri obez grupta anlamlı biçimde yüksek bulunmuş ($157,73 \pm 23,07$ mg/dL; $P=0,02$) ve vücut ağırlığı ile glukoz arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,457$; $P=0,002$). Bu bulgu, artan adipozite ile insülin direncinin erken dönem göstergesi olarak klinik önem taşımakta olup literatürdeki verilerle uyum içindedir. Glukozun trigliserit ($r=0,301$; $P=0,007$), kolesterol ($r=0,520$; $P<0,001$) ve kalsiyum ($r=0,424$; $P=0,007$) ile de anlamlı pozitif korelasyon sergilemesi ise hipergliseminin tek başına değil, kapsamlı bir metabolik bozulmanın parçası olarak değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Obez kedilerde plazma trigliserit ve kolesterol düzeylerinin belirgin biçimde arttığı, özellikle VLDL sentezi ve katabolizmasında hızlanma yaşandığı Jordan ve diğerleri (2008) tarafından ortaya konulmuştur. Obez hayvan modellerinde yağ dokusunun depolama kapasitesinin aşılmasıyla birlikte serbest yağ asitlerinin karaciğere ulaşım hepatic trigliserit sentezini arttırdığı ve hipertrigliseridemiye yol açtığı bilinmektedir (Clark ve Hoenig, 2021). Çalışmamızda trigliserit düzeyleri obez grupta anlamlı ölçüde artmış ($75,16 \pm 9,97$ mg/dL; $P=0,002$), vücut ağırlığı ($r=0,477$; $P=0,001$) ve glukoz ($r=0,301$; $P=0,007$) ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bu tablo, çalışmamızda obez kedilerin metabolik açıdan obezite fenotipine yaklaştığını düşündürmekte ve feline metabolik sendrom kriterlerini karşılıyor

olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca TG'nin kolesterol ($r=0,367$; $P=0,013$) ve kalsiyum ($r=0,596$; $P<0,001$) ile de anlamlı ilişki sergilemesi, lipid metabolizması bozukluğunun iyonize denge üzerindeki sistemik yansımalarını ortaya koymaktadır.

Kedilerde obezitenin lipoprotein metabolizmasını çok yönlü olarak bozduğu, total kolesterol, trigliserit ve VLDL düzeylerini artırırken HDL düzeylerini düşürdüğü Jordan ve diğerleri (2008) ile dos Santos ve diğerleri (2025) tarafından gösterilmiştir. Söz konusu dislipidemik tablonun obez insanlarda görülen metabolik sendrom profiliyle büyük ölçüde örtüştüğü vurgulanmaktadır. Çalışmamızda kolesterol düzeyleri obez grupta belirgin biçimde yüksek bulunmuş ($417,97 \pm 64,93$ mg/dL; $P<0,001$) ve glukoz ($r=0,520$; $P<0,001$), vücut ağırlığı ($r=0,492$; $P=0,001$) ile kalsiyum ($r=0,645$; $P<0,001$) arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, kedilerde obezitenin lipoprotein metabolizmasını geniş bir eksen üzerinden bozduğunu ve çok bileşenli bir metabolik disfonksiyonun varlığına işaret ettiğini ortaya koymaktadır.

Kedilerde obezitenin karaciğerde yağ birikimine ve hepatik lipidoza zemin hazırladığı; bu sürecin klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce enzim değerlerinde subklinik artışlara yol açabileceği iyi bilinmektedir (Brinker ve diğerleri, 2023) . Obez hayvanlarda yağ dokusundan salınan serbest yağ asitlerinin karaciğer hücrelerini aşırı yükleyerek hepatosit hasarına neden olduğu, bu durumun çoğunlukla AST ve ALT yüksekliğiyle kendini gösterdiği bildirilmektedir (Clark ve Hoenig, 2021). Çalışmamızda ALT ve AST düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da ($P>0,05$), obez grupta her iki enzimin ortalama değerlerinin sayısal olarak yüksek olduğu dikkat çekmekte; vücut ağırlığı ile AST arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktadır ($r=0,469$; $P=0,003$). Bu tablo, hepatik hasarın henüz subklinik düzeyde seyrettiğini ya da mevcut örneklem boyutunun istatistiksel güç bakımından sınırlı kaldığını düşündürmektedir. Gelecek çalışmalarda daha geniş gruplarla karaciğer fonksiyon testlerinin ayrıntılı değerlendirilmesi önerilmektedir.

Hücre içi kalsiyumun adipogenez ve lipogenez süreçlerinde temel bir ikinci haberci olarak işlev gördüğü; artmış sitosolik Ca^{2+} konsantrasyonunun lipojenik gen ekspresyonunu uyararak adiposit yağ birikimini artırdığı, buna karşın lipolizi baskıladığı Zemel (2002) ve Shi ve diğerleri (2000) tarafından ortaya konulmuştur (Shi ve diğerleri, 2000; Zemel, 2002). Ayrıca kalsiyum sinyalizasyonunun enerji homeostazındaki rolü ve obeziteyle ilişkisi kapsamlı biçimde incelenmiş; intrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonundaki artışın adipogenez ve lipogenez doğrudan tetikleyen yollar aracılığıyla metabolik bozulmaya katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Song ve diğerleri, 2019). Çalışmamızda kalsiyum düzeyleri obez grupta anlamlı

ölçüde yüksek bulunmuş ($2,56 \pm 0,02$ mmol/L; $P<0,001$) ve vücut ağırlığı ($r=0,663$; $P<0,001$), trigliserit ($r=0,596$; $P<0,001$), kolesterol ($r=0,645$; $P<0,001$) ve glukoz ($r=0,424$; $P=0,007$) ile güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu güçlü ilişki ağı, kalsiyumun yalnızca kemik metabolizmasıyla değil, enerji dengesi ve metabolik sinyal yollarıyla da doğrudan bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır. Obeziteyle birlikte gözlenen Ca^{+2} düzeylerindeki artış, metabolik adaptasyonu ve adipogenez üzerindeki düzenleyici etkiyi yansıtan önemli bir biyokimyasal gösterge olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada farklı vücut kondisyon skorlarına sahip kedilerde metabolik parametreler ile speksin, galanin ve kisspeptin-1 düzeyleri arasındaki ilişkiler bütüncül bir perspektifle değerlendirilmiş ve kedilerde obezitenin yalnızca vücut kompozisyonundaki nicel bir artıştan ibaret olmadığı, aksine metabolik, hormonal ve nöroendokrin sistemler arasında çok katmanlı etkileşimleri içeren kompleks bir biyolojik süreç olduğu ortaya konulmuştur.

Elde edilen bulgular, artan vücut ağırlığı ile glukoz, trigliserit ve kolesterol düzeylerinde anlamlı artışların meydana geldiğini ve bu parametreler arasında güçlü pozitif ilişkiler bulunduğunu göstermektedir. Bu durum, obezitenin kedilerde enerji homeostazının bozulmasına eşlik eden sistemik bir metabolik yapılanma süreci ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Adipoz dokunun yalnızca enerji depolayan pasif bir yapı olmayıp, metabolik düzenleyici sinyaller üreten aktif bir endokrin organ olduğu dikkate alındığında, elde edilen bu bulguların mevcut literatür ile uyumlu olduğu değerlendirilmektedir.

Çalışmanın dikkat çekici bulgularından biri, serum kalsiyum düzeyleri ile vücut ağırlığı ve lipid parametreleri arasında saptanan güçlü pozitif ilişkidir. Kalsiyumun hücre içi ikinci haberci olarak metabolik yolların düzenlenmesindeki merkezi rolü göz önüne alındığında, bu bulgu kedilerde obezitenin yalnızca enerji dengesi ile değil, aynı zamanda hücrel sinyal iletim mekanizmaları ile de ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Bu bağlamda, obeziteye eşlik eden metabolik değişimlerin kalsiyum aracılı hücrel süreçler üzerinden modüle edilebileceği ve bu ilişkinin ileri düzey moleküler çalışmalar ile detaylandırılmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Nöropeptit düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, speksin konsantrasyonlarının obez kedilerde belirgin şekilde düşük bulunması, bu molekülün enerji homeostazında baskılayıcı ve düzenleyici bir rol üstlenebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte speksin ile metabolik parametreler arasında saptanan negatif yönlü ilişkiler, bu nöropeptitin etkilerinin daha kompleks, çok bileşenli mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğine işaret etmektedir. Bu durum, speksinin klinik biyobelirteç potansiyelinin değerlendirilmesinde çok yönlü yaklaşımların benimsenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Buna karşılık, galanin ve kisspeptin düzeylerinin özellikle trigliserit ve bazı metabolik parametreler ile pozitif korelasyon göstermesi, bu nöropeptitlerin enerji dengesi ve lipid metabolizması ile daha doğrudan ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Galaninin bilinen oreksijenik etkileri ve yağ depolanmasını artırıcı rolü göz önüne alındığında, elde edilen bulgular galaninin obezite patogeneğinde aktif bir düzenleyici olarak yer alabileceğini desteklemektedir. Kisspeptin açısından ise, klasik olarak üreme eksenini ile ilişkilendirilen bu sistemin metabolik süreçlerle olan etkileşimi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Çalışmamızda KISS-1 ile trigliserit ve AST arasındaki pozitif ilişkiler, bu nöropeptitin hepatik metabolik yük ve enerji metabolizması ile ilişkili olabileceğini düşündürmekte ve mevcut literatürdeki sınırlı verilerle birlikte değerlendirildiğinde önemli bir katkı sunmaktadır.

Elde edilen tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde, speksin, galanin ve kisspeptin sistemlerinin obezite patofizyolojisinde birbirleri ile etkileşim halinde çalışan, karşıt ve tamamlayıcı özellikler gösteren bir nöropeptit ağı oluşturabileceği düşünülmektedir. Bu durum, enerji homeostazının tek bir biyolojik yolak üzerinden değil, çok sayıda düzenleyici mekanizmanın dinamik etkileşimi ile sağlandığını ortaya koymaktadır.

Bu doğrultuda, veteriner klinik pratiğinde obezitenin değerlendirilmesinde klasik morfometrik yaklaşımlara ek olarak metabolik ve nöroendokrin parametrelerin birlikte ele alınması daha bütüncül ve doğru bir değerlendirme sağlayacaktır. Bununla birlikte, bu çalışmada örneklem sayısının görece sınırlı olması ve verilerin belirli bir zaman diliminde elde edilmiş olması, bulguların genellenebilirliğini kısıtlayabilecek faktörler arasında yer almaktadır. Bu nedenle, daha geniş örneklem grupları ile ve bireylerin zaman içerisindeki değişimlerinin takip edildiği ileri çalışmaların planlanması faydalı olacaktır.

Bununla birlikte nöropeptitlerin metabolik süreçler üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için gen ekspresyon analizleri, reseptör düzeyinde incelemeler ve hücre içi sinyal yollarını değerlendiren moleküler çalışmaların yapılması önerilmektedir. Ayrıca gelecekte gerçekleştirilecek çalışmalarda kısırlaştırılmış ve kısırlaştırılmamış dişi ve erkek kedilerin ayrı gruplar halinde değerlendirilmesi, cinsiyet ve üreme hormonlarının SPX, GAL ve KISS-1 sistemleri üzerindeki olası etkilerinin ortaya konulmasına katkı sağlayacaktır. Özellikle KISS-1 sisteminin enerji metabolizması ile üreme eksenini arasındaki ilişkisi göz önüne alındığında, bu yaklaşım nöropeptitlerin metabolik ve endokrin fonksiyonlarının daha kapsamlı şekilde anlaşılmasına olanak sağlayabilir. Ayrıca speksin-kalsiyum etkileşimi ile nöropeptitlerin lipid metabolizması üzerindeki düzenleyici rollerinin ayrıntılı olarak

incelenmesi, obezite patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması açısından önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma kedilerde obezitenin metabolik ve nöroendokrin boyutlarını birlikte ele alarak literatüre katkı sağlamaktadır. Elde edilen veriler, obezitenin çok faktörlü ve çok boyutlu bir hastalık olduğunu ve bu süreçte speksin, galanin ve kisspeptin gibi nöropeptitlerin önemli düzenleyici roller üstlenebileceğini ortaya koymaktadır. Bu alanda yapılacak ileri çalışmaların, obezitenin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve klinik uygulamalara yönelik yeni tanısal ve terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abbas, S. J., Abed, F. S. ve Dhefer, I. H. (2021). Does kisspeptin act as a neuropeptide or as an adipokine in obese people? *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 17(1), 45-50. doi:10.1016/j.jtumed.2021.07.010
- Ahrén, B., Pacini, G., Wynick, D., Wierup, N. ve Sundler, F. (2004). Loss-of-function mutation of the galanin gene is associated with perturbed islet function in mice. *Endocrinology*, 145(7), 3190-3196. doi:10.1210/en.2003-1700
- Ahuja, R. P., Fletcher, J. M., Granger, L. A., Liu, C.-C., Miessler, B. ve Mitchell, M. A. (2022). Changes in glucose tolerance and insulin secretion in a cohort of cats with chronic obesity. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 86(3), 181-187.
- Al-Daghri, N. M., Alenad, A., Al-Hazmi, H., Amer, O. E., Hussain, S. D. ve Alokail, M. S. (2018). Spexin Levels Are Associated with Metabolic Syndrome Components. *Disease Markers*, 2018, 1679690. doi:10.1155/2018/1679690
- Allan, F. J., Pfeiffer, D. U., Jones, B. R., Esslemont, D. H. ve Wiseman, M. S. (2000). A cross-sectional study of risk factors for obesity in cats in New Zealand. *Preventive Veterinary Medicine*, 46(3), 183-196. doi:10.1016/s0167-5877(00)00147-1
- AMELKINA, O., TANYAPANYACHON, P., THONGPHAKDEE, A. ve CHATDARONG, K. (2019). Identification of feline Kiss1 and distribution of immunoreactive kisspeptin in the hypothalamus of the domestic cat. *The Journal of Reproduction and Development*, 65(4), 335-343. doi:10.1262/jrd.2018-101
- American Animal Hospital Association. (2010). *Body condition scoring chart for cats*. AAHA Press.
- Badie-Mahdavi, H., Lu, X., Behrens, M. M. ve Bartfai, T. (2005). Role of galanin receptor 1 and galanin receptor 2 activation in synaptic plasticity associated with 3',5'-cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation in the dentate gyrus: Studies with a galanin receptor 2 agonist and galanin receptor 1 knockout mice. *Neuroscience*, 133(2), 591-604. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.02.042
- Baranowska, B., Radzikowska, M., Wasilewska-Dziubńska, E., Roguski, K. ve Pølonowski, A. (2000). Relationship among leptin, neuropeptide Y, and galanin in young women and in postmenopausal women. *Menopause*, 7(3), 149-155. doi:10.1097/00042192-200007030-00004

- Blakeman, K. H., Hao, J.-X., Xu, X.-J., Jacoby, A. S., Shine, J., Crawley, J. N., ... Wiesenfeld-Hallin, Z. (2003). Hyperalgesia and increased neuropathic pain-like response in mice lacking galanin receptor 1 receptors. *Neuroscience*, *117*(1), 221-227. doi:10.1016/s0306-4522(02)00779-0
- Branchek, T. A., Smith, K. E., Gerald, C. ve Walker, M. W. (2000). Galanin receptor subtypes. *Trends in Pharmacological Sciences*, *21*(3), 109-117. doi:10.1016/s0165-6147(00)01446-2
- Brinker, E. J., Towns, T. J., Watanabe, R., Ma, X., Bashir, A., Cole, R. C., ... Graff, E. C. (2023). Direct activation of the fibroblast growth factor-21 pathway in overweight and obese cats. *Frontiers in Veterinary Science*, *10*, 1072680. doi:10.3389/fvets.2023.1072680
- Clark, M. ve Hoenig, M. (2021). Feline comorbidities: Pathophysiology and management of the obese diabetic cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *23*(7), 639-648. doi:10.1177/1098612X211021540
- Cline, M. G. ve Murphy, M. (Ed.). (2019). *Obesity in the dog and cat*. Boca Raton, Florida: CRC Press, Taylor & Francis Group.
- Coelho, M., Oliveira, T. ve Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Archives of Medical Science: AMS*, *9*(2), 191-200. doi:10.5114/aoms.2013.33181
- Courcier, E. A., Mellor, D. J., Pendlebury, E., Evans, C. ve Yam, P. S. (2012). An investigation into the epidemiology of feline obesity in Great Britain: Results of a cross-sectional study of 47 companion animal practises. *The Veterinary Record*, *171*(22), 560. doi:10.1136/vr.100953
- Cvetković, D., Babwah, A. V. ve Bhattacharya, M. (2013). Kisspeptin/KISS1R System in Breast Cancer. *Journal of Cancer*, *4*(8), 653-661. doi:10.7150/jca.7626
- De Bond, J.-A. P. ve Smith, J. T. (2014). Kisspeptin and energy balance in reproduction. *Reproduction*, *147*(3), R53-63. doi:10.1530/REP-13-0509
- de Godoy, M. R. ve Shoveller, A. K. (2017). Overweight adult cats have significantly lower voluntary physical activity than adult lean cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *19*(12), 1267-1273. doi:10.1177/1098612X17694252
- Deng, S.-P., Chen, H.-P., Zhai, Y., Jia, L.-Y., Liu, J.-Y., Wang, M., ... Li, G.-L. (2018). Molecular cloning, characterization and expression analysis of spexin in spotted scat (*Scatophagus argus*). *General and Comparative Endocrinology*, *266*, 60-66. doi:10.1016/j.ygcen.2018.04.018

- Ding, X., MacTavish, D., Kar, S. ve Jhamandas, J. H. (2006). Galanin attenuates beta-amyloid (Abeta) toxicity in rat cholinergic basal forebrain neurons. *Neurobiology of Disease*, 21(2), 413-420. doi:10.1016/j.nbd.2005.08.016
- dos Santos, T. A., Rosa, A. G., da Silva, B., de Medeiros, J. M., Fernandes, L. D., Uliana, A. S., ... Yonezawa, L. A. (2025). Metabolic and cardiovascular effects of obesity in domestic cats. *Veterinary Research Communications*, 49(6), 353. doi:10.1007/s11259-025-10929-z
- Dudek, M., Ziarniak, K. ve Sliwowska, J. H. (2018). Kisspeptin and Metabolism: The Brain and Beyond. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 145. doi:10.3389/fendo.2018.00145
- Evans, H., Baumgartner, M., Shine, J. ve Herzog, H. (1993). Genomic organization and localization of the gene encoding human preprogalanin. *Genomics*, 18(3), 473-477. doi:10.1016/s0888-7543(11)80002-9
- Eyigör, Ö. (2011). Kisspeptinler ve Kisspeptin Nöronları: Üreme Sistemi Üzerine Etkileri ve Hipotalamik Yerleşimleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 37(1). <https://arastirmax.com/en/publication/uludag-universitesi-tip-fakultesi-dergisi/37/1/kisspeptinler-kisspeptin-noronlari-ureme-sistemi-uzerine-etkileri-hipotalamik-yerlesimleri/arid/f2920c81-9a00-4a90-b7b9> adresinden erişildi.
- Fang, P., He, B., Yu, M., Shi, M., Zhu, Y., Zhang, Z. ve Bo, P. (2018). Central galanin receptor 2 mediates galanin action to promote systemic glucose metabolism of type 2 diabetic rats. *Biochemical Pharmacology*, 156, 241-247. doi:10.1016/j.bcp.2018.08.036
- Fang, P., Yu, M., Shi, M., Bo, P. ve Zhang, Z. (2020). Galanin peptide family regulation of glucose metabolism. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 56, 100801. doi:10.1016/j.yfrne.2019.100801
- Fang, P., Yu, M., Shi, M., Zhang, Z., Sui, Y., Guo, L. ve Bo, P. (2012). Galanin peptide family as a modulating target for contribution to metabolic syndrome. *General and Comparative Endocrinology*, 179(1), 115-120. doi:10.1016/j.ygcen.2012.07.029
- Fathi, Z., Battaglino, P. M., Iben, L. G., Li, H., Baker, E., Zhang, D., ... Zimanyi, I. A. (1998). Molecular characterization, pharmacological properties and chromosomal localization of the human GALR2 galanin receptor. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 58(1-2), 156-169. doi:10.1016/s0169-328x(98)00116-8
- Gallagher, D. M., O'Harte, F. P. M. ve Irwin, N. (2024). An update on galanin and spexin and their potential for the treatment of type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Peptides*, 171, 171096. doi:10.1016/j.peptides.2023.171096

- Ge, J. F., Walewski, J. L., Anglade, D. ve Berk, P. D. (2016). Regulation of Hepatocellular Fatty Acid Uptake in Mouse Models of Fatty Liver Disease with and without Functional Leptin Signaling: Roles of NfKB and SREBP-1C and the Effects of Spexin. *Seminars in Liver Disease*, 36(4), 360-372. doi:10.1055/s-0036-1597248
- German, A. J. (2006). The growing problem of obesity in dogs and cats. *The Journal of Nutrition*, 136(7 Suppl), 1940S-1946S. doi:10.1093/jn/136.7.1940S
- Gesundo, I., Villanova, T., Banfi, D., Gamba, G. ve Granata, R. (2017). Role of Melatonin, Galanin, and RFamide Neuropeptides QRFP26 and QRFP43 in the Neuroendocrine Control of Pancreatic β -Cell Function. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 143. doi:10.3389/fendo.2017.00143
- Gowdu, T. ve Cd, Dayanand. (2021). Spexin in Metabolic Syndrome-An Overview. *SAS Journal of Medicine*, 7(1), 15-25. doi:10.36347/sasjm.2021.v07i01.005
- Gregersen, S., Hermansen, K., Langel, U., Fisone, G., Bartfai, T. ve Ahrén, B. (1991). Galanin-induced inhibition of insulin secretion from rat islets: Effects of rat and pig galanin and galanin fragments and analogues. *European Journal of Pharmacology*, 203(1), 111-114. doi:10.1016/0014-2999(91)90797-t
- Gu, L., Ma, Y., Gu, M., Zhang, Y., Yan, S., Li, N., Wang, Y., Ding, X., Yin, J., Fan, N. ve Peng, Y. (2015). Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes. *Peptides*, 71, 232–239. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.07.018>
- Guo, L., He, B., Fang, P., Bo, P. ve Zhang, Z. (2021). Activation of central galanin receptor 2 mitigated insulin resistance in adipocytes of diabetic rats. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(3), 515-522. doi:10.1007/s40618-020-01336-z
- Guo, Lili, Shi, M., Zhang, L., Li, G., Zhang, L., Shao, H., ... Sui, Y. (2011). Galanin antagonist increases insulin resistance by reducing glucose transporter 4 effect in adipocytes of rats. *General and Comparative Endocrinology*, 173(1), 159-163. doi:10.1016/j.ygcen.2011.05.011
- Habert-Ortoli, E., Amiranoff, B., Loquet, I., Laburthe, M. ve Mayaux, J. F. (1994). Molecular cloning of a functional human galanin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(21), 9780-9783.
- Harter, C. J. L., Kavanagh, G. S. ve Smith, J. T. (2018). The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism. *Journal of Endocrinology*, 238(3), R173-R183. doi:10.1530/JOE-18-0108

- Hoelmkjaer, K. M. ve Bjornvad, C. R. (2014). Management of obesity in cats. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 5, 97-107. doi:10.2147/VMRR.S40869
- Hoenig, M. ve Ferguson, D. C. (2002). Effects of neutering on hormonal concentrations and energy requirements in male and female cats. *American Journal of Veterinary Research*, 63(5), 634-639. doi:10.2460/ajvr.2002.63.634
- Huang, C., Wang, H.-Y., Wang, M.-E., Hsu, M.-C., Wu, Y.-H. S., Jiang, Y.-F., ... Chiu, C.-H. (2019). Kisspeptin-Activated Autophagy Independently Suppresses Non-Glucose-Stimulated Insulin Secretion from Pancreatic β -Cells. *Scientific Reports*, 9(1), 17451. doi:10.1038/s41598-019-53826-7
- Hudson, A. D. ve Kauffman, A. S. (2022). Metabolic actions of kisspeptin signaling: Effects on body weight, energy expenditure, and feeding. *Pharmacology & Therapeutics*, 231, 107974. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107974
- Invitti, C., Pecori Giraldi, F., Dubini, A., Moroni, P., Losa, M., Piccoletti, R. ve Cavagnini, F. (1999). Galanin is released by adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas in vivo and in vitro. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(4), 1351-1356. doi:10.1210/jcem.84.4.5629
- Jacoby, A. S., Webb, G. C., Liu, M. L., Kofler, B., Hort, Y. J., Fathi, Z., ... Iismaa, T. P. (1997). Structural organization of the mouse and human GALR1 galanin receptor genes (Galnr and GALNR) and chromosomal localization of the mouse gene. *Genomics*, 45(3), 496-508. doi:10.1006/geno.1997.4960
- Jeong, B., Kim, K.-K., Lee, T.-H., Kim, H.-R., Park, B.-S., Park, J.-W., ... Lee, B.-J. (2022). Spexin Regulates Hypothalamic Leptin Action on Feeding Behavior. *Biomolecules*, 12(2), 236. doi:10.3390/biom12020236
- Jiang, W. ve Zheng, S. (2022). Structural insights into galanin receptor signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(21), e2121465119. doi:10.1073/pnas.2121465119
- Jordan, E., Kley, S., Le, N.-A., Waldron, M. ve Hoenig, M. (2008). Dyslipidemia in obese cats. *Domestic Animal Endocrinology*, 35(3), 290-299. doi:10.1016/j.domaniend.2008.05.008
- Kanazawa, T., Iwashita, T., Kommareddi, P., Nair, T., Misawa, K., Misawa, Y., ... Carey, T. E. (2007). Galanin and galanin receptor type 1 suppress proliferation in squamous carcinoma cells: Activation of the extracellular signal regulated kinase pathway and induction of cyclin-dependent kinase inhibitors. *Oncogene*, 26(39), 5762-5771. doi:10.1038/sj.onc.1210384
- Kastin, A. (2013). *Handbook of Biologically Active Peptides*. Academic Press.

- Kim, D.-K., Yun, S., Son, G. H., Hwang, J.-I., Park, C. R., Kim, J. I., ... Seong, J. Y. (2014). Coevolution of the spexin/galanin/kisspeptin family: Spexin activates galanin receptor type II and III. *Endocrinology*, *155*(5), 1864-1873. doi:10.1210/en.2013-2106
- Kofler, B., Liu, M. L., Jacoby, A. S., Shine, J. ve Iismaa, T. P. (1996). Molecular cloning and characterisation of the mouse preprogalanin gene. *Gene*, *182*(1-2), 71-75. doi:10.1016/s0378-1119(96)00477-5
- Kolakowski, L. F., Jr., O'Neill, G. P., Howard, A. D., Broussard, S. R., Sullivan, K. A., Feighner, S. D., Sawzdargo, M., Nguyen, T., Kargman, S., Shiao, L.-L., ve diğeri. (1998). Molecular characterization and expression of cloned human galanin receptors GALR2 and GALR3. *Journal of Neurochemistry*, *71*(6), 2239–2251. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.71062239.x>
- Kolodziejski, Pawel A., Pruszynska-Oszmalek, E., Micker, M., Skrzypski, M., Wojciechowicz, T., Szwarckopf, P., ... Strowski, M. Z. (2018). Spexin: A novel regulator of adipogenesis and fat tissue metabolism. *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids*, *1863*(10), 1228-1236. doi:10.1016/j.bbali.2018.08.001
- Kolodziejski, Pawel Antoni, Pruszynska-Oszmalek, E., Nowak, T., Lukomska, A., Sassek, M., Wlodarek, J., ... Nowak, K. W. (2021). Serum spexin concentration, body condition score and markers of obesity in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *35*(1), 397-404. doi:10.1111/jvim.16019
- Kotani, M., Detheux, M., Vandenbogaerde, A., Communi, D., Vanderwinden, J. M., Le Poul, E., ... Parmentier, M. (2001). The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *The Journal of Biological Chemistry*, *276*(37), 34631-34636. doi:10.1074/jbc.M104847200
- Kumar, S., Hossain, J., Nader, N., Aguirre, R., Sriram, S. ve Balagopal, P. B. (2016). Decreased Circulating Levels of Spexin in Obese Children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *101*(7), 2931-2936. doi:10.1210/jc.2016-1177
- Kumar, S., Hossain, M. J., Inge, T. ve Balagopal, P. B. (2018). Roux-en-Y gastric bypass surgery in youth with severe obesity: 1-year longitudinal changes in spexin. *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery*, *14*(10), 1537-1543. doi:10.1016/j.soard.2018.07.007
- Laflamme, D. (1997). Development and validation of a body condition score system for cats: A clinical tool. *Feline Practice*, *25*(5–6), 13–18.
- Lang, R., Gundlach, A. L., Holmes, F. E., Hobson, S. A., Wynick, D., Hökfelt, T. ve Kofler, B. (2015).

- Physiology, Signaling, and Pharmacology of Galanin Peptides and Receptors: Three Decades of Emerging Diversity. *Pharmacological Reviews*, 67(1), 118-175. doi:10.1124/pr.112.006536
- Larsen, J. A. (2017). Risk of obesity in the neutered cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(8), 779-783. doi:10.1177/1098612X16660605
- Li, S., Liu, Q., Xiao, L., Chen, H., Li, G., Zhang, Y. ve Lin, H. (2016). Molecular cloning and functional characterization of spexin in orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*). *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B, Biochemistry & Molecular Biology*, 196-197, 85-91. doi:10.1016/j.cbpb.2016.02.009
- Lin, C., Zhang, M., Huang, T., Yang, L., Fu, H., Zhao, L., ... Bian, Z. (2015b). Spexin Enhances Bowel Movement through Activating L-type Voltage-dependent Calcium Channel via Galanin Receptor 2 in Mice. *Scientific Reports*, 5, 12095. doi:10.1038/srep12095
- Lin, C.-Y., Zhao, L., Huang, T., Lu, L., Khan, M., Liu, J., ... Bian, Z.-X. (2018). Spexin Acts as Novel Regulator for Bile Acid Synthesis. *Frontiers in Physiology*, 9, 378. doi:10.3389/fphys.2018.00378
- Lorimer, D. D. ve Benya, R. V. (1996). Cloning and quantification of galanin-1 receptor expression by mucosal cells lining the human gastrointestinal tract. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 222(2), 379-385. doi:10.1006/bbrc.1996.0752
- Lund, E. M., Armstrong, P. J., Kirk, C. A. ve Klausner, J. S. (2005). Prevalence and Risk Factors for Obesity in Adult Cats from Private US Veterinary Practices, 3(2).
- Lv, S.-Y., Zhou, Y.-C., Zhang, X.-M., Chen, W.-D. ve Wang, Y.-D. (2019). Emerging Roles of NPQ/Spexin in Physiology and Pathology. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 457. doi:10.3389/fphar.2019.00457
- Ma, A., Bai, J., He, M. ve Wong, A. O. L. (2018). Spexin as a neuroendocrine signal with emerging functions. *General and Comparative Endocrinology*, 265, 90-96. doi:10.1016/j.ygcen.2018.01.015
- Ma, A., He, M., Bai, J., Wong, M. K. H., Ko, W. K. W. ve Wong, A. O. L. (2017). Dual Role of Insulin in Spexin Regulation: Functional Link Between Food Intake and Spexin Expression in a Fish Model. *Endocrinology*, 158(3), 560-577. doi:10.1210/en.2016-1534
- Marcos, P. ve Coveñas, R. (2021). Neuropeptidergic control of feeding: Focus on the galanin family of peptides. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2544. doi:10.3390/ijms22052544

- Martin, L. J. M., Siliart, B., Dumon, H. J. W. ve Nguyen, P. (2006). Spontaneous hormonal variations in male cats following gonadectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8(5), 309-314. doi:10.1016/j.jfms.2006.03.002
- Michel, K. ve Scherk, M. (2012). From problem to success: Feline weight loss programs that work. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(5), 327-336. doi:10.1177/1098612X12444999
- Mirabeau, O., Perlas, E., Severini, C., Audero, E., Gascuel, O., Possenti, R., ... Gross, C. (2007). Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening. *Genome Research*, 17(3), 320-327. doi:10.1101/gr.5755407
- Moazen, P., Taherianfard, M., Ahmadi Soleimani, M. ve Norozpor, M. (2018). Synergistic effect of spexin and progesterone on pain sensitivity attenuation in ovariectomized rats. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 45(4), 349-354. doi:10.1111/1440-1681.12862
- Mohd Zahir, I., Ogawa, S., Dominic, N. A., Soga, T. ve Parhar, I. S. (2022). Spexin and Galanin in Metabolic Functions and Social Behaviors With a Focus on Non-Mammalian Vertebrates. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 882772. doi:10.3389/fendo.2022.882772
- Nguyen, P. G., Dumon, H. J., Siliart, B. S., Martin, L. J., Sergheraert, R. ve Biourge, V. C. (2004). Effects of dietary fat and energy on body weight and composition after gonadectomy in cats. doi:10.2460/ajvr.2004.65.1708
- Oakley, A. E., Clifton, D. K. ve Steiner, R. A. (2009). Kisspeptin Signaling in the Brain. *Endocrine Reviews*, 30(6), 713-743. doi:10.1210/er.2009-0005
- Olkowicz, M., Ruczyński, J., Cybal, M., Konstański, Z., Petruszewicz, J., Kamińska, B. ve Rekowski, P. (2007). New galanin(1-15) analogues modified in positions 9, 10 and 11 act as galanin antagonists on glucose-induced insulin secretion. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 58(4), 859-872.
- Öhlund, M., Palmgren, M. ve Holst, B. S. (2018). Overweight in adult cats: A cross-sectional study. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1), 5. doi:10.1186/s13028-018-0359-7
- Pham, T., Guerrini, S., Wong, H., Reeve, J. ve Sternini, C. (2002). Distribution of galanin receptor 1 immunoreactivity in the rat stomach and small intestine. *The Journal of Comparative Neurology*, 450(3), 292-302. doi:10.1002/cne.10311
- Pinilla, L., Aguilar, E., Dieguez, C., Millar, R. P. ve Tena-Sempere, M. (2012). Kisspeptins and reproduction: Physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiological Reviews*, 92(3), 1235-1316. doi:10.1152/physrev.00037.2010

- Porzionato, A., Rucinski, M., Macchi, V., Stecco, C., Malendowicz, L. K. ve De Caro, R. (2010). Spexin expression in normal rat tissues. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society*, 58(9), 825-837. doi:10.1369/jhc.2010.956300
- Rafique, N. ve Latif, R. (2015). Serum kisspeptin levels in normal and overweight Saudi females and its relation with anthropometric indices. *Annals of Saudi Medicine*, 35(2), 157-160. doi:10.5144/0256-4947.2015.157
- Robertson, I. D. (1999). The influence of diet and other factors on owner-perceived obesity in privately owned cats from metropolitan Perth, Western Australia. *Preventive Veterinary Medicine*, 40(2), 75-85. doi:10.1016/s0167-5877(99)00024-0
- Rowe, E., Browne, W., Casey, R., Gruffydd-Jones, T. ve Murray, J. (2015). Risk factors identified for owner-reported feline obesity at around one year of age: Dry diet and indoor lifestyle. *Preventive Veterinary Medicine*, 121(3), 273-281. doi:10.1016/j.prevetmed.2015.07.011
- Rökæus, A., Pruss, R. M. ve Eiden, L. E. (1990). Galanin gene expression in chromaffin cells is controlled by calcium and protein kinase signaling pathways. *Endocrinology*, 127(6), 3096-3102. doi:10.1210/endo-127-6-3096
- Rucinski, M., Porzionato, A., Ziolkowska, A., Szyszka, M., Macchi, V., De Caro, R. ve Malendowicz, L. K. (2010). Expression of the spexin gene in the rat adrenal gland and evidences suggesting that spexin inhibits adrenocortical cell proliferation. *Peptides*, 31(4), 676-682. doi:10.1016/j.peptides.2009.12.025
- Russell, K., Sabin, R., Holt, S., Bradley, R. ve Harper, E. J. (2000). Influence of feeding regimen on body condition in the cat. *The Journal of Small Animal Practice*, 41(1), 12-17. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03129.x
- Saavedra, C., Pérez, C., Oyarzún, C. ve Torres-Arévalo, Á. (2024). Overweight and obesity in domestic cats: Epidemiological risk factors and associated pathologies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 26(11), 1098612X241285519. doi:10.1177/1098612X241285519
- Sandøe, P., Palmer, C., Corr, S., Astrup, A. ve Bjørnvad, C. R. (2014). Canine and feline obesity: A One Health perspective. *The Veterinary Record*, 175(24), 610-616. doi:10.1136/vr.g7521
- Sandoval-Alzate, H. F., Agudelo-Zapata, Y., González-Clavijo, A. M., Poveda, N. E., Espinel-Pachón, C. F., Escamilla-Castro, J. A., ... Caminos, J. E. (2016). Serum Galanin Levels in Young Healthy Lean and Obese Non-Diabetic Men during an Oral Glucose Tolerance Test. *Scientific Reports*, 6, 31661. doi:10.1038/srep31661

- Santarossa, A., Parr, J. ve Verbrugghe, A. (2017). The importance of assessing body composition of dogs and cats and methods available for use in clinical practice. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 251, 521-529. doi:10.2460/javma.251.5.521
- Sassek, M., Kolodziejcki, P. A., Strowski, M. Z., Nogowski, L., Nowak, K. W. ve Mackowiak, P. (2018). Spexin Modulates Functions of Rat Endocrine Pancreatic Cells. *Pancreas*, 47(7), 904. doi:10.1097/MPA.0000000000001083
- Scarlett, J. M. ve Donoghue, S. (1998). Associations between body condition and disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(11), 1725-1731.
- Seminara, S. B., Messager, S., Chatzidaki, E. E., Thresher, R. R., Acierno, J. S., Shagoury, J. K., ... Colledge, W. H. (2003). The GPR54 Gene as a Regulator of Puberty. *New England Journal of Medicine*, 349(17), 1614-1627. doi:10.1056/NEJMoa035322
- Shepherd, M. (2021). Canine and Feline Obesity Management. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 51(3), 653-667. doi:10.1016/j.cvsm.2021.01.005
- SHI, H., HALVORSEN, Y.-D., ELLIS, P. N., WILKISON, W. O. ve ZEMEL, M. B. (2000). Role of intracellular calcium in human adipocyte differentiation. *Physiological Genomics*, 3(2), 75-82. doi:10.1152/physiolgenomics.2000.3.2.75
- Šípková, J., Kramáriková, I., Hynie, S. ve Klenerová, V. (2017). The galanin and galanin receptor subtypes, its regulatory role in the biological and pathological functions. *Physiological Research*, 66(5), 729-740. doi:10.33549/physiolres.933576
- Smith, K. E., Forray, C., Walker, M. W., Jones, K. A., Tamm, J. A., Bard, J., ... Gerald, C. (1997). Expression cloning of a rat hypothalamic galanin receptor coupled to phosphoinositide turnover. *The Journal of Biological Chemistry*, 272(39), 24612-24616. doi:10.1074/jbc.272.39.24612
- Song, Z., Wang, Y., Zhang, F., Yao, F. ve Sun, C. (2019). Calcium Signaling Pathways: Key Pathways in the Regulation of Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), 2768. doi:10.3390/ijms20112768
- Tatemoto, K., Rökaeus, Å., Jörnvall, H., McDonald, T. J. ve Mutt, V. (1983). Galanin—A novel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS Letters*, 164(1), 124-128. doi:10.1016/0014-5793(83)80033-7
- Teixeira, F. A., Queiroz, M. R., Oba, P. M., Olivindo, R. F. G., Ernandes, M. C., Duarte, C. N., ... Brunetto, M. A. (2020). Brazilian owners perception of the body condition score of dogs and cats. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 463. doi:10.1186/s12917-020-02679-8

- Tempel, D. L., Leibowitz, K. J. ve Leibowitz, S. F. (1988). Effects of PVN galanin on macronutrient selection. *Peptides*, 9(2), 309-314. doi:10.1016/0196-9781(88)90265-3
- Teng, K. T., McGreevy, P. D., Toribio, J.-A. L. M. L. ve Dhand, N. K. (2020). Positive attitudes towards feline obesity are strongly associated with ownership of obese cats. *PLOS ONE*, 15(6), e0234190. doi:10.1371/journal.pone.0234190
- Teng, K. T., McGreevy, P. D., Toribio, J.-A. L., Raubenheimer, D., Kendall, K. ve Dhand, N. K. (2018). Strong associations of nine-point body condition scoring with survival and lifespan in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(12), 1110-1118. doi:10.1177/1098612X17752198
- Tian, Z., Xu, S., Wang, M., Li, Y., Chen, H., Tang, N., ... Li, Z. (2020). Identification, tissue distribution, periprandial expression, and anorexigenic effect of spexin in Siberian sturgeon, *Acipenser baeri*. *Fish Physiology and Biochemistry*, 46(6), 2073-2084. doi:10.1007/s10695-020-00856-y
- Toll, L., Khroyan, T. V., Sonmez, K., Ozawa, A., Lindberg, I., McLaughlin, J. P., ... Kapusta, D. R. (2012). Peptides derived from the prohormone proNPQ/spexin are potent central modulators of cardiovascular and renal function and nociception. *FASEB journal: Official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 26(2), 947-954. doi:10.1096/fj.11-192831
- Türkel, İ., Özerkliğ, B., Atakan, M. M., Aktitiz, S., Koşar, Ş. N. ve Yazgan, B. (2022). Exercise and Metabolic Health: The Emerging Roles of Novel Exerkines. *Current Protein & Peptide Science*, 23(7), 437-455. doi:10.2174/1389203723666220629163524
- Verbrugghe, A. ve Hesta, M. (2017). Cats and Carbohydrates: The Carnivore Fantasy? *Veterinary Sciences*, 4(4), 55. doi:10.3390/vetsci4040055
- Villa, P. A., Ruggiero-Ruff, R. E., Jamieson, B. B., Campbell, R. E. ve Coss, D. (2024). Obesity Alters POMC and Kisspeptin Neuron Cross Talk Leading to Reduced Luteinizing Hormone in Male Mice. *The Journal of Neuroscience*, 44(28), e0222242024. doi:10.1523/JNEUROSCI.0222-24.2024
- Walewski, J. L., Ge, F., Lobdell, H., Levin, N., Schwartz, G. J., Vasselli, J. R., ... Berk, P. D. (2014). Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(7), 1643-1652. doi:10.1002/oby.20725
- Wall, M., Cave, N. J. ve Vallee, E. (2019). Owner and Cat-Related Risk Factors for Feline Overweight or Obesity. *Frontiers in Veterinary Science*, 6. doi:10.3389/fvets.2019.00266

- Wang, L., Tran, A., Lee, J. ve Belsham, D. D. (2020). Palmitate differentially regulates *Spexin*, and its receptors *Galr2* and *Galr3*, in GnRH neurons through mechanisms involving PKC, MAPKs, and TLR4. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 518, 110991. doi:10.1016/j.mce.2020.110991
- Wang, S., Hashemi, T., Fried, S., Clemmons, A. L. ve Hawes, B. E. (1998). Differential intracellular signaling of the GalR1 and GalR2 galanin receptor subtypes. *Biochemistry*, 37(19), 6711-6717. doi:10.1021/bi9728405
- Wang, S., Hashemi, T., He, C., Strader, C. ve Bayne, M. (1997). Molecular cloning and pharmacological characterization of a new galanin receptor subtype. *Molecular Pharmacology*, 52(3), 337-343. doi:10.1124/mol.52.3.337
- Wang, Shengpeng, Wang, B. ve Chen, S. (2018). Spexin in the half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*): Molecular cloning, expression profiles, and physiological effects. *Fish Physiology and Biochemistry*, 44(3), 829-839. doi:10.1007/s10695-018-0472-6
- Wong, M. K. H., Sze, K. H., Chen, T., Cho, C. K., Law, H. C. H., Chu, I. K. ve Wong, A. O. L. (2013). Goldfish spexin: Solution structure and novel function as a satiety factor in feeding control. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 305(3), E348-366. doi:10.1152/ajpendo.00141.2013
- World Small Animal Veterinary Association. (2013). *WSAVA nutrition assessment guidelines*. WSAVA
- Wu, H., Lin, F., Chen, H., Liu, J., Gao, Y., Zhang, X., ... Li, Z. (2016). Ya-fish (*Schizothorax prenanti*) spexin: Identification, tissue distribution and mRNA expression responses to periprandial and fasting. *Fish Physiology and Biochemistry*, 42(1), 39-49. doi:10.1007/s10695-015-0115-0
- Yu, M., Ju, M., Fang, P. ve Zhang, Z. (2022). Emerging central and peripheral actions of spexin in feeding behavior, leptin resistance and obesity. *Biochemical Pharmacology*, 202, 115121. doi:10.1016/j.bcp.2022.115121
- Zähringer, D., Story, M., Rand, J. ve Svoboda, M. (2016). Feline obesity - prevalence, risk factors, pathogenesis, associated conditions and assessment: A review. *Veterinárni Medicína*, 61, 295-307. doi:10.17221/145/2015-VETMED
- Zemel, M. B. (2002). Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: Mechanisms and implications. *Journal of the American College of Nutrition*, 21(2), 146S-151S. doi:10.1080/07315724.2002.10719212

- Zheng, B., Li, S., Liu, Y., Li, Y., Chen, H., Tang, H., ... Cheng, C. H. K. (2017). Spexin Suppress Food Intake in Zebrafish: Evidence from Gene Knockout Study. *Scientific Reports*, 7(1), 14643. doi:10.1038/s41598-017-15138-6
- Zorrilla, E. P., Brennan, M., Sabino, V., Lu, X. ve Bartfai, T. (2007). Galanin type 1 receptor knockout mice show altered responses to high-fat diet and glucose challenge. *Physiology & behavior*, 91(5), 479-485. doi:10.1016/j.physbeh.2006.11.011

EKLER

Ek 1 (ADÜ-HAYDEK)



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın 25/04/2024

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2024 Yılı IV. Oturum
Sayı : 64583101/2024/44
Proje Başlığı : Obez kedilerde kisleptin -1 ve speksin hormon düzeyleri

Proje : Funda KIRAL
Yürütücüsü
Proje Ekibi : İrem HELVACIOĞLU

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması
İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açısından bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

Prof. Dr. M. Dinçer BILGIN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Turhan DOST
Üye

Prof. Dr. İrfan SÖNMEZ
Üye

Prof. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder
ÜSTÜNDAĞ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
GÜLTEKİN
Üye

Dr. Öğr. Gör. Asude Gülce ORYAŞIN
Sor. Vet. Hek.
Üye

Hidayet YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

Öğr. Gör. Dr. Meltem
ÖZTÜRK AYDIN
Sor. Vet. Hek. Üye

Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye.

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

"Obez Kedilerde Kisspeptin-1, Speksin ve Galanin Hormon Düzeylerinin Ölçülmesi" başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

İrem HELVACIOĞLU

.....

..... / / 2026

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : HELVACIOĞLU, İrem
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Merzifon/ 30.06.1999
Telefon : +90 543 726 46 21
E-posta : irmhelvacioglu03@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Y. Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	Devam ediyor
Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	2018–2023

İŞ DENEYİMİ

Ünvan	Kurum	Yıl
Veteriner Hekim	Şans Veteriner Kliniği	2023-2024
Veteriner Hekim	VetGO Veteriner Polikliniği	2024- Devam ediyor