

3. BÖLÜM

İŞTAH

Mustafa AÇIKGÖZ¹

GİRİŞ

İştah; yeme arzusu veya besinlere duyulan bilinçli istek olarak tanımlanmaktadır. Besin alımına motive eden duygudur ve fizyolojik ihtiyaç yokluğunda bile mevcut olabilir ⁽¹⁾.

İştah, yeterli uzun vadeli enerji rezervlerini ve diğer temel molekülleri korumak için mevcut olan en güçlü içgüdülerimizden biridir ⁽²⁾. Dikkat çekici bir şekilde, iyi beslenen kişilerde de normalde haftalarca hayatta kalmak için yeterli olan yağ rezervlerinden bağımsız olarak açlık duyguları ortaya çıkmaktadır ⁽³⁾. Bu fenomen genellikle “homeostatik” açlık veya iştah olarak adlandırılır. Genel olarak, beslenmenin homeostatik kontrolü kavramı öncelikle enerji dengesinin düzenlenmesiyle ilgilidir ve plazma glukoz seviyelerinde düşüş gibi enerji dengesizliği sinyalleriyle bağlantılıdır ⁽²⁾.

İştahın homeostatik kontrolü, biyolojik ihtiyaçlar tarafından vücudun enerji depolarını sürdürmeye yönelik sağlanır. Depoların tükenmesi durumunda yemek yeme motivasyonu artırılarak homeostatik iştah artışı sağlanır ⁽⁴⁾. Homeostatik iştahın boş bir mideye sahip olmanın sonucu olduğu da öne sürülür. İştahı ayrıca yeme uyaranları, öğrenilmiş çağrışımlar (yemek saati, hazır bir masa gibi) ve grelin pikleri de etkilemektedir ⁽⁵⁾. Yiyecek ödülü, yemeye başlamak için en güçlü tetikleyicilerden biridir. Lezzetli yiyecekler, insanları tok olsalar bile yemeye yönlendirebilir. Buna “hedonik” veya “homeostatik olmayan” iştah adı verilir ⁽⁶⁾. İştahın hedonik kontrolüne ödül aracılık etmektedir. Ödüle dayalı

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, mustafaacikgoz01@gmail.com

yollar, lezzetli yiyeceklerle harekete geçirilir ve biyolojik ihtiyaçtan ziyade duygusal zevk ve ödüle dayalı olarak bir yeme dürtüsü sağlar ⁽⁴⁾. Enerji fazlalığına karşı olan savunma, enerji azlığına karşı olandan daha az etkili olup, bu durum kilo alımına, kilo kaybına olandan daha kolay bir şekilde izin verildiğini göstermektedir ⁽⁴⁾.

Enerji dengesi lipostatik ve glukostatik mekanizmalar ile sağlanır. Lipostatik mekanizmalar vücut ağırlığına bağlıdır ve uzun süreli etkilidir. Glukostatik mekanizma ise kısa süreli etkiye sahiptir ve açlık tarafından kontrol edilir ⁽¹⁾.

Tokluk, gıda alımının durduğu ve tekrar yemeye başlama arzusunun bastırıldığı durumu ifade eder. Mide kapasitesine ulaşılmadan çok önce başlar ve bunda bağırsağın besin algılaması büyük rol oynar. Doygunluk yolları, yağ dokusu tarafından salgılanan leptin gibi diğer sinyallerle etkileşime girmektedir ⁽⁷⁾.

İştah üzerine etkili olan birçok hormon ve peptid tanımlanmıştır. Bunlardan oreksijenik (iştahı artıran) olanlar; grelin, Agouti ile ilişkili protein (AGRP), glutamat, visfatin, nöropeptid W, melanin konsantr edici hormon (MCH), endokanabinoidler, nöropeptid Y (NPY) ve oreksindir. Anoreksijenik (iştahı azaltan) olanlar ise; kolesistokinin (CCK), leptin, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), pankreatik polipeptid (PP), peptid tirozin tirozin (PYY), melanosit stimulan hormon (MSH), proopiomelanokortin (POMC), amilin, glukagon, dopamin, noradrenalin, oksintomodulin, kokain-amfetamin tarafından düzenlenen transkript (CART), enterostatin, asetilkolin, gastrin releasing peptid (GRP), insülin, nörotensin, obestatin, oksitosin, ve serotoninidir ⁽⁸⁾.

İştah santral ve periferik olarak kontrol edilir. Sindirim esnasında oluşan sinyaller, beyine iletilerek açlık-tokluk döngüsünün yürütülmesi sağlanır. Besinlerin ince bağırsağa girişi ile yemeyi azaltacak veya sonlandıracak peptidler salınır. Bağırsak, adipoz doku ve pankreastan salınan hormon ve peptidler ile enerji dengesinin kurulması sağlanır. Beslenmenin homeostatik düzenlenmesinden sorumlu olan nöronlar başlıca hipotalamus ve beyin sapında bulunurlar ⁽⁹⁾.

İŞTAHIN SANTRAL KONTROLÜ

Enerji dengesinin ve iştahın düzenlenmesindeki temel yapı hipotalamustur. Lateral hipotalamus açlık merkezi, ventromedial hipotalamus ise tokluk merkezi olarak görev yapar ⁽¹⁰⁾. Hipotalamusta bulunan arkuat nükleus, lateral hipotalamik alan, paraventriküler nükleus ve ventromedial nükleus enerji homeostazının sağlanmasında önemli rol oynar ⁽¹¹⁾.

İştahın düzenlenmesinde hipotalamustaki en önemli bölgelerden birisi arkuat nükleustur ve bu bölgeye beslenme durumunu gösteren periferik sinyaller iletilir. Arkuat nükleus işlevsel olarak ayırık nöron popülasyonları içerir. Bunlardan birinde oreksijenik nöropeptidler olan NPY ve AGRP lokalizedir. Diğer tarafta ise anoreksijenik nöropeptidler olan POMC ve CART bulunmaktadır ⁽⁴⁾.

Lateral hipotalamus; açlık merkezi olup, tüketim davranışlarına bağlı olan ve aynı zamanda pozitif pekiştirmeye aracılık eden devreleri içeren bölgedir. Bu devreler gıda tüketimini artırır ve ödüllendirir ⁽¹²⁾.

Paraventriküler nükleus; enerji alımının düzenlenmesinde görevli olan nöronların sinyallerini entegre etme işlevi görür. Bunlar, arkuat nükleustaki NPY/AGRP ve POMC/CART nöronlarını ve lateral hipotalamustaki oreksin nöronlarını içerir ⁽⁴⁾. Paraventriküler nükleus ayrıca, aktive edildiğinde yemeyi güçlü bir şekilde baskılayan ancak inhibe edildiğinde gıda alımını etkilemeyen kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) nöronlarını içerir ⁽¹²⁾. Yemeyi kontrolünde rol oynayan beyin sapı alanlarıyla da iletişim kurmaktadır ⁽⁴⁾.

İştah düzenlenmesinde kritik roller oynadığı belirlenen diğer önemli limbik bölgeler ise; nükleus accumbens ve amigdaladır. Bu bölgeler, yiyecek alımının iştah açıcı ve ödüllendirici yönlerini işler. Nükleus accumbens hem dopaminerjik hem de opioidergik nöronal yolları içerir ve bu nedenle motivasyon ile gerçek beslenme davranışı arasında bir ara yüz görevi görür. Nükleus accumbensteki opiat nöronlarının aktivasyonunun lateral hipotalamik alandaki nöronları uyurarak gıda alımını uyardığı öne sürülmüştür ⁽¹³⁾. Amigdala ise ödül döngüsünün önemli bir bileşenidir ve ödülle ilgili gıda alımını artırır ⁽¹⁴⁾.

Beyin sapı içindeki dorsal vagal kompleks, periferik sinyallerin vagal afferent lifler yoluyla bağırsaktan hipotalamusa aktarılmasında önemli bir rol oynar. Dorsal vagal kompleksin hipotalamus ve daha yüksek kortikal merkezlerle bağlantıları vardır ve vagusun dorsal motor çekirdeğini, area postremayı ve soliter nükleus traktusunu (STN) içerir ⁽¹⁵⁾. Mide distansiyonu ve portal ven glukozu seviyeleri gibi vagal olarak iletilen sinyaller periferden STN'ye aktarılır. Yemeğin sonlandırılmasında rol oynayan bağırsak peptidi CCK da vagal sinir üzerindeki reseptörler aracılığıyla STN'ye sinyal gönderir. STN'nin yok edilmesinin, lezzetli yiyeceklerin tüketiminin artmasına yol açtığı gözlemlenmiştir ⁽⁴⁾. Ayrıca leptin, grelin, amilin, NPY ve melanokortin için reseptörler de beyin sapı alanlarında tanımlanmıştır. Tat dahil olmak üzere ağızdan gelen (5,7,9 ve 10. kranial sinirler tarafından taşınan) afferent duyuşal bilgiler de bu bölgede birleşir ⁽⁴⁾.

Santral Tokluk Sinyalleri

Melanokortinler

Melanokortin sistemi, enerji homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bugüne kadar tanımlanan beş reseptör alt tipinden üçü beyinde geniş çapta eksprese edilirken, bunlardan ikisi (MC3-R ve MC4-R) hipotalamusun özellikle enerji homeostazının düzenlenmesiyle ilgili çekirdeklerinde bulunur. Bu reseptörlerin her ikisi de melanokortin peptidlerinin iştah azaltıcı etkilerine aracılık eder ⁽⁴⁾.

Melanokortin nöronları, tümü ortak bir öncü olan POMC'den türetilen çok sayıda peptid üretir. Bunlardan MSH beslenmeyi inhibe eder ⁽¹⁶⁾. Melanokortin sisteminin aktivitesi başta leptin olmak üzere çeşitli periferik sinyaller tarafından düzenlenir ⁽¹⁷⁾.

Kokain ve Amfetamin Tarafından Düzenlenen Transkript (CART)

CART nöronlarının hipotalamus ve nükleus accumbens içindeki dağılımına bakıldığında gıda alımının kontrolünde önemli bir rolü olduğu anlaşılmaktadır. CART'nin kemirgenlere uygulanması gıda alımını azaltırken anti-CART antikörlerinin infüzyonu gıda alımını artırır. Ayrıca, obez hayvanlarda çok az CART bulunur veya hiç yoktur ⁽⁴⁾.

Santral Açlık Sinyalleri

Nöropeptid Y (NPY):

NPY, gıda alımının en güçlü uyarıcılarından biridir. Hipotalamik iştah düzenleyici olarak yüksek oranda arkuat nükleus içinde üretilir. Periventriküler nükleus veya lateral hipotalamusa enjeksiyonu iştahı artırır, doyunluğun başlangıcını geciktirir ⁽⁴⁾.

Melanin Konsantr Edici Hormon (MCH):

MCH lateral hipotalamustaki ayrı bir nöron grubu tarafından ve genellikle CART ile birlikte eksprese edilir ⁽¹⁸⁾. MCH içeren nöronlar, merkezi sinir sistemi boyunca birçok fizyolojik fonksiyona katılım gösterir. Ancak MCH için en yaygın olarak bilinen fonksiyon enerjinin homeostatik düzenlenmesidir. Sıçanlara uygulanan enjeksiyonlar hızlı ve doza bağımlı gıda alımında artışa neden olmuştur ⁽⁴⁾.

Oreksinler

Oreksinin santral uygulaması, kemirgenlerde güçlü bir hiperfajik tepkiye yol açar ve tokluğun davranışsal başlangıcını geciktirir ⁽¹⁹⁾.

Opioidler

Opioid antagonistlerinin, özellikle naloksonun, gıda alımı üzerindeki inhibe edici etkileri, kemirgenlerde iyi bir şekilde belgelenmiştir ve opioid reseptörlerinin beslenmenin kısa süreli kontrolünde rol oynadığına dair kanıtlar vardır. Spesifik olarak endojen opioid sistemi, gıda tüketiminden elde edilen duyuşsal zevkle ilişkilendirilir. Lezzetli yiyeceklerin tüketimi hipotalamik endorfin salınımını uyarır ⁽⁴⁾.

Kanabinoidler

Kanabinoid reseptörlerinin inhibisyonu iştahı ve insülin direncini azaltır. Bununla birlikte, kanabinoidlerin, serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu artıran, hiperinsülinemi ve hiperglisemiye azaltan adiponektin üretimini artırdığı bilinmektedir ⁽²⁰⁾.

İştah ve Fonksiyonel Görüntüleme

Santral iştah ağı, birbirine bağlı dört beyin bölgesi etrafında toplanır; 1:Amigdala ve hipokampus, 2:Orbitofrontal korteks ve bitişik ventromedial prefrontal korteks, 3:Striatum, 4:İnsula. Bu beyin bölgelerinin tümü, ağırlıklı olarak ventral tegmental alandan ve komşu substantia nigra pars compactadan kaynaklanan dopamin nöronları tarafından innerve edilir ve hipotalamusun arkuat ve lateral çekirdeklerinden doğrudan veya dolaylı girdiler alırlar ⁽²¹⁾.

Amigdala ve orbitofrontal korteks, yiyecek sinyallerinin motivasyon değerini kodlar ⁽²²⁾.

İnsulanın ön kısmı ve bitişik frontal operkulum; birincil tat nöronlarını, ağız boşluğundan birincil somatosensöriyel projeksiyonları ve bağırsaktan birincil viseral afferent nöronları içerdiği için «sindirim korteksi» olarak adlandırılır ⁽²³⁾. Tat uyarıcıları, hem orta hem de anterior insulayı ve frontal operkulumu sürekli olarak aktive eder ⁽²⁴⁾. Anterior insula ek olarak yiyeceklerin görülmesi ile aktive olur ⁽²⁵⁾.

Striatum, motive edilmiş davranışlarda ve teşvik edici öğrenmede önemli bir rol oynar ve dopamin nöronlarının projeksiyon sahasıdır. Motivasyon ve eylem arasında bir bağlantı oluşturur ve besin değer sinyallerinin eylem planlarına dönüştürülmesine yardımcı olur ⁽²⁶⁾.

İnsan fonksiyonel MR (fMR) çalışmalarında; grelin, insülin, leptin ve PYY'nin iştah ağının bileşenleri üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Mide tarafından salgılanan oreksijenik bir peptid olan grelin, iştah ağının tüm bileşenlerinde yemek tablolarına nöronal yanıtı artırır. Anoreksijenik peptidler olan PYY, insülin ve leptin uygulamasından sonra ise ters etki (yemeğe azalmış yanıt) görülür. Bir başka çalışmada hipogliseminin striatum, insula ve hipotalamusta aktivite artışına neden olduğu gösterilmiştir ⁽²³⁾.

Açlık durumu veya mide tarafından salgılanan oreksijenik bir peptid olan grelinin intravenöz uygulanması, primer ve sekonder görme alanlarında yiyecek resimlerine artan yanıtlara yol açmıştır. Tat reseptörlerinin uyarılması, insuladaki birincil tat korteksinde nöral tepkiye neden olmuştur ⁽²⁷⁾.

Obez ve zayıf bireyler ile yapılan fMR çalışmasında farklı kalori içeriğine sahip yiyecek görüntüleri iki gruba da gösterilmiştir. Obez grup, yüksek kalorili görüntülere, striatumda, vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili bir şekilde daha büyük bir yanıt göstermiştir ⁽²⁸⁾. Başka bir çalışmada, obezite riski taşıyan obez olmayan çocuklarda, ebeveynlerin vücut ağırlığına bağlı olarak, içecek tadına karşı daha fazla striatum aktivasyonu izlenmiştir ⁽²⁹⁾.

Yiyeceklerin yutulmasının, ödülle ilgili beyin bölgelerinde azalmış aktiviteye neden olduğu gösterilmiştir ⁽³⁰⁾. Ayrıca yemek yemenin dikkat ve hafıza gibi bilişsel süreçlerden de etkilendiği görülmüştür ⁽³¹⁾.

İŞTAHIN PERİFERAL KONTROLÜ

Sindirim sistemi tarafından salgılanan hormonlar gıda alımını düzenlemek için çalışırlar ⁽³²⁾. Doyma hissinin başlamasında gıda alımından sonra oluşan mide distansiyonunun beyine iletilmesi rol oynar. Ardından çeşitli hormonların salınması ile doyumluk hissinin devamı sağlanır. Bu hormonlar vagal sistem veya hipotalamusu perfüze eden kan yoluyla doyma ve tokluk sinyalleri verirler. İki önemli doyumluk sinyali leptin ve insülidir. Grelina ise iştahı ve gıda alımını artırmaktadır ⁽³³⁾. Bunlarla birlikte adipoz doku, pankreas ve gastrointestinal sistemde üretilen birçok hormon ve peptid iştah kontrolünde rol oynamaktadır.

Adipoz Doku Peptidleri

Leptin

Gıda alımının düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. Sabit bir vücut ağırlığını korumak için yağ kütleesinde herhangi bir artışa karşı koymada afferent bir sinyal olarak görev yapar ⁽⁴⁾. Yağ dokusu arttığında artar ve gıda alımını kısıtlar.

Tükrük bezlerinden de salınır. Obezlerde serum konsantrasyonu daha yüksektir. Obezitenin hipotalamus-leptin sinyallerinde bozulmaya neden olduğu ve sonuç olarak leptine karşı direnç ortaya çıktığı düşünülmektedir ⁽³⁴⁾.

Adinopektin

Gıda alımının kısıtlanması ile seviyesi artar ve kilo kaybına yardımcı olur ⁽³⁵⁾. Ayrıca insülin direncini ve lipid seviyesini azaltır ⁽³⁶⁾.

Resistin

Monositlerde adipositlere göre daha fazla üretilir. İnsülin direncini artırdığı gösterilmiştir ⁽³⁷⁾.

Visfatin

Obezlerde düzeyi yüksektir. Tip 2 diyabetes mellitusta (DM) da serum düzeyinin arttığı gösterilmiştir ⁽³⁸⁾.

Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF-alfa)

Vücuttaki yağ miktarını azaltır, lipolizi artırır ve lipogenezi azaltır. İnsülin duyarlılığını azaltır, leptin seviyesini yükseltir, iştahı baskılar ⁽³⁹⁾.

Pankreatik Hormon ve Peptidler

İnsülin

Gıda alımı sonrası pankreasın Langerhans adacıklarının beta hücrelerinden salınır ve beslenmenin düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Glukozun hücre içine alınıp kullanılması, lipid ve protein sentezinin artırılması üzerinden metabolizmayı etkilediği bilinmektedir. Gıda alımı sonrasında hızla artar ⁽⁴⁰⁾. Leptin düzeyini artırır. Bununla birlikte, adipozitenin artışı leptin düzeyinin artmasına neden olmakta, bu da insülin duyarlılığında azalmaya neden olabilmektedir. Adipozite artışı insülin ve lipostatik etkilerine bağlansa da, adipozitenin kendisinin insülin direnci sonrası oluşabileceği de düşünülmektedir ⁽⁴¹⁾. Hipotalamustaki arkuat nükleus hem insüline hem de leptine yanıt verir. İnsülin, NPY/AGRP nöronlarını inhibe ederek ve POMC nöronlarını aktive ederek iştahı baskılar. İnsülin direncindeki artış obezite ve tip 2 DM'deki insülin metabolizması bozukluklarına neden olabilir ⁽⁴²⁾.

Pankreatik Polipeptidler (Nöropeptid Y, Peptid YY ve Pankreatik Polipeptid)

NPY hem santral hem periferik yollarda salgılanır iken, PYY ve PP gastrointestinal sistemin endokrin hücreleri tarafından salgılanmaktadır. NPY ve PYY gastrointestinal motiliteyi azaltır ve elektrolit salgılanmasını inhibe eder. Gıda alımı sonrasında dolaşımdaki PP artar ve altı saat değişmeden kalır. PP seviyesi sabah erken saatlerde en düşük, akşamları en yüksek düzeydedir. PP infüzyonu ile besin alımının anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir. NPY ile obezite ilişkisi yüksektir. Etkin bir oreksijendir. Gıda alımını artırır, enerji tüketimini azaltır, vücut ağırlığını artırır ⁽⁹⁾.

Glukagon

Pankreastan, bağırsak L hücrelerinden ve santral sinir sisteminin farklı bölgelerinden salınan proglukagondan üretilir. Açlık sırasında glikojenoliz, glukoneogenez ve lipolizi artırarak hipoglisemiye önler. İştahı azaltır ve yemeğin sonlanmasına yardımcı olur ⁽⁸⁾.

Amilin

Kandaki yüksek glukoz seviyelerine yanıt olarak insülin ile birlikte pankreas beta hücrelerinden salınır. Periferik olarak uygulanan amilin, kemirgenlerde gıda alımını ve vücut ağırlığını güçlü bir şekilde azaltır ⁽⁴³⁾.

Somatostatin

Salgıları ve motiliteyi azaltarak gıda alımını baskılar ⁽⁴⁴⁾.

Mide-Barsak Hormon ve Peptidleri

Kolesistokinin (CCK)

Öğünün sona erdirilmesine ve erken dönem doyumluğa aracılık eden bir hormondur. Endojen CCK, bağırsaktaki yağ ve protein tespitini takiben proksimal bağırsak kanalındaki L hücrelerinden kana salınır ⁽⁴⁵⁾. Beyin sapında ve hipotalamustaki reseptörleri sayesinde tokluk algısını başlatır. CCK'nın dolaşımdaki konsantrasyonları, yemeğin başlamasından 25 dakika sonra maksimum düzeydedir ve gıda alımından üç saat sonra düşmeye başlar ⁽⁴⁶⁾. Doğrudan CCK infüzyonları farelerde ve maymunlarda gıda alımını azaltır ⁽⁴⁾.

Peptid Tirozin Tirozin (PYY)

Bağırsakta yağ asitleri, lif ve safra asidinin varlığında GLP-1 ile birlikte bağırsak L hücrelerinden salınır. Salınması mide boşalmasında bir azalmaya ve sonuç olarak gıda alımında bir azalmaya neden olmaktadır ⁽⁴⁾.

Grelin

Mide-bağırsak hormonları arasında iştah arttırıcı tek hormondur. Büyüme hormonu sekretagog reseptörünün doğal ligandıdır ve büyüme hormonu salgılanmasında önemli bir role sahiptir. Grelin, yemeğin başlamasından hemen önce zirveye çıkar ve tüketilen gıdanın enerji değerine bağlı olarak alımın ardından düşer. Hem periferal hem de merkezi infüzyonlarının, sıçanlarda ve farelerde gıda alımını uyardığı bilinen güçlü bir epizodik yemek başlatıcısıdır ⁽⁴⁾. NPY ve AGRP'yi aktive ederken, CART ve POMC'yi inhibe eder ⁽⁴⁷⁾. Grelin ayrıca tükrük bezleri, duodenum, jejunum, ileum ve kolonda da bulunur. İnsanda grelin düzeyi, leptin gibi, sabahları yüksek, akşamları düşüktür ⁽⁴⁸⁾.

Grelin, insanlarda uyku üzerinde de olumlu bir etkiye sahiptir. Uykuyu daha kaliteli hale getirir. Grelin uygulaması hayvanlarda ve insanlarda antidepresif bir etkiye yol açmaktadır ⁽⁴⁹⁾.

Çalışmalar grelinin Parkinson hastalığında mikrogliya aktivasyonunu inhibe ederek dopaminerjik nöronlar üzerinde koruyucu bir role sahip olduğunu göstermiştir ⁽⁵⁰⁾.

Alzheimer hastalığında, fareler üzerinde yapılan çalışmalar, grelin uygulandıktan sonra hafıza bozukluklarında bir gelişme olduğunu göstermiştir. Grelin, beta-amiloid plaklarının toksisitesine karşı koruyucu bir role sahip gibi görünmektedir ⁽⁵¹⁾.

Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1)

PYY ile birlikte olarak besin alımı sonrasında ince barsağın L hücrelerinden salgılanır. Genellikle karbonhidrata yanıt olarak salgılanır. GLP-1'in iştah düzenlemesindeki temel rolü, insülin salgılatmak ve glukagonu inhibe etmektir. Aynı zamanda mide boşalmasını da geciktirir ve gıda alımını engeller ⁽⁴⁾.

Oksintomodulin (OXM)

Mide oksintik bezlerini modüle eder ve adını buradan alır. Gıda alımı sonrasında ileum L hücrelerinden salgılanır. Gıda alımını azaltır, mide boşalmasını ve gastrik asit sekresyonunu azaltır ⁽⁵²⁾.

Bombesin

İnsanlardaki homoloğu gastrin salıcı peptid olan bombesin bir barsak hormonudur ve besin alımını azalttığı ileri sürülmektedir ⁽⁵³⁾.

Oleiletanolamid (OEA)

Enterositlerinden salınan biyolojik aktif bir lipid amidedir. Santral oksitosin geçişini artırır ve gıda alımını azaltır ⁽⁹⁾.

Obestatin

Grelin ile birlikte midede sentezlenir. Gıda alımını azalttığı gösterilmiştir ⁽⁹⁾.

Glukoz-Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid (GIP)

Gıda alımı ile düzeyi artar, insülin salınımını uyarır ⁽⁹⁾.

İŞTAHI ETKİLEYEN DİĞER FAKTÖRLER

Hafif egzersiz iştahı arttırırken, şiddetli egzersiz iştahı geçici olarak baskılamaktadır ⁽³³⁾. Şiddetli egzersizin grelin üzerinde inhibitör bir etki yaptığı ve bu durumun egzersizden sonra bir saat boyunca iştahı baskıladığı gösterilmiştir. Bu baskılanmaya “egzersize bağlı anoreksiya” adı verilir ⁽³³⁾. Bazı çalışmalar egzersiz esnasında serum PYY, GLP-1 ve PP seviyelerinin arttığını ve iştahın baskılandığını bildirmiştir. Egzersizin yağsız dokuda artış ile birlikte yağ dokusunda azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Yağ dokusundaki azalma, leptin ve insülin düzeylerinde artışa neden olarak iştahın daha fazla baskılanmasına yol açacaktır. Kalıcı egzersizin iştah kontrol mekanizmalarında artan duyarlılığa yol açtığı düşünülmektedir ⁽³³⁾.

Yapılan bir çalışmada düşük glisemik indeks ve glisemik yük içeren kahvaltının daha yüksek tokluk skorlarına neden olduğu saptanmıştır ⁽⁵⁴⁾.

Düzenli yoğurt tüketiminin vücut ağırlığının stabilitesini koruduğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar süt ve yoğurt tüketiminin, anorektik peptidler olan GLP-1 ve PYY ‘nin dolaşımdaki konsantrasyonunu artırdığını ve iştahı azalttığını göstermiştir ⁽⁵⁵⁾.

İştahın cinsiyet ve hormonal farklılıklar ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda erkeklerin kadınlara göre daha yüksek açlık skorlarına sahip olduğu ve doyumluk skorlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir ⁽⁵⁶⁾. Ayrıca, kadınlarda,

östradiol düzeyinin yüksek olduğu ovulasyon döneminde iştahın normalden düşük olduğu, progesteron düzeyinin yüksek olduğu premenstrüel dönemde ise iştahın arttığı gösterilmiştir ⁽⁵⁷⁾.

Oksitosinin iştah üzerindeki etkisi araştırıldığında tokluğu artırdığı, iştahı azalttığı gösterilmiştir. Hamilelik sırasında iştahı etkilememektedir ⁽⁵⁸⁾.

Öğün sıklığının iştah üzerindeki etkileri de tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada günde dört seferde aralıklı olarak verilen öğünlerin daha düşük grelin düzeyi ve açlık skorlarına neden olduğu gösterilmiştir ⁽⁵⁹⁾.

Duygudurum ile iştah ilişkisini değerlendiren birçok teori vardır. Bir teoride; aşırı yemek yemenin, açlığın farkındalığında oluşan yanlışlık sonucu ortaya çıktığı iddia edilmektedir. Bu kişiler açlık duygusuna göre değil, tamamen duygularına göre yemek yemektirler. Bir diğer teoride ise obez kişilerin anksiyetelerini azaltmak için aşırı miktarda yiyecek tükettikleri iddia edilmiştir. Obezlerin gerçek açlık hissi ile anksiyeteye bağlı yeme isteğini birbirinden ayırmakta güçlük çektikleri düşünülmektedir ⁽⁶⁰⁾.

Depresif bireylerde yapılan çalışmalarda, bazı kişilerde iştah artışı görülürken diğerlerinin iştahlarını kaybettiği gözlenmiştir. Fonksiyonel MR kullanılarak yapılan çalışmada depresyonla ilişkili iştah artışının mezokortikolimbik ödül devresinin hiperaktivasyonu ile, depresyonla ilişkili iştah kaybının insular bölgelerin hipoaktivasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır ⁽⁶¹⁾.

Yüksek hava sıcaklığının uyku kalitesi ve iştah üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada; 32 C'de uyku kalitesinin en iyi olduğu, yüksek sıcaklıkların öğle yemeğinde iştahta azalmaya yol açtığı gösterilmiştir ⁽⁶²⁾.

Uzun süreli alkol alımı, toplam alınan yiyecek miktarını azaltabilir ve alkolik kişi genellikle düzensiz yeme davranışı sergiler. Özellikle karbonhidrat içeren yiyecekler için iştah azalmasının kronik alkol tüketiminin bir sonucu olduğu düşünülmektedir ⁽⁶³⁾.

Beş yaşına kadar olan çocuklarda genetik obeziteye yatkınlık ile annenin bildirdiği yeme davranışı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada; birinci yılda yüksek enerji alan ve ikinci-beşinci yıl arasında yüksek iştaha sahip olan çocukların beş yaşında VKİ'nin yüksek olma olasılığı daha fazlaydı ⁽⁶⁴⁾.

Vardiyalı çalışmanın iştah üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada, sabah erken vardiyada çalışanların gündüz ve akşam çalışanlara göre iştahlarının en düşük olduğu gösterildi ⁽⁶⁵⁾.

İştahsızlık ve vücut ağırlığında kayıp, kanserin sık komplikasyonlarından. Bu hastalarda iştah artışı için bazı çalışmalar yürütülmüştür. Grelın reseptör

agonisti olan Anamorelin'in Faz I çalışmalarında iştah ve gıda alımı üzerindeki etkileri incelenmiş ve ortalama açlık skorlarında anlamlı artışa neden olduğu saptanmıştır ⁽⁶⁶⁾. Bunun dışında kanabinoidlerden üretilen Nabilon'un akciğer kanseri hastalarında iştah, beslenme durumu ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi araştırılmış; Nabilon alan hastaların, plasebo alan hastalara kıyasla kalori alımlarının anlamlı ölçüde arttığı gözlenmiştir ⁽⁶⁷⁾.

ÖZET

İştah besinlere karşı duyulan bilinçli iktir. Vücudun enerji depolarını korumaya yönelik olan homeostatik iştah ve ödüle dayalı olan hedonik iştah mevcuttur. İştahın kontrolü santral ve periferik olarak yapılır. İştahın düzenlenmesinden sorumlu olan nöronlar başlıca hipotalamus ve beyin sapında bulunurlar. Lateral hipotalamus açlık merkezi olarak, ventromedial hipotalamus ise tokluk merkezi olarak görev yapar. Arkuat nükleusta ise iştahı artıran ve azaltan nöropeptidler bulunmaktadır. Beyin sapı içindeki dorsal vagal kompleks, periferik sinyallerin vagal afferent lifler yoluyla bağırsaktan hipotalamusa aktarılmasında önemli bir rol oynar. Fonksiyonel MR çalışmalarında amigdala, hipokampus, orbitofrontal korteks, striatum ve insulanın iştah üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca periferik sinyaller olan grelin, insülin, leptin ve PYY'nin iştah ağının bileşenleri üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Besinlerin sindirimi sırasında oluşan periferik sinyaller ile santral kontrolün etkisi yürütülmektedir. Besinlerin ince bağırsağa girişi ile iştahın azaltılmasına yönelik mekanizmalar aktive olur. Bağırsak, adipoz doku ve pankreastan salınan hormon ve peptidler ise iştahı artırarak veya azaltarak enerji dengesinin kurulmasında rol oynar. Bunların dışında çevresel faktörler, yeme alışkanlıkları ve kişisel özellikler ile ilgili yapılan çalışmalarda; egzersizin, kahvaltıdaki glisemik indeks ve yükün, yoğurt tüketiminin, cinsiyetin, hormonların, öğün sıklığının, psikiyatrik durumun, hava sıcaklıklarının, alkol alımının, vardiyalı çalışmanın ve çocukluktaki beslenmenin iştahı etkilediği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Toplumlardaki bozulmuş beslenme alışkanlıkları ve iştahı etkileyen hastalıklar düşünüldüğünde bu konuda yapılacak farklı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Miquel-Kergoat S, Azais-Braesco V, Burton-Freeman B. Effects of chewing on appetite, food intake and gut hormones: A systematic review and meta-analysis. *Physiol Behav.* 2015. Nov 1;151:88-96.
2. Witkamp RF. The role of fatty acids and their endocannabinoid-like derivatives in the molecular regulation of appetite. *Mol Aspects Med.* 2018. Dec;64:45-67.
3. Rogers PJ, Brunstrom JM. Appetite and energy balancing. *Physiol Behav.* 2016. Oct;465-471
4. Harrold JA, Dovey TM, Blundell JE. CNS regulation of appetite. *Neuropharmacology.* 2012. Jul;63(1):3-17.
5. Hsu TM, Suarez AN, Kanoski SE. Ghrelin: A link between memory and ingestive behavior. *Physiol Behav.* 2016. Aug 1;162:10-7.
6. Jager G, Witkamp RF. The endocannabinoid system and appetite: relevance for food reward. *Nutr Res Rev.* 2014. Jun;27(1):172-85.
7. AJ Page, SJ Kentish. Plasticity of gastrointestinal vagal afferent satiety signals. *Neurogastroenterology & Motility.* 2017. 29 (5).
8. Şahin A, Yalnız M. Obezite ve Gastrointestinal Sistem İlişkisi. *Fırat Tıp Dergisi/Firat Med J.* 2018. 23: (Özel Sayı/Supp) 22-29.
9. Büyükuşlu N. İştah-Doygunluk Metabolizmasını Etkileyen Faktörler. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi.* 2019. Cilt: 11 Sayı: 1. Syf: 22-28.
10. Marić G, Gazibara T, Zaletel I. The role of gut hormones in appetite regulation (Review). *Acta Physiologica Hungarica.* 2014. 101 (4): 395-407.
11. Heisler LK, Lam DD. An appetite for life: brain regulation of hunger and satiety. *Curr Opin Pharmacol.* 2017. 37: 100-6.
12. Sternson SM, Eiselt AK. Three Pillars for the Neural Control of Appetite. *Annu Rev Physiol.* 2017. Feb 10;79:401-423.
13. Kelley AE, Baldo BA, Pratt WE. A proposed hypothalamic-thalamicstriatal axis for the integration of energy balance, arousal, and food reward. *J. Comp. Neurol.* 2005. 493, 72-85.
14. Balleine BW, Killcross AS, Dickinson A. The effect of lesions of the basolateral amygdala on instrumental conditioning. *J. Neurosci.* 2003. 23, 666-675.
15. Bailey EF. A tasty morsel: the role of the dorsal vagal complex in the regulation of food intake and swallowing. *The American Journal of Physiology.* 2008. Vol. 295, no. 4, pp. R1048-R1049.
16. Abbott CR, Rossi M, Kim M. Investigation of the melanocyte stimulating hormones on food intake. Lack Of evidence to support a role for the melanocortin-3-receptor. 2000. *Brain Res.* 869, 203-210
17. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurones are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology.* 1997. 138, 4489-4492
18. Dallvechia-Adams S, Kuhar MJ, Smith Y. Cocaine- and amphetamineregulated transcript peptide projections in the ventral midbrain: colocalization with gamma-aminobutyric acid, melanin-concentrating hormone, dynorphin, and synaptic interactions with dopamine neurones. 2002. *J. Comp. Neurol.* 448, 360-372

19. Rodgers RJ, Ishii ., Halford JC. Orexins and appetite regulation. 2002. *Neuropeptides*. 36, 303-325.
20. Alptekin İM, Keser A. Endokanabinoid Sistem, İnsülin Direnci ve Yağ Asitleri Arasındaki İlişki. *Bes Diy Derg*. 2016;44(2):144-153
21. Saper CB. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*. 2002. 36, 199–211
22. Gottfried JA. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*. 2003. 301, 1104–1107
23. Dagher A. Functional brain imaging of appetite. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2012. Vol. 23, No. 5. 250-260
24. Veldhuizen MG. Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. 2011. *Hum. Brain Mapp*. 32, 2256–2266
25. Small D. Taste representation in the human insula. *Brain Struct. Funct*. 2010. 214, 551–561
26. Mogenson GJ. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog. Neurobiol*. 1980. 14, 69–97
27. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res. Rev*. 1998. 28, 309–369
28. Rothmund Y. Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *Neuroimage*. 2007. 37, 410–421
29. Stice E. Youth at risk for obesity show greater activation of striatal and somatosensory regions to food. *J. Neurosci*. 2011. 31, 4360– 4366
30. Thomas JM, Higgs S, Dourish CT. Satiation attenuates BOLD activity in brain regions involved in reward and increases activity in dorsolateral prefrontal cortex: An fMRI study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*. 2015. 101: 697–704
31. Higgs S. Cognitive processing of food rewards. *Appetite*. 2016. 104: 10–17
32. Delzenne N, Blundell J, Brouns F. Gastrointestinal targets of appetite regulation in human. *Obesity reviews*. 2010. 11: 234–250
33. Yücel EB. Fiziksel aktivitenin yeme davranışı ve iştah üzerine etkisi. *Başkent üniversitesi sağlık bilimleri fakültesi dergisi*. 2019. 1(1), 18-32
34. Sobrino Crespo C, Perianes Cachero A, Puebla Jiménez L. Peptides and food intake. *Front Endocrinol*. 2014. 5:58
35. Stanley S, Wynne K, McGowan B. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev*. 2005. 85, 1131-1158
36. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem*. 2006. 281(5), 2654-2660
37. Lazar MA. Resistin- and obesity-associated metabolic diseases. *Horm Metab Res*. 2007. 39(10), 710-716
38. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005. 307(5708), 426-430
39. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995. May; 95(5): 2409-2415

40. Plum L, Belgardt BF and Bruning JC. Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2006. 116(7), 1761-1766
41. Perry B, Wang Y. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones. *Nutr Diabetes.* 2012. 2(1):26
42. Woods SC, Lutz TA, Geary N and Langan W. Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Phil Trans R Soc B.* 2006. 361, 1219-1235
43. Rushing PA, Hagan MM, Seeley RJ. Inhibition of central amylin signalling increases food intake and body adiposity in rats. *Endocrinology.* 2001. 142, 5035
44. Lieveise RJ, Jansen JBMJ, Masclee AAM. Effects of somatostatin on human satiety. *Neuroendocrinology.* 1995, 61(2), 112-116
45. Rehfeld JF, Sun G, Christensen T. The predominant cholecystokinin in human plasma and intestine is cholecystokinin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. 86, 251-258
46. Paik KH, Jin DK, Lee KH. Peptide YY, cholecystokinin, insulin and ghrelin response to meal did not change, but mean serum levels of insulin is reduced in children with Prader-Willi syndrome. *J.Korean Med Sci.* 2007. 22, 436-441
47. Peeters TL. Ghrelin: a new player in the control of gastrointestinal functions. *Gut.* 2005. 54(11):1638-49
48. Levin F, Edholm T, Schmidt PT. Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. 91(9), 3296-3302
49. Morina V, Hozer F, Costemale-Lacost F. The effects of ghrelin on sleep, appetite and memory and its possible role in depression: A review of the literature. *Encephale.* 2018. Jun;44(3):256-263
50. Moon M, Kim HG, Hwang L. Neuroprotective effect of ghrelin in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease by blocking microglial activation. *Neurotox Res.* 2009.15(4):332-47.
51. Moon M, Choi JG, Nam DW. Ghrelin ameliorates cognitive dysfunction and neurodegeneration in intrahippocampal amyloid-1-42 oligomer-injected mice. *J Alzheimers Dis.* 2011.23(1):147-59
52. Dakin CL, Small CJ, Batterham RL. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology.* 2004. 145(6), 2687-2695
53. Halford JCG, Blundell JE. Pharmacology of appetite suppression. *Progress in Drug Research.* 2000. 54: 25-58
54. Yılmaz MV. Obez bireylerde kahvaltının glisemik indeks ve glisemik yükünün iştah ve tokluk üzerine etkisi. Hacettepe üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü doktora tezi. 2019
55. Tremblay A, Doyon C, Sanchez M. Impact of yogurt on appetite control, energy balance, and body composition. *Nutr Rev.* 2015. Aug;73 Suppl 1:23-7
56. Gregersen NT, Møller BK, Raben A. Determinants of appetite ratings: the role of age, gender, BMI, physical activity, smoking habits, and diet/weight concern. *Food Nutr Res.* 2011. 55:10.3402/fnr.v55i0.7028
57. Buffenstein R, Poppitt SD, McDevitt RM. Food intake and the menstrual cycle: A retrospective analysis, with implications for appetite research. *Physiol Behav.* 1995. 58(6):1067-77
58. Olszewski PK, Klockars A, Levine AS. Oxytocin: A Conditional Anorexigen whose Effects on Appetite Depend on the Physiological, Behavioural and Social Contexts. *J Neuroendocrinol.* 2016. Apr;28(4).

59. Alliot X, Saulais L, Seyssel K. An isocaloric increase of eating episodes in the morning contributes to decrease energy intake at lunch in lean men. *Physiol Behav.* 2013. 110-111:169-78.
60. Güray A, Kızıltan G. Obezite ve Duygu Durumu ile Diyet Kalitesi ve İştah İlişkisi. *Başkent üniversitesi sağlık bilimleri fakültesi dergisi.* 2019. 4(2), 147-157
61. Simmons WK, Burrows K, Avery JA. Depression-Related Increases and Decreases in Appetite: Dissociable Patterns of Aberrant Activity in Reward and Interoceptive Neurocircuitry. *Am J Psychiatry.* 2016. Apr 1;173(4):418-28
62. Zheng G, Li K, Wang Y. The Effects of High-Temperature Weather on Human Sleep Quality and Appetite. *Int J Environ Res Public Health.* 2019. Jan 18;16(2):270
63. Kokavec A. Is decreased appetite for food a physiological consequence of alcohol consumption? *Appetite.* 2008. Sep;51(2):233-43.
64. De Lauzon-Guillain B, Koudou YA, Botton J. Association between genetic obesity susceptibility and mother-reported eating behaviour in children up to 5 years. *Pediatr Obes.* 2019. May;14(5):e12496
65. Crispim CA, Waterhouse J, Dâmaso AR. Hormonal appetite control is altered by shift work: a preliminary study. *Metabolism.* 2011. Dec;60(12):1726-35
66. Blum RA, Mair S, Duus EM. Appetite and food intake results from phase I studies of anamorelin. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019. Oct;10(5):1027-1035
67. Turcott JG, Del Rocío Guillen Núñez M, Flores-Estrada D. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer.* 2018. Sep;26(9):3029-3038