



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



YÜKSEK LİSANS

**SIÇANLARDA YÜKSEK PROTEİNLİ KETOJENİK DİYETLE ARALIKLI
BESLENMENİN VÜCUT KOMPOZİSYONUNA ETKİSİNDE İNSÜLİN
DİRENCİ VE LEPTİNİN ROLÜ**

GÜL EYİKUDAMACI

**DANIŞMAN
PROF. DR. NERMİN YELMEN**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
FİZYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

Bu çalışma 22.11.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından
Fizyoloji Anabilim Dalı, Fizyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi olarak
kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Prof. Dr. Nermin Yelmen
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa



Prof. Dr. Gülderen Şahin
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa



Prof. Dr. Ertan Yurdakoş
Altınbaş Üniversitesi



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Gül Eyikudamacı



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca çok yakın ilgisi ile beni motive eden; bilgi, deneyim ve olumlu eleştirileri ile beni yönlendiren değerli hocam sayın Prof. Dr. Nermin Yelmen'e,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca emeği geçen başta Temel Bilimler Bölüm Başkanı ve Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Gülderen Şahin olmak üzere Anabilim Dalı'nın tüm değerli hocalarına,

Her zaman bana destek olan, ilgi ve alakalarını benden hiçbir zaman esirgemeyen, en değerli varlığım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33731

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SEMBOLLER / kısaltmalar listesi	x
Özet.....	xii
Abstract.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Beslenmenin düzenlenmesi.....	4
2.2. Beslenmeyi düzenleyen sinirsel merkezler	5
2.3. Beslenmenin Mekanik İşlevlerini Etkileyen Sinirsel Merkezler	10
2.4. Beslenmenin Kısa ve Uzun Süreli Düzenlenmesi.....	11
2.4.1. Beslenmenin Kısa Süreli Düzenlenmesi	11
2.4.2. Beslenmenin Orta ve Uzun Süreli Düzenlenmesi	14
2.5. Yağ Dokusu Kaynaklı Geribildirim Sinyalleri	16
2.6. Leptin, glisemik kontrol ve insülin direnci ilişkisi.....	18
2.7. ‘Ketojenik’ ve ‘yüksek proteinli ketojenik’ diyetler	24
2.8. Glisemik İndeks	25
2.9. Aralıklı Beslenme (Intermittent Fasting/Fasılalı Açlık)	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Deney Hayvanları.....	28
3.2. Deney Grupları.....	28
3.3. Yüksek Proteinli Ketojenik Diyet ve Standart Diyetle Beslenme	28
3.4. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması ve Biyokimyasal Ölçümler	29
3.5. İstatistiksel Analiz:.....	31
4. BULGULAR.....	32

4.1. Serbest-Standart Diyet, Aralıklı-Standart Diyet, Serbest-Yüksek Proteinli Ketojenik Diyet ve Aralıklı-Yüksek Proteinli Ketojenik Diyetin Etkileri.....	32
4.1.1. Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri	32
4.1.2. Boy Uzunlukları Üzerine Etkileri.....	33
4.1.3. Yağ Doku Ağırlıkları Üzerine Etkileri	34
4.1.4. Açlık Kan Glikozu Üzerine Etkileri	36
4.1.5. İnsülin Değerleri Üzerine Etkileri	37
4.1.6. Leptin Değerleri Üzerine Etkileri	38
4.1.7. HDL Değerleri Üzerine Etkileri	39
4.1.8. LDL Değerleri Üzerine Etkileri.....	40
4.1.9. Trigliserid Değerleri Üzerine Etkileri	41
5. TARTIŞMA	43
KAYNAKLAR	50
HAM VERİLER	56
ETİK KURUL KARARI	58
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	59
ÖZGEÇMİŞ	60

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1.1.1 Vücut Ağırlığı Değerleri (gr).....	33
Tablo 4.1.2.1 Boy Uzunlukları (cm).....	34
Tablo 4.1.3.1 Yağ Dokusu Ağırlıkları (gr)	35
Tablo 4.1.4.1 Açlık Kan Glikoz Değerleri (mg/dl).....	36
Tablo 4.1.5.1 Serum İnsülin Değerleri (mIU/L).....	37
Tablo 4.1.6.1 Serum Leptin Değerleri (ng/ml)	38
Tablo 4.1.7.1 Serum HDL Değerleri (mmol/L).....	39
Tablo 4.1.8.1 Serum LDL Değerleri (µg/ml)	40
Tablo 4.1.9.1 Serum Triglisericid Değerleri (mmol/L)	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.2.1 Hipotalamusa gelen ve enerji homeostazisini sağlayan periferik sinyallerin şematik gösterimi (Stephen C. W. 2008).....	6
Şekil 2.2.2 Hipotalamusun Ventromedial ve Lateral çekirdekleri.....	6
Şekil 2.2.3:Hipotalamusun paraventriküler, dorsomedial ve arkuat çekirdekleri.....	7
Şekil 2.2.4 Enerji homeostazisinin arkuat çekirdeklerdeki nöronlarla denetlenmesi (Guyton AC ve Hall JE 2013).....	8
Şekil 2.7.1 Leptin sinyal yolağı (Zhou ve Rui, 2014).....	22
Şekil 2.9.1 Atkins diyeti, diğer popüler diyetler ve Amerikan Kalp Vakfı tarafından önerilen diyet içeriği karşılaştırması ve (Astrup ve ark 2004).....	26
Şekil 4.1.1.1 Vücut Ağırlıkları Değerleri (gr)	33
Şekil 4.1.2.1 Boy Uzunlukları (cm).....	34
Şekil 4.1.3.1 Yağ Dokusu Ağırlıkları (gr)	35
Şekil 4.1.4.1 Açlık Kan Glikoz Değerleri (mg/dl).....	37
Şekil 4.1.5.1 Serum İnsülin Değerleri.....	38
Şekil 4.1.6.1 Serum Leptin Değerleri (ng/ml)	39
Şekil 4.1.7.1 Serum HDL Değerleri (mmol/L).....	40
Şekil 4.1.8.1 Serum LDL Değerleri (µg/ml).....	41
Şekil 4.1.9.1 Serum Trigliserid Değerleri (mmol/L)	42

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- AFD : Alternatif dönüşümlü açıklık
- AGRP : Aguti-ilişkili protein
- AKT: protein kinaz
- AMPK : AMP ile aktive olan protein kinaz
- ARC: Arkuat çekirdek
- BDNF : Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
- CCK : Kolesistokinin
- CRH : Adrenocorticotropin salgılatıcı hormon
- Db : Diyabetik
- DMH : Dorsomedial Hipotalamik Alan
- DMH :Dinlenme Metabolik Hızı
- DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
- ERK: Ekstrasellüler sinyalle düzenlenen kinaz
- FoxO : Forkhead box O
- GI : Glisemik indeks
- GLP : Glukagon Benzeri Peptid
- HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
- JAK: janus kinaz ailesi
- KD: Ketojenik diyet
- KDa : Kilodalton
- LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
- LGIT : Düşük glisemik indeks tedavisi
- LHA : Lateral Hipotalamik Alan
- MAD : Modifiye edilmiş Atkins diyeti
- MCH : melanosit konsantre edici hormon
- MCR-3 : Melanokortin 4 reseptör
- MCR-4 : Melanokortin 3 reseptör
- MEPO : Medial preoptik çekirdek

MSH : Melanokortin serbestleyici hormon
MUFA : mono-doymamış yağ asitleri
NPY : Nöropeptid Y
NTS : Nükleus traktus solitarius
Ob : Obez
OB-R : Leptin reseptörü
PI3K : fosfoinosidid-3 kinaz
POMC : Pro-opiomelanokortin
PPY : Peptid YY
PTEN : fosfataz ve tensin homoloğu
PTP1B : protein tirozin fosfataz 1B
PVN : Paraventriküler çekirdek
RPTP epsilon : reseptör protein tirozin fosfataz
SF-1 : steroidojenik faktör
SHP2 : Protein tirozin fosfataz
SOC3 : sitokin baskılayıcısı 3
SON : Supraoptik çekirdek
STAT: Sinyal transducers and activators of transcription
STR : Serum ayırıcı tüp
TCPTP : T hücre protein kinaz fosfatazı
TRF : Zamanla kısıtlı beslenme
TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon
VMH : Ventromedial Hipotalamik Alan
 α -MSH : α -melanosit uyarıcı hormon

ÖZET

Eyikudamacı, G. (2019). Sıçanlarda yüksek proteinli ketojenik diyetle aralıklı beslenmenin vücut kompozisyonuna etkisinde insülin direnci ve leptinin rolü. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Obezite ve fazla kiloluluğun ülkemizde ve dünyada çocukluk çağından itibaren yaygınlığı hızla artmakta ve beraberinde getirdiği çok çeşitli kronik hastalıklarla toplumu ciddi şekilde tehdit etmektedir. Yüksek proteinli ketojenik diyetler ve aralıklı beslenmenin obezite ve metabolik sendrom için koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Bu diyetlerin kesin etki ve sonuçları, insülin direnci ve leptinin bu diyetlerin işleyiş mekanizmasındaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamız, yüksek proteinli ketojenik diyet ve aralıklı beslenme periyoduyla oluşturduğumuz beslenme şeklinin, vücut kompozisyonuna etkisinde insülin direnci ve leptin hormonunun rollerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

32 adet non-obez, genç sıçanlar randomize 4 eşit gruba ayrıldı. Sıçanlara 6 hafta boyunca standart yem; serbest ve aralıklı, yüksek proteinli ketojenik yem de serbest ve aralıklı olarak verildi. Deney sonunda sıçanların vücut ve yağ kitlesinin ağırlığı ölçüldü. Alınan kan örneklerinde; açlık glikozu, leptin, insülin, HDL, LDL ve trigliseridler ölçüldü. Elde edilen veriler SPSS ver.20 programında Oneway Anova testini takiben post hoc Tukey HSD ve Dunnett t testi kullanılarak analiz edildi.

En düşük vücut ağırlığı, aralıklı ve yüksek proteinli ketojenik diyet grubunda sonra sırasıyla serbest yüksek proteinli ketojenik diyet ve standart aralıklı diyet grubunda gözlemlendi. Grupların boyları benzerdi. En düşük yağ ağırlığı, aralıklı ve yüksek proteinli ketojenik diyet grubunda sonra standart aralıklı diyet grubunda gözlemlendi. En düşük kan glikozu, aralıklı ve yüksek proteinli ketojenik diyet grubunda gözlemlendi. Grupların hiçbirinde leptin, insülin, HDL, LDL ve trigliserid düzeylerinde değişim gözlenmedi.

Sonuç olarak, bulgularımıza göre aralıklı yüksek proteinli ketojenik diyetin, biyokimyasal sağlık parametrelerini bozmadan kilo vermede diğer diyetlere göre daha etkili olduğu ve uyguladığımız diyetlerin büyüme ve gelişmeyi engellemediği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: ketojenik diyet, yüksek proteinli diyet, aralıklı beslenme, insülin direnci, leptin.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33731

ABSTRACT

Eyikudamaci, G. (2019). The role of insulin resistance and leptin in effect of intermittent feeding with high protein ketogenic diet on body composition in rats. İstanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Department of Physiology. Master's thesis. İstanbul.

The prevalence of obesity and overweight in our country and in the world has been increasing rapidly since childhood and threatens the society with various chronic diseases. High protein ketogenic diets and intermittent nutrition are thought to be protective for obesity and metabolic syndrome. The exact effects and consequences of these diets, insulin resistance and the role of leptin in the functioning of these diets have not been fully elucidated. The aim of this study was to investigate the role of high protein ketogenic diet and intermittent diet on insulin resistance and leptin hormone and body composition.

Thirty-two non-obese young rats were randomly divided into four equal groups. The rats were given standard diet, ad libitum and intermittent, and high protein ketogenic diet, ad libitum and intermittent for 6 weeks. At the end of the experiment, the body weight and fat mass of the rats were measured. Blood samples taken; fasting glucose, leptin, insulin, HDL, LDL and triglycerides were measured. The obtained data were analyzed by using Oneway Anova test in SPSS ver.20 program using post hoc Tukey HSD and Dunnett t test.

The lowest body weight was observed in the intermittent and high protein ketogenic diet group followed by the ad libitum high protein ketogenic diet and standard intermittent diet group, respectively. The groups were similar in size. The lowest body fat mass was observed in the intermittent and high protein ketogenic diet group followed by the standard intermittent diet group. The lowest blood glucose was observed in the intermittent and high protein ketogenic diet group. There was no change in leptin, insulin, HDL, LDL and triglyceride levels in any group.

As a result, according to our findings, it was shown that intermittent high protein ketogenic diet is more effective than other diets in weight loss without disrupting biochemical health parameters and the diets we apply do not prevent growth and development.

Key Words: ketogenic diet, high protein diet, intermittent feeding, insulin resistance, leptin.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 33731

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fazla kiloluluk ve obezite, başta gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada, çocukluk çağından itibaren prevalansı hızla artan, kronik gelişen, tekrar edebilen, nörokimyasal ve sistemik bir hastalıktır. Aynı zamanda glikoz intoleransı, insülin direnci, Diabetes Mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, karaciğer yağlanması, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, inme, solunum problemleri, uyku apnesi, safra kesesi hastalıkları, kas-iskelet sistemi problemleri, osteoartrit ve birçok kanser çeşidi gibi yaygın ve kronik hastalıklar için de risk faktörü olan şişmanlık (Pi-Sunyer 2004). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından endemik bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmıştır.

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 sonuçlarına göre ülkemizde yetişkin bireylerde fazla kiloluluk prevalansı %34.6, obezite prevalansı %30.3, morbid obezite prevalansı ise %2.9'dur. 0-5 yaşta obezite prevalansı % 8,5 (erkek %10,1, kız %6,8), 6-18 yaşta ise obezite prevalansı % 8,2 (erkek %9,1, kız %7,3)'dir (TURDEP 2010, Ekim).

Obezite ve fazla kiloluluk, ülkemizde ve dünyada çocukluk çağından itibaren hızla artmakta ve beraberinde getirdiği çok çeşitli kronik hastalıklar toplumu ciddi şekilde tehdit etmektedir. Uzun yıllardır obezite için önleyici, koruyucu ve tedavi edici çok çeşitli beslenme formları ve içerikleri üzerinde yapılan yoğun bilimsel çalışmalara rağmen, kilo kontrolü ve kaybında olumlu etkileri tam olarak gösterilmiş, konforlu şekilde uygulanabilir ve tekrarlanabilir sağlıklı bir diyet formunda hemfikir olunamamıştır. Çok çeşitli beslenme şekilleriyle ilgili kapsamlı literatür taraması yapıldığında, bu diyetlerin vücut kompozisyonuna ve metabolik göstergelere etkilerinin henüz tam olarak aydınlatılmadığı ve bu diyetlerin avantaj ve dezavantajlarıyla ilgili tartışmaların ve araştırmaların sürdürüldüğü görülmektedir.

Şişmanlığın prevalansı arttıkça, zayıflama ve kilo kontrolü için önerilen diyet formları da çok çeşitlenmiştir. Bunların en popülerleri; yüksek yağ (~60), yüksek protein (~30) ve düşük karbonhidratlı (~10) beslenme şeklini öneren Atkins Diyeti (Atkins, 1998), bunu izleyen ikinci popüler diyet akımı ise yüksek protein (yaklaşık %30), orta derecede yağ (yaklaşık %30) ve yaklaşık %40 karbonhidrat ihtiva eden bir beslenme formu olan Zone Diyeti (Sears 1995)'dir. Fakat bu diyetlerin içeriklerine bakıldığında verilen öneriler; Amerika Tarım Birliği, Sağlık ve İnsani Hizmetler Birliği, Ulusal Sağlık

Enstitüsü, Amerikan Diyet Akademisi, Amerikan Kalp Derneği, Amerikan Diyabet Derneği ve Amerikan Kanser Birliği'nin beslenme önerileri ile zıtlık göstermektedir. Ayrıca bu popüler diyetlerin zayıflama ve vücut ağırlığının korunmasında etkili olup olmadığı, şayet etkili ise vücut bileşimi (yağ veya yağsız doku kütlesi), metabolik göstergeler (açlık kan şekeri, lipit profili, ürik asit ve keton cisimcikleri) ve uzun süreli enerji alımı ve harcanmasının regülasyonunu sağlayan leptin ve insülin düzeyleri üzerine etkileri ayrıca bu diyet uygulamalarının açlık-tokluk ve psikolojik durum üzerine etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur (Feedman 2001; Astrup ve ark. 2004).

Son yıllarda yüksek proteinli ketojenik diyetlerin, klasik (yüksek karbonhidratlı) diyetlere göre vücut kompozisyonu ve sağlık göstergelerinde olumlu iyileşmeler gösterdiği; daha yüksek oranda tokluk sağladığı, termogenesizi arttırdığı, kanda insülin ve leptin seviyelerini azaltarak, insülin direncini kırdığı ileri sürülmektedir (Frederick ve ark 2003; Johnstone ve ark 2008).

Diğer taraftan çeşitli periyotlarla aralıklı (intermittent) beslenme ile yapılan çalışmalarda, serbest beslenme ile kıyaslandığında belirgin kilo kaybı ve insülin, leptin değerlerinde azalma olduğu saptanmış (Fuse ve ark 2012; Kahleova ve ark 2014) ve bu nedenle aralıklı beslenmenin obezite ve metabolik sendrom için koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak aralıklı beslenmeyle ilgili çalışmalar, genellikle klasik beslenme formu olan ve %50'nin üzerinde karbonhidrat ihtiva eden besinler ile yapılmıştır ve bu besin içeriğinin tokluk oluşturmada daha yüksek protein ve yağ içeren diyetlere göre yetersiz kaldığı gösterilmiştir (Heilbron 2005). Ayrıca gerek yüksek proteinli ketojenik gerekse aralıklı beslenme diyetlerinin kesin etki ve sonuçları, insülin direnci ve leptinin bu diyetlerin işleyiş mekanizmasındaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır; avantaj ve dezavantajları da hala araştırılmakta ve tartışılmaktadır. Çalışmamızın temel amacı obezitenin birincil sebebi olarak bilinen yanlış beslenme alışkanlıklarını değiştirerek hayat boyu konforlu bir şekilde uygulanabilecek, sürekliliği sağlanabilecek sağlıklı bir beslenme formu oluşturmaktır. Oluşturduğumuz diyetin efektifliğini gösterebilmek için obezitenin birincil basamağı olan insülin direnci ve obezite çalışmalarında kilit nokta olduğu düşünülen leptin hormonunun (Arch ve ark 2005). bu diyetin vücut kompozisyonuna etkisindeki rollerini araştırmayı hedefliyoruz. Bu nedenle yaşam konforunu bozmayan ve literatürde olumlu etkileri gösterilmiş olan bir aralıklı beslenme periyodunu, yine açlıkta insülin ve leptin salınımını dengede tutarak aralıklı açlığın

konforunu sağlayacak bir beslenme Şekli olan yüksek proteinli ketojenik diyetle birleŐtirerek, metabolik parametreleri bozmadan sağlıklı kilo kaybı ve/veya kontrolü sağlayacak bir diyet formu oluŐturmayı amaçladık.

Bu bilgilerin ıŐıęında sıçanlara yüksek yağ, yüksek protein ve düşük karbonhidrat içeren özel bir diyet formunu aralıklı olarak (10-12 saatte 1, günde 2 kere) 6 hafta boyunca uygulayıp; vücut ağırlığı, yağ doku kitlesi, açlık kan glikozu, serum leptin, insülin, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein), LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) ve trigliserid parametrelerini inceleyerek ad libitum ve klasik diyetlerle ile karşılaştırmayı hedefliyoruz.

Bu alıŐma ile oluŐturulan deneysel modelle kilo kaybı ve kontrolünde efektif ve sağlıklı bir diyet formu olduğu ileri sürülen yüksek proteinli ketojenik diyetin, yine olumlu etkileri gösterilmiş bir beslenme periyodu (aralıklı açlık ; 10-12 saatte 1, günde 2 öğün) ile birleŐtirerek; uygulanabilir, tekrarlanabilir ve konforlu bir beslenme Şekli oluŐturarak obezite ve beraberinde getirdiği metabolik sendromun ve bu Şekilde obeziteye bağlı olarak geliŐebilecek patolojilerin mekanizmasının aydınlatılmasına ve çözümlenmesine katkı sağlanacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beslenmenin düzenlenmesi

Beslenme davranışı; besin alımının miktarını, öğün zamanlamasını ve sirkadyen ritmini, hedonik ve psikolojik yollarla seçilecek besinin tercihi gibi çok çeşitli detayları etkileyen ve kontrol eden fizyolojik, sosyal ve genetik faktörlerin kompleks bir etkileşimiyle düzenlenir. (Eleanor ve ark 2011). Besin alımıyla birlikte, sindirilen ve depolanan besin mevcudiyeti hakkında nöronal ve hormonal sinyallerle bilgilendirilen hipotalamus ve beyin sapı; otonomik, endokrin ve davranışsal çıktılar üreterek vücudun enerji dengesini sağlar (Natalie ve ark 2008).

Vücut kompozisyonu ve toplam kütlelerinin uzun vadeli olarak sabit kalabilmesi için enerji alımı ve enerji harcanmasının belli bir denge içerisinde olması gerekir. Beslenme ile elde edilen enerjinin %27'si temel hücrel süreçlerin fonksiyonları için kullanılırken; büyük kısmı kas, doku ve organ aktiviteleri ve protein metabolizması sonucu üretilen ısıya dönüşür. Fazla enerji vücutta yağ şeklinde depolanırken; alınan enerjinin eksikliği, enerji tüketimi enerji alımına eşitleninceye yada ölüm meydana gelinceye kadar vücudun toplam kütlelerinde azalmayla sonuçlanır.

Dinlenme halindeki (örneğin uyurken) 70 kg'lık bir yetişkinin dinlenme metabolik hızı (DMH) yaklaşık olarak 2100 kcal/gün olarak bilinir. DMH, vücut sıcaklığının; çoklu vücut sistemlerinin bazal fonksiyonlarının (kalp atışı, gastrointestinal molilite, ventilasyon gibi) ve temel hücrel süreçlerin (proteinlerin sentez ve yıkımı, iyon gradyanlarının korunması ve besin maddelerinin metabolize edilmesi gibi) devamlılığının korunmasını sağlar. Faaliyete bağlı enerji harcamasında ise dinlenme metabolizmasından daha fazla enerji harcanır. Egzersiz veya fiziksel çalışma, toplam günlük enerji harcaması üzerinde büyük bir etkiye sahiptir ve bireyler arasında ve günden güne değişiklik göstermektedir. Klasik olarak egzersiz veya ağır iş olarak kabul edilmeyen ve egzersiz ilişkili olmayan termogenez olarak adlandırılan; sandalyede otururken ayağa dokunmak, fizyoloji dersi sırasında etrafa bakınmak, klavyede yazmak gibi enerji harcamaları da bireyler arasında 3-10 kat değişiklik gösterebilir. Günlük 500 kcal'ı aşabilen bu enerji harcanması farklılıkları zaman içinde, aynı kalorik alımı olan bireylerin kilo artışlarındaki farkları önemli ölçüde etkileyebilir. Beslenmeyle indüklenen termojenez ise besin maddelerinin sindirimi, emilimi ve depolanması için ek bir enerji harcaması gerektiğinden dolayı günlük enerji harcanmasının yaklaşık %10'unu oluşturur

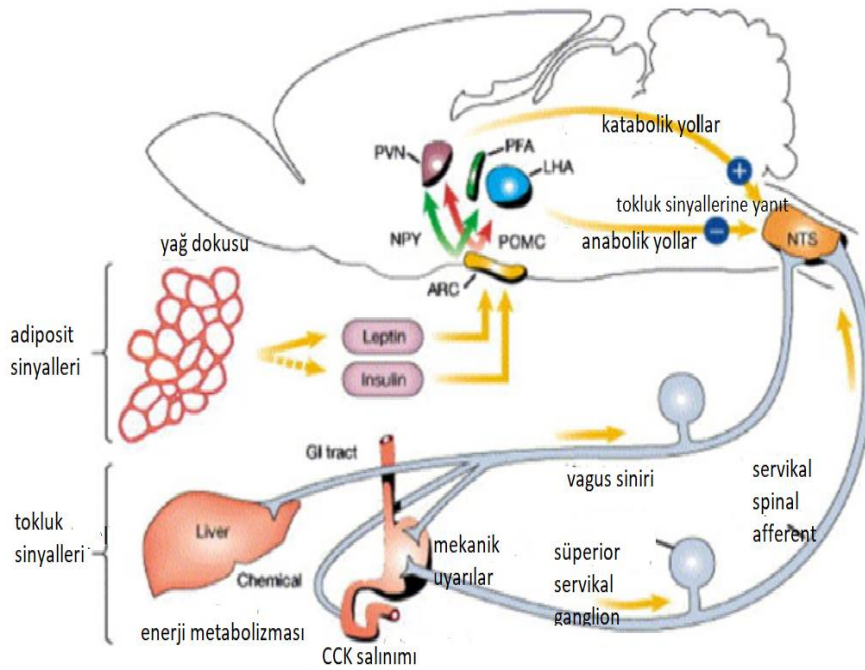
ve alınan besin içeriğine göre önemli ölçüde değişebilir. Örneğin proteinler karbonhidratlardan veya yağlardan daha yüksek bir termik etkiye sahiptir. Dolayısıyla proteinlerin metabolizması ve depolanması daha fazla enerji gerektirir. Bu üç enerji harcama şeklinin her biri kişiden kişiye ve günden güne büyük ölçüde değişiklik gösterebilmektedir (Boron W.F. 2017).

2.2.Beslenmeyi düzenleyen sinirsel merkezler

Besin alımı, yeterli besin kaynağın ve enerji dengesinin sağlanmasının temel biyolojik önemini yansıtan, oldukça karmaşık ve kompleks nöral sistemler tarafından kontrol edilir. (Natalie ve ark 2008). Vücutta enerji dengesindeki değişimleri algılayarak, besin alımı ve enerji harcanmasını düzenlemek üzere, uzun ve kısa süreli çeşitli kontrol mekanizmaları bulunur. Enerji homeostazisi; gastrointestinal sistem, pankreas ve yağ dokusundan gelen periferik sinyallerin, hipotalamustaki özgül merkezlere ve beyin sapına iletilerek pozitif ve negatif geri bildirimler yaratmasıyla sağlanır.

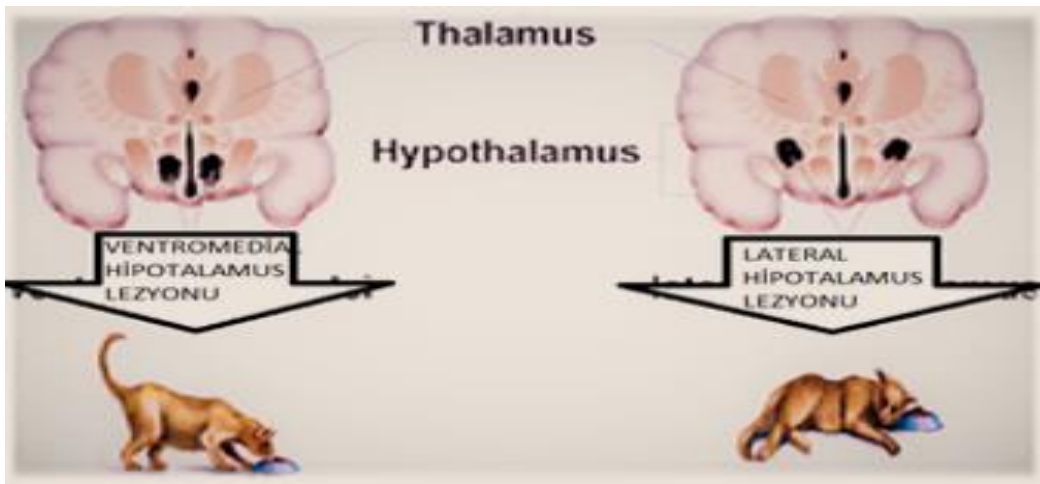
Açlık, midedeki ritmik kasılmalar ve tedirginlik gibi fizyolojik etkilerle kişiyi besin aramaya yönlendiren bir histir; tecrübelerle öğrenilmez. İştah ise belirli tipte bir besine karşı olan isteği belirtir ve besinin niteliğini seçme konusunda kişiye yardımcı olur. Besinin niteliği ile ilgili geçmişteki tecrübelere dayanan bir duygudur. Besin isteğinin karşılanması sonucu tokluk duygusu oluşur. Bu duyguların hepsi çevresel ve kültürel faktörlerden etkilenir ve beyinde özellikle hipotalamustaki özgül merkezler tarafından kontrol edilir.

Hipotalamus, mide-bağırsak kanalından gelen midenin dolması gibi duysal sinyalleri; kanda besin alımıyla glikoz, aminoasit ve yağ asidi düzeylerinin oluşturduğu doyma hissi ile ilgili kimyasal sinyalleri, gastrointestinal hormonlardan gelen sinyalleri, yağ dokusundan serbestlenen hormonlardan gelen sinyalleri, yeme davranışını etkileyen serebral korteks kaynaklı görme koku ve tat sinyallerini de alır (Şekil 2.2.1). Hipotalamusun çeşitli alanlardaki nöronlar, aralarındaki kuvvetli integrasyon ile hep beraber besin alımını organize eden mekanizmaları kontrol ederler. (Kennedy 1953). Bu alanlar aynı zamanda pankreasın adacık hücrelerinden salgılanan hormonlar, tiroid bezi ve adrenal bezlerden salgılanan hormonlar dahil birçok hormonun salgılanmasını da etkiler. (Guyton AC. ve Hall JE. 2013).



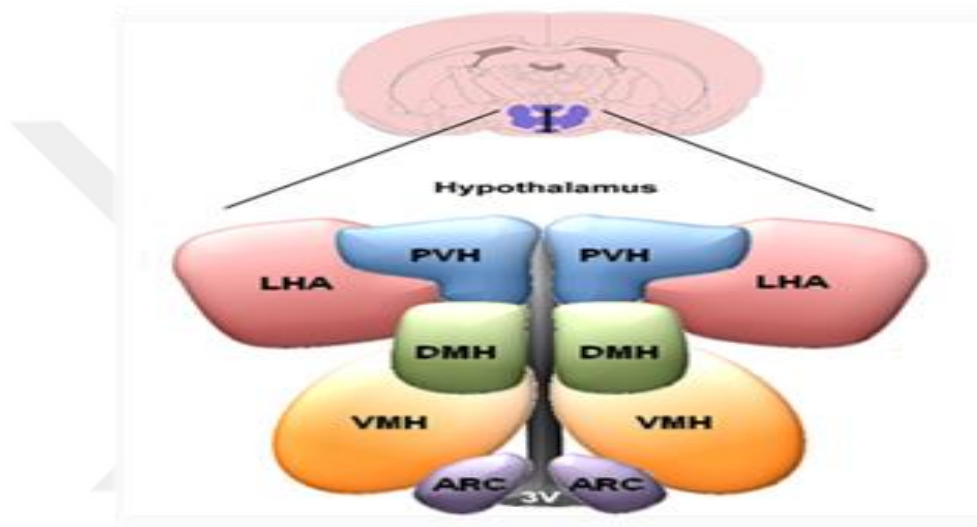
Şekil 2.2.1 Hipotalamusa gelen ve enerji homeostazisini sağlayan periferik sinyallerin şematik gösterimi (Stephen C. W. 2008).

Hipotalamustaki nöral merkezler açlık ve tokluğun düzenlenmesinde rol alır. Açlık (beslenme) merkezi, hipotalamusun lateral çekirdeklerinde (LHA) bulunur. Bu merkezin elektriksel olarak uyarılması, hayvan yeterli miktarda besin aldıktan sonra bile, aşırı iştah artışının sürmesine neden olur (Şekil 2.2.2). Açlık merkezinin lezyonu, gıda alımının tamamen ve kalıcı olarak kesilmesine (afaji) neden olur (Delgado ve ark 1953.)



Şekil 2.2.2 Hipotalamusun Ventromedial ve Lateral çekirdekleri

Tokluk merkezi, hipotalamusun ventromedial çekirdeklerinde (VMH) bulunur. Bu merkezin uyarılmasının tokluk duygusu verdiği ve açlık merkezini baskıladığı öne sürülmektedir. Bu alanın hasarlanması ise aşırı şekilde yemeye ve aşırı şişmanlamaya neden olur (Frederick ve ark 1984) (Şekil 2.2.2).



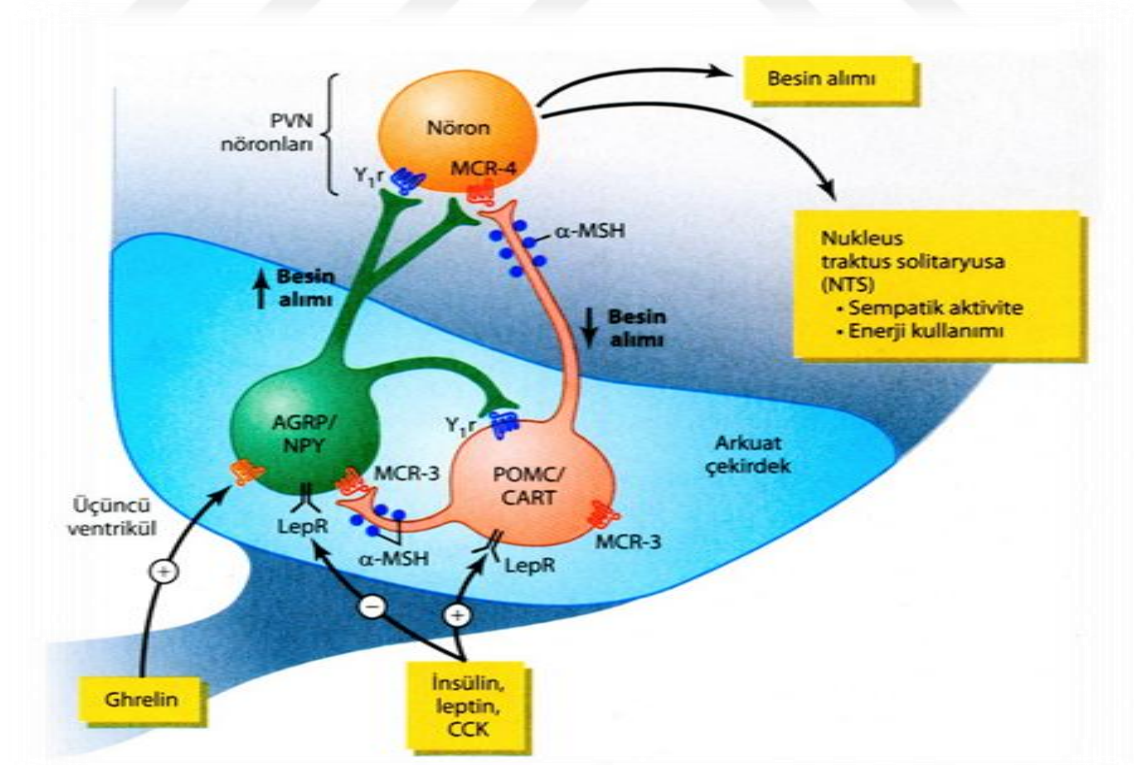
Şekil 2.2.3:Hipotalamusun paraventriküler, dorsomedial ve arkuat çekirdekleri.

Hipotalamusun paraventriküler, dorsomedial ve arkuat çekirdeklerinin de beslenmenin düzenlenmesinde rol aldıkları bilinmektedir (Şekil 2.2.3). Paraventriküler çekirdekler (PVN) serebral korteks ve beyin sapına projeksiyon yapan nöronlar içerir. Paraventriküler çekirdeklerin (PVN); lateral hipotalamus (LHA), ventromedial çekirdek (VMH), dorsomedial çekirdek (DMH), supraoptik çekirdek (SON) ve amigdalanın; arkuat çekirdekler (ARC)'deki proopiyo-melanokortin nöronları (POMC) aracılı besin alımı etkilerinin hedefinde olduğu olduğu öne sürülmektedir (George ve ark 2007). PVN, adrenocorticotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) sentezlenen ana bölgedir; tiroid ve hipotalamus-hipofiz aksı arasındaki beslenme sinyallerinin birleştirilmesinde de rol oynamaktadır. Paraventriküler çekirdeklerin hasarlanması aşırı iştah artışıyla sonuçlanır. Dorsomedyal çekirdeklerdeki hasarlar ise genellikle yeme isteğini baskılar.

Arkuat çekirdekler, sindirim sisteminden ve yağ dokusundan salgılanan birçok hormonun besin alımını ve enerji harcanmasını düzenlemek üzere etkilerinin birleştiği bir bölgedir. Arkuat çekirdeklerin nöronları, enerji dengesini ve depolarını düzenleyen birçok nöral ve periferik sinyalin toplandığı bir merkez olarak görev yaparlar. Hipotalamusun arkuat çekirdeklerinde beslenmeyi düzenleyen 2 tip sinir hücresi bulunmaktadır.

- 1) Proopiyo-melanokortin(POMC) nöronları: α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) ile kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART) üretirler.
- 2) İştah açıcı maddeler olan nöropeptit Y ve aguti-ilişkili protein (AGRP) üreten nöronlar.

POMC nöronlarının uyarılması besin alımını azaltır ve enerji harcanmasını artırırken, NPY-AGRP nöronlarının aktive olması besin alımını artırır ve enerji tüketimini azaltır. Açlık ve tokluk metabolizmalarını düzenleyen insülin, leptin, kolesistokinin ve ghrelin gibi birçok hormonun fonksiyonlarını gerçekleştirmek üzere başlıca hedefleri bu nöronlardır (Şekil 2.2.4).



Şekil 2.2.4 Enerji homeostazisinin arkuat çekirdeklerdeki nöronlarla denetlenmesi (Guyton AC ve Hall JE 2013).

POMC nöronlarından salınan a-MSH, paraventriküler çekirdeklerin nöronlarında bulunan MCR-4'ü uyarır; MCR-4, nükleus traktus solitarius ulaşan sinir yollarını aktive ederek; sempatik aktiviteyi ve enerji harcanmasını artırır. a-MSH aynı zamanda NPY ve AGRP'deki MCR-3 reseptörlerini uyararak açlığı azaltır. İnsülin, leptin ve kolesistokinin hormonları POMC nöronlarını uyarıp komşu NPY ve AGRP nöronlarını baskılayarak iştahı azaltır. Ghrelin ise AGRP/NPY nöronlarını uyararak besin alımını arttıran oreksijenik bir hormondur (Şekil 2.2.4).

MCR-4 ve MCR-3 defekti olan fareler ve MCR-4 genlerinde mutasyon olan obez bireylerle yapılan çalışmalar, paraventriküler çekirdeklerin nöronlarında en az 5 tip melanokortin reseptörü bulunsa da özellikle MCR-3 ve MCR-4'ün iştah ve enerji tüketimini düzenlemede önemli rollerinin olduğuna işaret etmektedir. (George ve ark 2007) MCR-3'ün enerji homeostazındaki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, aralıklı açlığa adaptasyona (Begrache ve ark 2012) ve açlıkta glikoz, aminoasit ve yağ asitlerinin nasıl metabolize edileceğinin belirlenme sürecine katkıda bulunduğu (Renquist ve ark 2012) gösterilmiştir. Ancak, MCR4'ün beslenme davranışı, adaptif termojenez (Donald ve ark 2015) gibi enerji dengesinin çeşitli yönlerine katıldığı açıkça bilinmektedir.

Hipotalamusun iştah açıcı nöronlarından serbestlenen AGRP, MCR-3 MCR-4'ün doğal bir antagonistidir. AGRP, PVN'deki MCR-4 reseptörlerini inhibe (antagonize) ederek besin alımının uyarılmasını sağlar. Arkuat çekirdeklerin iştah açıcı nöronlarından (vücut enerji depoları azaldığında) NPY salgılanır. NPY, PVN'deki Y1r reseptörlerini, aynı zamanda POMC nöronlarındaki Y1r reseptörlerini uyararak iştahın daha fazla uyarılmasını sağlar.

ARC'deki POMC/CART ve NPY/AGRP nöronları 5 ana bölgedeki sekonder nöronlara da projeksiyon yaparlar:

1) POMC nöronları lateral hipotalamus (LHA)'daki oreksijenik melanosit konsantr edici hormon (MCH) ve oreksin nöronlarını baskılayarak iştahı azaltırken, NPY/AGRP nöronları bu alanı uyararak iştahı artırır.

2) VMH; arkuat çekirdeklerdeki POMC ve NPY/AGRP nöronlarından projeksiyon alır ve DMH'ye ve NTS gibi beyin sapı bölgelerine de projeksiyon yapar (George and ark 2007). Yapılan çalışmalarla, obez sıçanlarda VHM'deki NPY

ekspresyonlarının değiştiği (Guan ve ark 1998) ve diyetle indüklenen obez sıçanlarda VHM'deki MCR-4 ekspresyonunun arttırıldığı (Huang ve ark 2003) gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) VMH içinde yüksek oranda eksprese edildiğini ve ekspresyonunun gıda yoksunluğu ile belirgin şekilde azaldığını ayrıca BDNF ekspresyonunun melanokortin agonistleri tarafından düzenlendiğini göstermiştir (Xu ve ark 2003).

Düşük BDNF reseptörü ekspresyonu veya düşük BDNF sinyalizasyonu olan fareler, gıda alımını ve vücut ağırlığını önemli ölçüde arttırmıştır. Bu nedenle, VMH'de eksprese edilen BDNF nöronlarının, melanokortin sisteminin iştahi ve vücut ağırlığını düzenleme mekanizmasında başka bir yol oluşturabileceği ileri sürülmüştür.

3) DHM'nin NPY/AGRP nöronlarından projeksiyon olarak arkuat çekirdeklerle yoğun bağlantılar kurduğu düşünölmektedir. (Kalra ve ark 1999). DMH'deki NPY'nin de ARC'deki a-melanosit agonistleri aracılığı ile inhibe edilip, açlığın baskılandığı düşünölmektedir. (Peilin ve ark 2004).

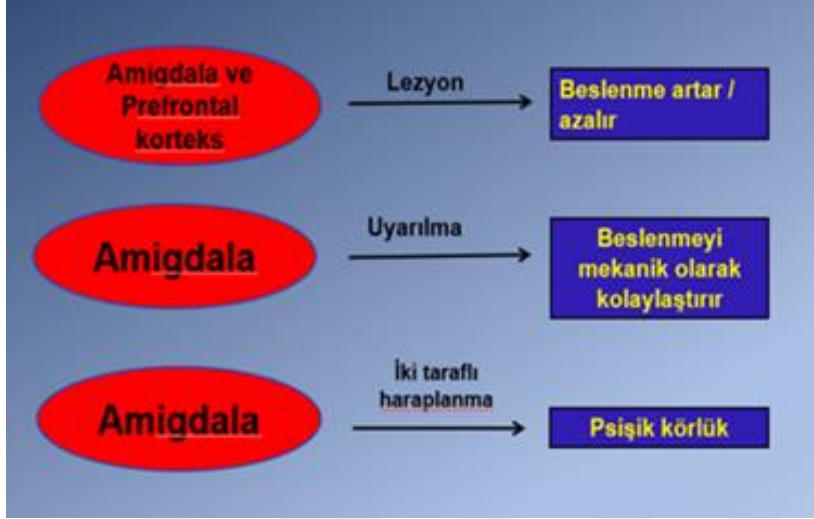
4) Paraventriküler çekirdekler (PVN) serebral korteks ve beyin sapına projeksiyon yapan nöronlar içerir. Paraventriküler çekirdeklerin (PVN); lateral hipotalamus (LHA), ventromedial çekirdek (VMH), dorsomedial çekirdek (DMH), supraoptik çekirdek (SON) ve amigdalanın arkuat çekirdekler (ARC)'deki proopiyo-melanokortin nöronları (POMC) aracılı besin alımı etkilerinin hedefinde olduğu öne sürölmektedir. (George and ark 2008).

5) Nükleus traktus solitarius (NTS) iç organlardaki duysal bilgiyi entegre eder, ayrıca paraventriküler nöronlardan girdi alır. POMC nöronlarından salınan a-MSH, paraventriküler çekirdeklerin nöronlarında bulunan MCR-4'ü uyarır; MCR-4, nükleus traktus solitarius'a ulaşan sinir yollarını aktive ederek; sempatik aktiviteyi ve enerji harcanmasını arttırır.

2.3.Beslenmenin Mekanik İşlevlerini Etkileyen Sinirsel Merkezler

Beslenmenin tükürük salgılama, çiğneme, yutma gibi temel mekanik işlevlerini oluşturan eylemler, beyin sapındaki merkezler tarafından kontrol edilir. Beyin hipotalamusun altından mezensafalonun üzerinden kesildiğinde beslenmenin temel mekanik işlevlerinin devam etmesi, hayvanın tükürük salgılayabilmesi, besini çiğneyip yutabilmesi beslenmenin mekanik kısmından beyin sapındaki merkezlerin sorumlu

olduğunu ortaya koymuştur. Hipotalamustan daha yukardaki merkezlerden amigdala ve prefrontal korteks besinlere karşı olan ilgi, istek ve iştahın kognitif integrasyonunda önemli bir rol oynar (Maria ve ark 2017) (Şekil 2.3.1).



Şekil 2.3.1 Beslenmenin mekanik işlevini etkileyen merkezler.

2.4. Beslenmenin Kısa ve Uzun Süreli Düzenlenmesi

2.4.1. Beslenmenin Kısa Süreli Düzenlenmesi

Beslenmenin kısa süreli düzenlenmesi, açlığın şiddetine göre öğünün miktarının ayarlamasını ve aşırı besin alımının önlenmesini sağlar. Böylelikle alınan besinlerin kana geçişi ve vücudun enerji depolarının algılanması gibi saatler süreceğ olan beslenmenin uzun süreli düzenleme süreçlerinin gerçekleşmesinden önce, kısa süreli düzenleme geribildirim sinyalleri sayesinde aşırı besin alımı önlenir ve kişi ihtiyacı olan yiyecek miktarı kadarıyla beslenir (Degen ve ark 2001).

Gastrointestinal doygunluk

Besin alımıyla beraber mide ve duodenum gerildiğinde, baskılayıcı gerim sinyalleri, üst gastrointestinal sistemden başlıca vagus yoluyla arka beyne taşınır (Scwartz ve ark 1993) ve beslenme merkezinin geçici (akut) olarak baskılaması sonucu yeme isteğini azaltır.

Gastrointestinal Hormonlar Aracılı Düzenlenme

Kolesistokinin (CCK); duodenal ve jejunal mukozadaki I hücrelerinde ayrıca beyin ve enterik sinir sisteminde üretilir ve özellikle lipid ve protein içerikli besinlere cevap olarak salgılanıp kana geçer. CCK, duodenumda bölgesel duysal sinirlerdeki reseptörleri aktive ederek vagus aracılığı ile beyin sapındaki nükleus traktus solitaryusa sinyal gönderir ve hipotalamusta melanokortin yolunu aktive ederek (Fan ve ark 2004), doymaya ve yemeyi bırakmaya katkıda bulunur. CCK, pankreatik ve safra kesesi enzimlerinin salınımlarının uyarılması, midenin boşalmasının inhibe edilmesi ve bağırsak hareketliliğini artırılması gibi gastrointestinal işlevleri etkiler.

Sıçanlarda CCK reseptörünün yokluğunun, alınan öğün miktarında artış ve kademeli olarak obezite gelişimi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Moran ve ark 1998) ve bu yolla gelişen obezitenin DMH'de aşırı NPY ekspresyonu sonucu ortaya çıkmış olabileceği ve ayrıca CCK'in etki mekanizmasından büyük oranda dorsomedyal hipotalamusun sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bu yolla oluşan obezite ileri dereceli değildir ve CCK reseptör defekti olan farelerde obezite saptanmamıştır (Koin ve ark 1999). Bu sonuçlarla, CCK'in kısa süreli etkisi olan ve yemek sonrası aşırı besin alımını önleyen bir tokluk sinyali oluşturduğu ve yeme sıklığı, enerji tüketimi ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde tek başına etkili olmadığı ileri sürülmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla, henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da CCK'in insülin ve leptin hormonlarıyla olan etkileşimleri ile beslenmenin uzun süreli düzenlenmesinde de rolünün olabileceği düşünülmektedir (Wang ve ark 2000, Ukkola ve ark 2004).

Peptid YY (PYY); mide bağırsak kanalından, özellikle kolon ileum ve rektumun distal intestinal L hücrelerinden salgılanır. Özellikle yağ içeriği yüksek olan besinlerin tüketilmesiyle postprandiyal olarak uyarılır ve kandaki miktarı besinlerin sindiriminden 1-2 saat sonra en yüksek düzeye ulaşır. Farelerde PYY eksikliğinin hiperfaji ve obeziteye sebebiyet verdiği bilinmektedir (Efthimia ve ark 2009). Ayrıca aşırı PYY eksprese eden transgenik farelerin, ob/ob kontrollere göre iyileşmiş glikoz toleransı ve daha düşük trigliserid seviyeleri gösterdikleri ayrıca diyetle indüklenen obeziteye karşı korundukları gösterilmiş; bu etkilerin transgenik farelerdeki yüksek PYY seviyeleri etkisiyle paraventriküler çekirdeklerindeki TRH'ın ve termogenezlerinin artmasıyla ilgili olduğu ileri sürülmüştür (Dana ve ark 2008). Bu sonuçlar kronik PYY enjeksiyonunun, hipofiz-hipotalamus-tiroid aksı ve termogeneze olan etkileri aracılığıyla adipoziteyi düşürebileceğini ve glikoz toleransını arttırabileceğini göstermiştir. İnsanlarda, normal

postprandiyal PYY konsantrasyonlarının infüzyonunun, iştahı önemli ölçüde azalttığı ve gıda alımını 24 saat içinde %33 azalttığı gösterilmiştir ve PYY'nin postprandial yükselmesinin beslenmeyi arkuat çekirdeklerdeki YR1 üzerinden inhibe ettiği ileri sürülmektedir (Batterham 2002).

Glukagon Benzeri Peptid (GLP); GLP postprandiyal olarak ince bağırsağın L hücreleri tarafından salınır ve dolaşımdaki GLP-1 seviyeleri vücut kütlesi ile ters orantılıdır. GLP-1 gıda alımını inhibe eder. Sıçanlarda üçüncü ve dördüncü ventriküllere veya PVN'ye akut GLP-1 enjeksiyonunun, kalori alımını azalttığı (Turton ve ark 1996) ve kronik merkezi uygulamasının da kilo alımını azalttığı gösterilmiştir. GLP-1'in doza bağlı infüzyonunun insanlarda da gıda alımını azalttığı gösterilmiştir. Etkisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da ince bağırsaklarda yiyecek varlığı GLP salgılanmasını uyarır, bunu pankreastan insülin üretimi ve salgılanması izler. GLP-1, insülin biyosentezinin tüm aşamalarını kuvvetlendiren bir hormondur (Kreymann ve ark 1987). Her iki hormon da iştahı baskılama eğilimindedir.

Ghreltin; başlıca midenin oksintik hücrelerinden salınırken, dolaşımdaki kalan grelin duodenum, ileum, çekum ve kolon tarafından salınır. Plazma grelin seviyeleri hem günlük bir ritim izler hem de besin alımıyla değişir. Ratlarda, grelin, aydınlık ve karanlık dönemlerin sonunda (sıçanların beslenme davranışının büyük çoğunluğunu gösterdiği karanlık evrenin başında ve sonunda; yani açlıkta) zirve yapar. Sabit beslenme saatleri olan insanlarda ghreltin açlık sırasında maksimum düzeylerdeyken besin alımı sonrası düşer. Ghreltinin yemekten hemen önce zirveye ulaşması ve sonra hızla düşmesi beslenmeyi uyarmada muhtemel bir rolü olduğunu gösterir. Ghreltin bilinen tek oreksinejik hormondur. Vücut enerji depoları da grelini düzenler. Dolaşımdaki grelin, adipozite ile ters orantılıdır. Anorektik deneklerde (ancak kilo alımından sonra normale dönen) yüksek plazma ghreltin seviyeleri saptanmıştır (Otto ve ark 2001). Obez bireylerin ise postprandiyal düzenlenen ghreltin seviyeleri değişmiştir; ani postprandiyal plazma ghreltin düşüşü göstermezler ancak diyetle indüklenmiş kilo kaybından sonra ghreltin seviyeleri yükselerek normale döner (Cumings ve ark 2002). Dolaşımdaki grelin seviyelerinde bir artış, gıda beklentisinin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve beslenmeyi başlatmak için fizyolojik bir rol oynayarak besin alımını artırır.

Ghreltinin üçüncü ventriküle bitişik ve DMN, VMH, PVN ve ARC arasında uzanan alanlarda ekspresyonu vardır. Ghreltin ARC'deki NPY nöronlarını uyarak iştahı

arttırır ayrıca ghrelinin PVN'de NPY nöronlarının etkilerini taklit ettiği gösterilmiştir (Cowley ve ark 2003). Ghrelin aynı zamanda LHA'da oreksin exprese eden nöronları uyararak da iştahı arttırır.

Çiğneme, tükürük salgısı, yutma ve tat gibi beslenme ile ilgili çeşitli oral etkenlerin de önemli bir miktarda besin ağızdan geçtikten sonra hipotalamustaki beslenme merkezini inhibe ettiği düşünülmektedir. Ancak etkinliği gastrointestinal doygunluğa göre oldukça sınırlıdır. Etkisi yaklaşık 20-40 dak sürer.

2.4.2. Beslenmenin Orta ve Uzun Süreli Düzenlenmesi

Beslenmenin uzun süreli düzenlenmesi, vücut enerji depolarının normal miktarının uzun süre muhafaza edilmesini sağlar.

Glikostatik Teori: Kan glikozu konsantrasyonlarındaki ya da arteriyovenöz glikoz farklılıklarındaki değişikliklerin enerji alımını etkileyen glikoreseptörler tarafından tespit edildiği ve kan glikoz konsantrasyonlarındaki bir artışın doygunluk hissini arttırırken, kan glikoz konsantrasyonlarındaki bir düşüşün açlık hissi oluşturduğu uzun yıllardır bilinmektedir (Mayer 1953). Kan glikoz düzeyindeki artış, lateral hipotalamustaki glikoza duyarlı nöronların ateşlemesini azaltır, ventromedial ve paraventriküler çekirdeklerdeki glikoza duyarlı nöronların ateşleme hızını arttırır ve hipotalamusta artan glikoz kullanımı ile tokluk duygusu oluşur.

İnsülin; pankreasın beta hücrelerinden özellikle karbonhidrat alımı sonrası, periferik dokuların glikoz alımını arttırarak kandaki glikoz seviyesini düşürmek üzere salgılanır. Besin alımı sonrası hızla kana geçen insülin, glikozun hemen hemen tüm dokularca özellikle kas, yağ dokusu ve karaciğer tarafından hızlıca alınması, depolanması ve kullanılmasını sağlar. İnsülinin plazmadaki ortalama yarı ömrü 3-5 dakika olduğundan en fazla 10-15 dakika içinde plazmadan uzaklaştırılır. Çünkü glikozun yüksek seviyeleri hücre ve dokular için toksik etkilidir.

İnsülinin diğer önemli etkisi de besin alımından sonra kanda aşırı yükselen gereksinim fazlası glikozu derhal karaciğerde glikojen şeklinde depo ettirmesidir. Karaciğer depoları dolduğunda ise glikojen olarak depolanamayan karbonhidrat fazlası yine insülin etkisi ile yağlara çevrilerek yağ dokusunda depolanır. Besin alımı sonrası yükselen kan glikoz düzeyi bir süre sonra düşmeye başladığında pankreasın alfa hücrelerinden salınan glukagon hormonunun devreye girmesiyle karaciğerden kana

glikoz salınır ve glukagon insülinin tam tersi işleviyle kan glikoz düzeyini tekrar yükseltir. İnsülin, hücrelerin glikoz kullanımını arttırmadaki akut rolüyle, glikostatik teori ile uyumlu ve bağlantılı şekilde hipotalalamusun besin alımı sonrası kısa süreli tokluk sinyallerine karşı hassasiyetini arttırırken, aynı zamanda leptinle birlikte vücudun enerji ve yağ depolarını korumak üzere beslenmenin uzun süreli düzenlenmesi sürecine katılır (Amitani 2013). İnsülin reseptörleri (IRS) özellikle hipotalamusta (leptin reseptörlerinin de bulunduğu) ARC'de yoğun konsantrasyonlarda bulunur ve bu bölge insülinin katabolik fonksiyonlarına aracılık eder. İnsülin reseptörleri ARC'de hem NPY nöronlarını inhibe ederek, hem a-MSH üreten POMC nöronlarındaki MCR4 reseptörlerini uyarıp melanokortin yolunu aktive ederek hem de sekonder nöron PVN'de anoreksijenik CRH hormonunun ekspresyonunu arttırarak, leptinle beraber beslenmenin uzun süreli düzenlenmesine katılır, vücut yağ depolarıyla orantılı olarak salınır ve besin alımını inhibe ederler.

Lipostatik ve Aminostatik Teori: Yapılan nörofizyolojik çalışmalarla aminoasitler (Melinkoff ve ark 1957) ve lipid maddelerin de (Kennedy 1953) hipotalamustaki arkuat nöronların ve bunlarla yakından ilişkili nöronların ateşleme hızını etkilediği gösterilmiştir.

Lipostatik teorinin ortaya atılmasıyla adipoz dokunun sadece lipidlerin depolamadığı aynı zamanda bir faktör salgılayarak vücut ağırlığını kontrol edebileceği ileri sürülmüştür (Micheal ve ark 1997).

Trigliseridler, karbonhidrat ve proteinlerden iki kat fazla kalori sağladıkları için metabolizmanın çok önemli bir enerji kaynağıdır. Yağlardan enerji elde etmek için trigliseridlerin iki temel bileşeni olan yağ asitleri ve gliserole hidrolizle yıkılması gerekir. Sitoplazma içinde gerçekleşen bu işleme lipoliz denir. Elde edilen yağ asitleri, β -oksidasyonuyla iki karbonlu asetil CoA moleküllerine oksitlenerek ATP elde etmek için Krebs döngüsüne girerler. Yağ asitlerinin oksidasyonundan aşırı asetil CoA oluşursa ve Krebs döngüsünün kapasitesi aşılırsa, asetil CoA keton gövdeleri oluşturmak için yönlendirilir. Bu keton gövdeleri, vücutta glikoz seviyelerinin çok düşük olduğu, uzun süreli açlık durumu veya diyabet hastalarının dolaşımdaki glikozu kullanamadığı durumlarda yakıt olarak kullanılır. Bu süreç ketojenez olarak adlandırılır. Glikoz seviyeleri sınırlı olduğunda, glikoza bağımlı olduğu varsayılan beyin gibi organlar keton gövdelerini yakıt olarak kullanır. Kanda glikoz seviyeleri çok yüksek olduğunda ise

glikolizle üretilen aşırı asetil CoA, lipitler, trigliseritler, steroid hormonları, kolesterol ve safra tuzlarına dönüştürülür. Adipositlerde ve hepatositlerde asetil CoA'dan bu yolla lipid sentezlenmesi süreci de lipogenez olarak adlandırılır (Bruce 2013).

Lipostatik teoriden sonra, yağ dokusundan salınan ve merkezi sinir sistemiyle birlikte periferik dokularda da birçok fonksiyonel reseptör izoformu olan leptin hormonunun keşfi, leptinin lipid metabolizmasında hipotalamus ilişkili olmayan direk bir rolü olduğuna dair tartışmalara yol açmıştır. Yapılan güncel çalışmalar leptinin merkezi sinir sistemi aracılı besin alımı ve enerji tüketimi dengesini sağlamanın yanında, lipolizi stimüle ettiği ve lipogenezi inhibe ettiğini (Fukuda ve ark 2001) ortaya koymuştur. Yükselmiş leptin seviyelerinin birçok dokuda lipid oksidasyonunu artırarak hücre içi lipid içeriğini azalttığı gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, adenovirüsle indüklenmiş hiperleptinemiyle vücut yağı %36 azalmıştır fakat leptinle düzenlenen kokain amfetamin ilişkili transkript gen ekspresyonunun değişmediği saptanmıştır ve bu sonuç leptinin hipotalamustan bağımsız, direkt bir lipolitik, adipoz doku kitlesi azaltma etkisi olduğuna kanıt olarak gösterilmiştir. Leptinin yağ depolarını düzenlemek üzere çeşitli otokrin ve parakrin fonksiyonları olduğunu gösteren çeşitli kanıtlar vardır. Fonksiyonel leptin reseptörü olan obez Zucker diyabetik farelerde leptinin, asetil coA oksidaz ve karnitin palmitoil transferaz I'i artırarak yağ asidi sentezi azalttığı ve böylelikle β oksidasyonunu arttırmak için gerekli olan enzimleri stimüle ettiği ve lipid sentezini azalttığı gösterilmiştir (Wang 1999). İnsan adipositleriyle yapılan çalışmalar da aynı sonuçları desteklemiştir. Ayrıca farelere yapılan leptin infüzyonunun, adiposit ve hepatik dokularda lipogenezi azalttığı gösterilmiştir.

Termostatik Teori: Yapılan çalışmalar çevresel ısının hipotalamusta iştahı düzenleyen sistemlerle, preoptik ve anterior hipotalamusun sıcaklık düzenleme sistemlerinin etkileşimi sonucu besin alımını etkilediğini göstermiştir. Hayvanlarda Brobeck 1948) ve insanlarda (Douglas ve ark 1952) yapılan çalışmalarda sıcaklığın artmasıyla besin alımının azaldığı, soğuk bir ortamda ise besin alımının arttığı ortaya konmuştur. Bu mekanizma, yağ depolarının yalıtıcı özelliği sayesinde soğuk koşullarda vücut sıcaklığının korunması için önemlidir.

2.5.Yağ Dokusu Kaynaklı Geribildirim Sinyalleri

Leptin: Yağ dokusu başlangıçta yalnızca enerjiyi depolayan atıl bir doku olarak bilinse de artık yağ dokusunun enerji homeostazisine, nöroendokrin ve immun

fonsiyonlara etkisi olan bir endokrin organ olduğu açıkça bilinmektedir. Hipotalamus, yağ hücrelerinden salgılanan protein yapıda bir hormon olan leptinin etkileri yoluyla enerji depolarını algılar. Besin alımı sonrası vücutta depolanan yağ dokusunun miktarı arttıkça, yağ dokusunda leptin yapımı artar, kana geçen leptin kan- beyin bariyerini kolaylaştırılmış difüzyonla geçerek hipotalamusta arkuat ve paraventriküler çekirdeklerin POMC nöronlarındaki leptin reseptörlerine bağlanır. Leptin reseptörlerinin uyarılması yağ depolanmasını azaltan çeşitli etkileri başlatır:

- (1) hipotalamusta NPY ve AGRP gibi iştahı uyarıcıların yapımı azalır,
- (2) a-MSH'ın salınımı ve melanokortin reseptörlerinin aktive olmasına yol açan POMC nöronları aktive edilir,
- (3) hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerinde kortikotropin-serbestleştirici hormon gibi anoreksijenik maddelerin üretiminin artar,
- (4) metabolizma hızını ve enerji tüketimini arttıran sempatik sinir aktivitesi artar (hipotalamustan vazomotor merkeze giden sinir yolları aracılığıyla),
- (5) pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılanması azalır ve sonuç olarak enerji depolanması azalır.

Böylece leptin, beyne adipoz dokuda kafi seviyede enerji deposu olduğunu ve daha fazla besin almaya gerek olmadığını mesajını verir ve iştah inhibe olur.

Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarla, VMH'nin de leptinin direk hedef alanı olduğu düşünülmektedir; leptinin VMH'deki steroidojenik faktör (SF)-1'i depolarize ederek ateşleme hızını arttırdığı gösterilmiştir, dolayısıyla leptinin bu yolla da iştah, enerji homostazisi ve vücut ağırlığını kontrol edebileceği ileri sürülmektedir. (Dhillon ve ark 2006).

Bununla birlikte, düşük BDNF reseptörü ekspresyonu veya düşük BDNF sinyalizasyonu olan farelerin, gıda alımını ve vücut ağırlığını önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir ve BDNF'nin VMH içinde yüksek oranda eksprese edildiği ve melanokortin agonistleri tarafından düzenlendiği ileri sürülmektedir. Bu nedenle, VMH-BDNF nöronlarının, melanokortin sisteminin iştahı ve vücut ağırlığını düzenleme mekanizmasında başka bir yol oluşturabileceği ileri sürülmüştür ve leptinin ARC'deki a-MSH aracılığıyla VMH'deki BDNF'nin ekspresyonunu arttırarak da tokluğu oluşturuyor olabileceği ileri sürülmektedir. (Suriyaprom ve ark 2014).

2.6. Leptin, glisemik kontrol ve insülin direnci ilişkisi

Leptin; 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen, vücut ağırlığı, besin alımı ve enerji harcanmasını kontrol etmekte hayati bir rol oynadığı düşünülen, 16 kDa'lık bir moleküler kütleyle sahip ve tek zincirli bir hormondur (Ursula ve ark 2004). Tokluk hissi oluşturmaktaki rolü sebebiyle, Yunanca ince anlamına gelen “leptos” kelimesinden köken alarak leptin olarak adlandırılmıştır. Leptin adipositler tarafından üretilir, ancak böbrekler, mide fundusu, iskelet kası, karaciğer, beyin, akciğer ve plasenta gibi başka birçok dokuda da üretildiği gösterilmiştir.

Doyma hissi ortadan kalkmış; aşırı şekilde beslenen ve obez olan farelerde 6. kromozomda bir gen defekti olduğunun keşfedilmesiyle bu gen ob (obese) geni, bu defekt aracılığıyla obez olan fareler de ob/ob fareler olarak adlandırılmıştır. Diğer taraftan leptin reseptörünü kodlayan gen defekti dolayısıyla yeterli leptin seviyeleri taşıdıkları halde leptinin etkilerine direnç geliştiren farelere de db/db fareler denmektedir. Ob/ob ve db/db fareler ile yapılan bilimsel çalışmalar, ob/ob farelerde yetersiz ve db/db farelerde etkisiz olan olası bir iştah etkeni varlığını akla getirmiştir. Leptinin keşfiyle, adipoz doku ile hipotalamusun açlık ve tokluk mekanizmasını düzenleyen (lateral, ventromedial, paraventriküler, dorsomedial ve arkuat alanlardaki) nöronları arasındaki geri bildirim sisteminde kilit bir rol oynadığı düşünülen bu hormonla ilgili bilimsel çalışmalar hız kesmeden sürdürülmektedir. Dolaşımdaki leptin, kan beyin bariyerini ve serebrospinal sıvıyı kolaylaştırılmış difüzyonla geçerek merkezi sinir sisteminde özellikle hipotalamustaki arkuat çekirdeklere etkileriyle besin alımını baskılayarak, enerji harcanmasını artırır. Besin alımının leptin ilişkili hipotalamik düzenlemesinde; melanosit konsantrasyon edici hormon (MCH), nöropeptid Y (NPY), aguti ilişkili protein (AgRP), pro-opiomelanocortin (POMC), kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART), steroidojenik faktör (SF-1), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF) gibi birçok faktör vardır. Leptin; beslenme davranışı, iştah ve enerji harcanması kontrol eden, enerji homeostazisi ve enerji depolarını düzenleyen anahtar bir hormon olarak bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla, leptinin iştah ve enerji harcanması üzerindeki rolüne ek olarak; glikoz metabolizması, insülin-glukoz akseni, periferik glikoz ve insülin duyarlılığının kontrolünde de kritik roller oynadığı öne sürülmektedir (Amitani ve ark 2013). Merkezi sinir sistemi üzerindeki rolleriyle birlikte, leptinin birçok periferik doku üzerindeki doğrudan etkileri, leptinin

fonksiyonlarıyla ilgili başlangıçtaki varsayımlardan çok daha karmaşık bir leptin ekseni varlığının olduğunu işaret etmektedir. (Ursula ve ark 2004).

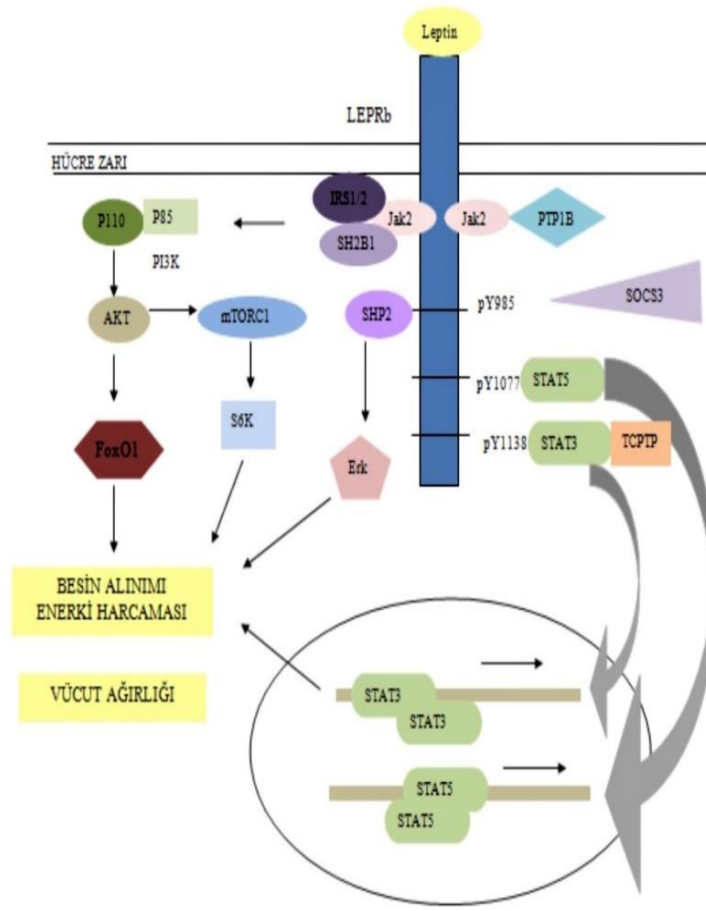
İnsanlarda leptin, 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır ve bu gende mutasyon kaynaklı bir leptin yapımı eksikliği olan ya da hipotalamustaki leptin reseptörlerinde hasar tespit edilmiş insanlarda da ob/ob ve db/db farelerle benzer şekilde obezite ve hiperfaji saptanmıştır. Ancak obez insanların büyük çoğunluğunda leptin yapımında bir eksiklik saptanmamış; aksine artan yağ doku kitlesiyle orantılı şekilde yüksek leptin konsantrasyonları gözlemlenmiştir ve obezlere yapılan leptin enjeksiyon tedavileri çok kısıtlı etkiler gösterirler. Bu sonuçlar da güncel çalışmalarla desteklenen ve obez bireylerde leptin reseptörlerinde ya da leptinle aktifleşen sinyalizasyonlarda bir bozukluk sonucu oluşan leptin direnci varlığını ortaya koymuştur (Olga ve ark 2019). Bu nedenle obez kişilerde tespit edilen artan leptin seviyeleri, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak görülmektedir.

Leptin antiobesite etkilerini hipotalamusta özellikle arkuat çekirdeklerdeki leptin reseptörleri (LEP-R) yoluyla gösterir. Leptin reseptörlerinin (OB-R) 6 tane izoformu vardır: (OB-R) OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc, OB-Rd, OB-Re ve OB-Rf). Lep-R'nin kısa formu OB-Ra, böbrek, akciğer, pleksus koroideus ve beyin kapillerlerinde yoğun şekilde eksprese edilir ve kan beyin bariyerinden leptini taşır, Ob-Re, transmembran leptin reseptörünün çözünür şeklidir. (Elmqvist ve ark, 1998). OB-R'nin uzun formu OB-Rb, sınıf 1 sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir ve hücre içi sinyallerin iletilmesinde rol oynadığı kabul edilir. OB-Rb sinyali, vücut yağ depolarının durumuyla ilgili merkezi sinir sistemini bilgilendiren afferent sinyaldir ve dolayısıyla OB-Rb özellikle hipotalamusun beslenmeyle ilişkili olan merkezleri; PMV, ARH, DMH, VMH, MEPO'da (medial preoptik çekirdek) yüksek oranda ifade edilir, aynı zamanda böbrek, akciğer, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler ve yağ dokusunda da daha az miktarlarda saptanmıştır.

OB-Rb (uzun form) aracılı leptin sinyali, JAK2/STAT3, JAK2/STAT5, PI3K/IRS/AKT ve SHP2/ERK (JAK: janus kinaz proteinleri, STAT: signal transducers and activators of transkription, PI3K: fosfoinosidid-3 kinaz, IRS: insülin reseptör substratı, AKT: protein kinaz B, SHP2: protein tirozin fosfataz, ERK: Ekstrasellüler sinyalle düzenlenen kinaz) yollarını aktive ederek hücre içine bağlanır. Bu yollar,

farelerde tespit edilen ve leptinin fizyolojik fonksiyonlarına aracılık ettikleri bilinen 3 tane OB-Rb sitoplazmik tirozin rezidüsü; Tyr985, Tyr1077 ve Tyr1138'in fosforillenmeleri ile aktive edilir. OB-Rb'nin Tyr1138 rezidüsünün fosforillenmesinin, JAK2-STAT3 yolunu aktive ederek enerji dengesi ve vücut ağırlığının kontrolünde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Bates ve ark 2013). Fosfo-Tyr1138'ye bağlandıktan sonra JAK2 tarafından fosforillenerek aktive olan STAT3'ün hücre içine translokasyonu, hipotalamusta POMC nöronlarını uyarırken, NPY nöronlarını inhibe eder. OB-Rb Tyr985'ten çıkan sinyallerin ise hepatik insülin duyarlılığını kontrol ettiği, Rb-Tyr985 sinyalinin, insülinin hepatik glikoz üretimini suprese etme etkisi ile ilişkili olarak tüm vücutta insülin sensitivitesini arttırdığı ileri sürülmektedir (Zachariah ve ark 2011). STAT3, karaciğerdeki glukoneojenik genlerin ekspresyonunu baskılayarak glukoz homeostazisini düzenler. Plazma insülini, STAT3'ün karaciğerde tirozin fosforilasyonunu stimüle eder. Plazma insülini etkisi ile indüklenen hepatik interlökin 6 (IL-6), STAT3'ün karaciğerdeki tirozin fosforilasyonunu stimüle etmesine katkı sağlar ve karaciğerdeki glukoneojenik genlerin STAT3 aracılı ekspresyonu baskılanarak glukoz homeostazisi düzenlenir. STAT3 ve IL-6 defektli farelere intraserebral ventriküler insülin infüzyonu yapıldığında, beklenen glukoneojenik gen ekspresyonu ve hepatik glikoz üretimi baskılanması gerçekleşmez ve bu sonuçlar karaciğerdeki IL-6-STAT3 sinyalinin, beyindeki hepatik glukoz üretimini baskılayan insülin etkisine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Glikoz-insülin-leptin aksınının diğer önemli yolağı fosfoinosidid-3 kinaz (PI3K)'dır. Leptin JAK2 aracılığıyla, insülin reseptör substratları IRS-1 ve IRS-2'nin fosforilasyonunu stimüle eder sonra IRS, PI3K'yı aktive eder ve bu da fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat (PIP3) üretimine yol açar. PIP3 oluşumu daha sonra Akt'yi (protein kinaz B) aktive eder. Akt de transkripsiyon faktörü FoxO (Forkhead box O)'nun (FoxO-1'in) POMC ekspresyonunu inhibe etmesini ve NPY ile AgRP ekspresyonunu uyarmasını önler. Böylelikle PI3K yolağı Akt aracılığıyla FoxO'yu inhibe ederek leptinin etkilerini artırır (Wauman ve ark 2011). Beslenme sırasında hipotalamusta FoxO-1'in neden olduğu AgRP ekspresyonu azalır ve böylelikle beslenme kesilir. Akt kodlayan genlerdeki mutasyonlar ise ağır insülin direnci ve diabetes mellitus ile sonuçlanır. Diğer taraftan güncel çalışmalarla, sitokin sinyallerinin baskılayıcısı ve leptin sinyallerinin negatif düzenleyicisi olarak bilinen SOCS3 (sitokin baskılayıcısı 3) proteinlerinin, farelerinin ve insanların pankreatik INS-1 (insülin sekrete eden beta hücre hattı) beta hücrelerindeki (in vivo ve in vitro) leptinle indüklenen JAK-STAT mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği

gösterilmiştir (Laubner ve ark 2005). Böylelikle leptinle indüklenen SOCS3, INS-1 hücrelerinde STAT3 / 5b ekspresyonuna bağlı sıçan insulin gen prömotor aktivitesini inhibe eder. SOCS moleküllerinin, CNS'de ve obezite sırasında endokrin pankreas beta hücrelerinde gözlenen leptin direncinin gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (Seufert, 2004). Sonuç olarak, SOCS3'ün, pankreatik beta hücrelerinde leptinin uyardığı JAK-STAT3 / 5b sinyalleşmesi yoluyla indüklenen insulin gen ekspresyonunun transkripsiyonel bir inhibitörü olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca Tyr 985, SOCS3'ün LepRb'nin inhibisyonunu sağlayan feedback mekanizmasında önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (Bjorbaek ve ark., 2000). Leptin sinyalleşmesinde rol oynayan beş ana fosfataz vardır: SHP2 (protein tirozin fosfataz 2), PTEN (fosfataz ve tensin homoloğu), PTP1B (protein tirozin fosfataz 1B) ve yakın zamanda ortaya çıkan TCPTP (T hücre protein kinaz fosfatazi) ve RPTP epsilon (reseptör protein tirozin fosfataz) (Modulation of leptin resistance by protein tyrosine phosphatases St-Pierre) ERK kinazına bağlanarak leptin sinyalleşmesini stimüle eden SHP2 dışında, diğer dört fosfataz, leptin sinyalleşmesini inhibe ederek çalışır (St-Pierre ve Tremblay, 2012). LEPRb'nin Tyr 985 rezidüsünün fosforillenmesiyle aktive olan SHP2, ERK sinyal yolağının aktive olmasını sağlar. SHP2 gen defekti olan farelerde obezitenin saptanması, SHP2 yolağının leptinin obeziteye karşı olan işlevinde önemli bir fonksiyona sahip olduğunu ortaya koymaktadır (He ve ark., 2012). PTEN, insülin-leptin sinyalleşmesinde önemli bir rol oynar, çünkü PI3K yolağının negatif regülatörüdür (St-Pierre ve Tremblay, 2012). PTEN'in defekti insülin-PI3K sinyalizasyonunu arttırarak β -hücre hücrelerinin boyutu ve fonksiyonu arttırır ve bununla bağlantılı olarak tip 2 diyabetli hastalarda PTEN ekspresyonunun düşük olduğu saptanmıştır (Wang ve ark 2017) (Şekil 2.6.1).



Şekil 2.6.1 Leptin sinyali yolu (Zhou ve Rui, 2014)

Özetle insanlarda ve rodentlerde, yağ dokusu, beyin, karaciğer, pankreas, böbrekler ve kalp gibi birçok organa yayılmış şekilde leptin reseptör izoformları (OB-R) bulunur ve leptin uzun form reseptörü OB-Rb'yi aktive ederek glikoz homeostazisi, hepatik insülin sensitivitesi ve besin alımı- enerji harcanması dengesini düzenler. Merkezi leptin uygulaması, glikoz devir hızını ve iskelet kası adipoz doku kalp gibi periferik dokuların glikoz alımını sempatik sinir sistemi aracılığıyla artırır. Leptin ve insülin sinyali STAT3 ve FoxO1 aracılığıyla ARC'deki oreksijenik ve anoreksijenik nöropeptidlerin ekspresyonlarını kontrol ederek besin alımını düzenler. Leptin hormonal ve hipotalamik beslenme sinyallerini alan hücre içi bir besin alımı sensörü ve düzenleyicisi olan AMPK (AMP aktive edilmiş kinaz)'yi inhibe ederek besin alımını azaltır (Stark et al 2013). Pankreatik beta hücrelerindeki leptin reseptörleri insülin biyosentezi ve salınımını inhibe eder, insülin ise yağ dokusundan leptin salınımını artırır ve bu hormonal negatif feedback insülin- leptin ilişkisinde önemli bir adipo-insüler akıştır.

Leptin salınımının, glikoz metabolizması ve insülin salınımıyla yakın ilişkisini korrele seyreden plazma leptin ve insülin seviyeleri, doğrular niteliktedir; leptinin postprandiyal olarak insülin etkisiyle yükseldiği öne sürülmektedir ancak insülinin leptin üzerindeki postprandiyal etkileriyle ilgili tartışmalı sonuçlar vardır. İnsanlarda yapılan bir çalışmada leptinin insülin seviyelerindeki postprandiyal artışla ilişkili olarak beslenmeyi izleyen 2-3 saat içinde yükseldiği gösterilmiştir (Saad ve ark 1998). Benzer şekilde farelerde yapılan bir çalışmada insülin infüzyonu sonrası 2 saat sonunda anlamlı leptin artışı saptanmıştır. Diğer taraftan insanlarda euglisemik-hiperinsülinemik klemplerle yapılan bir çalışmayla, insüline yanıt olarak plazma leptin seviyelerinin 120 veya 200 dakikaya kadar değişmediği ancak 4 saat sonra arttığı saptanmıştır (Boden ve ark 1997). Benzer şekilde sıçanlarda yapılan bir çalışmada insülin infüzyonu sonrası leptin salınımı 2 saat sonra arttırmaya başlasa da anlamlı bir artışın 4 saat sonra ortaya çıktığı öne sürülmüştür. Leptin üretiminin, beslenmeye yanıt olarak insülindeki artışlardan sonra gerçekleştiği ve leptin konsantrasyonlarındaki bir azalmanın açlık sırasında insülindeki azalmaları takip ettiği gösterilmiştir. Plazma leptin seviyelerinin açlık, ve kalori kısıtlaması durumlarında azaldığı bilinmektedir. Leptin salınımının sirkedyen bir ritmi vardır; gece 02.00-05.00 arası pik yaparken (bu saatlerde ölçülen leptin konsantrasyonları sabah veya öğleden sonra ölçülen konsantrasyonlardan % 30-100 daha yüksektir), öğleden sonra en düşük değerlere indiği ileri sürülmektedir (Ahima ve ark 1996). Ancak besin alınımıyla beraber bu ritmin kaydığı ve değiştiği gösterilmiştir. Sıçanlarla yapılan çalışmalarda sıçanlar, insanların aksine gece aktif oldukları ve özellikle gece beslendikleri için gündüz; yani sıçanların uyku periyoduna karşılık gelen saatlerde beslendiklerinde leptin seviyelerinin yükseldiği, leptin salınım saatlerinin kaydığı ve gece leptin salgısının önlediği gösterilmiştir (Bodosi 2004). Ayrıca uyanıklık periyodunda beslenen sıçanlarda lipid sentezinin de arttığı saptanmıştır. Plazma leptin düzeyleri, vücut kitle indeksi (VKİ) ve toplam vücut yağ miktarı ile anlamlı şekilde koreledir ve toplam yağ kütesinin, dolaşımdaki leptinin en güçlü belirleyicisi olduğu ileri sürülmektedir.

Obezite patogenezinin en önemli özelliklerinden biri de insülin ve leptin yüksekliğidir. VKİ (vücut kitle indeksi; normalin altında ağırlık < 18.50, normal ağırlık: 18.5-24.9, fazla kilo: 25-29.9, obezite: 30-34.9, yüksek obezite: 35-39.9 ve morbid obezite>40) dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarının en iyi göstergesidir. Obez insanların büyük çoğunluğunda leptin yapımında bir eksiklik saptanmamış; aksine artan yağ doku kitlesiyle orantılı şekilde yüksek leptin konsantrasyonları gözlemlenmiştir ve obezlere

yapılan leptin enjeksiyon tedavileri çok kısıtlı etkiler gösterirler. Bu sonuçlar da güncel çalışmalarla desteklenen ve obez bireylerde leptin reseptörlerinde ya da leptinle aktifleşen sinyalizasyonlarda bir bozukluk sonucu oluşan leptin direnci varlığını ortaya koymuştur. Bu nedenle obez kişilerde tespit edilen artan leptin seviyeleri, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak görülmektedir. Serum leptindeki belirgin değişikliklerin aksine, beyin omurilik sıvısındaki leptin obez bireylerde sadece ılımlı bir şekilde artmıştır ve beyin omurilik sıvısındaki leptin seviyelerinin serumdaki leptin seviyelerine oranı artan VKI ile logaritmik olarak azalmıştır; bu durum obez bireylerde kan beyin bariyerinden leptin transportunun bozulduğunu göstermektedir (Kurrimbux ve ark 2004).

2.7. 'Ketojenik' ve 'yüksek proteinli ketojenik' diyetler

Ketojenik diyetler, yaklaşık yüz yıla yakın zamandır epilepsi tedavisi için kullanılmaktayken, son yirmi yılda obezite, diyabet ve performans geliştirme alanlarında da bu diyetlerin kullanımları klinik olarak gittikçe artan bir popülerlik kazanmaktadır. (Muzykewicz ve ark 2009).

Ketojenik diyetlerle ilgili güncel çalışmalar, ketojenik diyetlerin epilepsi nöbet yönetimi, Parkinson hastalığı, multiple skleroz gibi nörolojik hastalıkların tedavilerinin yanında; Tip II Diyabet ve obezitedeki semptom yönetiminde de etkili bir rol oynayabileceğini göstermektedir (McDonald ve ark 2019).

Ketojenik diyet, açlık durumunu taklit etmek amacıyla; kalori kaynağının karbonhidratlar yerine ağırlıklı olarak yağlardan sağlanarak; yağ metabolizmasıyla keton cisimciği üretiminin indüklendiği, düşük karbonhidratlı ve yüksek yağlı bir beslenme formudur (McNally ve ark 2012). Klasik ketojenik diyet genel olarak 4:1(gram olarak) yağ, protein ve karbonhidrat oranlarından oluşur. Ketojenik oran (KO), diyet içeriğindeki yağın, protein ve karbonhidrat toplamına oranı olarak hesaplanmaktadır (Kossof ve ark 2008). Bu hesaplama sonucunda klasik ketojenik diyetle enerjinin %90'ı yağlardan, %7'si proteinden ve %3'ü karbonhidratlardan sağlanır. Ketojenik oran yükseldikçe ketozis de o kadar artmaktadır. Ancak ketojenik diyetlerin katı (yüksek yağ) oranlarının (4:1) kusma, iştahsızlık, kabızlık, ishal, reflü, baş ağrısı, uykusuzluk gibi geçici yan etkilerin yanında; böbrek taşı oluşumu, (alınan protein oranının azalmasına bağlı olduğu düşünülen) düşük kemik mineral yoğunluğu ve kemik formasyonu (Bergqvist 2008) ve çocuklarda boy uzamasının yavaşlaması (Vining ve ark 2002) gibi yan etkileri olabileceği

düşünülmektedir. Dolayısıyla bu durumların önüne geçmek, diyetle uyum ve adaptasyonu, diyetin konfor ve uygulanabilirliğini arttırmak amacıyla son 20 yıldır kolaylaştırılmış ve modifiye edilmiş çeşitli ketojenik diyet formları ortaya çıkmış ve 3:1, 2:1 gibi ketojenik oranlar da kullanılmıştır. Bu diyetlerin en popüler örneği olan modifiye edilmiş Atkins diyeti (MAD) tipik olarak 12-20 g / gün karbonhidrat limitinden oluşur; bu da 1-2: 1 yağ, protein ve karbonhidrat oranına eşittir (Şekil 2.8.1).

2.8. Glisemik İndeks

Glisemik indeks (GI), karbonhidratların kan glikozunu yükseltebilirlik oranının fizyolojik bir ölçüsüdür. Glisemik indeks 50 gram karbonhidrat içeren test yiyeceğinin 2 saat içerisinde oluşturduğu kan glukozunu artış alanının, aynı miktarda karbonhidrat içeren referans yiyeceklerin oluşturduğu kan artış alanıyla kıyaslanmasıyla elde edilir (Jenkins ve ark 1981.) Özetle karbonhidratların yenildikten sonra oluşturdukları glukoz yanıtlarının standart olarak alınan besinin gösterdiği yanıtla göre yüzde değeridir.

Besinin kan şekerini referans besine göre yükseltebilirliği (Glisemik İndeksi)

Düşük 0 – 55 Orta 56 – 69 Yüksek > 70 olarak değerlendirilir.

Düşük glisemik indeks tedavisi (LGIT), günde 40-60 g karbonhidrat, (glisemik indeksleri 50'den az olan) enerji ihtiyacının yaklaşık % 60'ının yağ, % 20 ila 30'unun proteinlerden karşılanacağı bir beslenme içeriğini kapsar (Kossoff ve ark 2003) (Şekil 2.8.1).



Daireler, her bir makro besleyiciden toplam 'enerji' alımının oranını göstermektedir. MUFA = mono-doymamış yağ asitleri

Şekil 2.8.1 Atkins diyeti, diğer popüler diyetler ve Amerikan Kalp Vakfı tarafından önerilen diyet içeriği karşılaştırması ve (Astrup ve ark 2004).

Zone Diyeti

Zone Diyeti, özellikle tahıl ve nişasta alımının korunmasını öneren %40 karbonhidrat, %30 protein ve %30 yağ içeren bir beslenme şekli olarak tanımlanmaktadır. Diyetin protein/karbonhidrat oranı (0.75) her 4 g karbonhidrat için 3 g proteindir. Bu oran, geleneksel diyetlerle önerilen oranın (0.25) yaklaşık üç katıdır.

Zone Diyeti'nin prosedürüne göre, diyetin öğünlerinin metabolik etkilerinin gerçekleşmesi için 0.75 protein/karbonhidrat oranına uygun olması gerekir. Zone diyeti, temel olarak aktivite seviyesine bağlı olarak yağsız kütle başına 1.1-2.2 g / kg protein alımını önerir. Yağ alımı, toplam enerjinin geri kalan %30'unu oluşturur. İstenilen miktarda vücut yağı kaybı sağlandığında, diyetin protein/karbonhidrat oranı artırılabilir. Bu şekilde, bu diyetin kilo kaybı sonrası yaşam tarzı haline getirilmesi amaçlanır (Cheuvront 1999).

Dukan Diyeti

Dukan Diyeti'nin ilk evresi atak evresidir. Bu evrede kısa sürede çok hızlı ağırlık kaybı amaçlanır, yağsız ve yüksek proteinli besinler tüketilir ve yulaf kepeği eklenebilir. Eğer hedeflenen kilo kaybı 5 kilodan az ise 1 gün, 5 kilo ise 3 gün, 5-10 kilo arasında ise 5 gün, 10-20 kg arasında ise 10 gün boyunca atak evresinde kalınır. Hızlı bir şekilde ödem atılımı sağlanır ve 2. evreye hazırlanılır.

İkinci evre seyir evresidir. Bu evrede asıl ağırlık kaybı sağlanır. Bu evrede saf protein seçeneklerine sebzeler eklenir. İlk 5 gün saf proteinler tüketilir, ardından 5 gün boyunca saf proteinlere sebzeler de eklenir ve bu aşamada sınırsız sebze tüketilebilir.

Üçüncü evre güçlendirme evresidir. Bu evrede her gün protein ve sebze yenilebilir. Ayrıca az miktarda meyve, 2 ince dilim tam buğday ekmeği yenilebilir. Bu evrede haftada 1- 2 gün karbonhidrat tüketimi serbesttir

Dördüncü evre ise istikrar evresidir. Haftada bir gün yalnızca saf proteinle beslenilmektedir. Diğer günlerde ise yağlı besinler dışında istenilen besinler tüketilebilmektedir (Batrakova 2017).

2.9.Aralıklı Beslenme (Intermittent Fasting/Fasıllı Açlık)

Aralıklı açlığın, ard arda gelen yeme ve açlık döngülerinden oluşan birçok farklı çeşidi vardır. Bunlardan;

Alternatif dönüşümlü açlık (Alternate Day Fasting: AFD), haftanın diğer günleri (5 gün) istenilen miktar ve şekilde, seçilen 2 gün ise günlük enerji ihtiyacının %25'inin alımına izin veren ve kadınlar için 500, erkekler için 600 kaloriyi geçmeyecek şekilde beslenen bir açlık süreci içeren bir beslenme şeklidir. (Heilbonn ve ark 2005).

Zamanla kısıtlı beslenme (TRF) 3-4, 7-8 ya da 10-12 saatlik besin tüketimi periyotlarının ardından açlığın geldiği bir beslenme çeşididir.

Ramazan Orucu, şafak vakti ve gün batımı arasında bir şey yiyip içmeyerek uygulanır. Günlük şafaktan hemen önce sonlandırılan ve hava karardıktan sonra yenen 2 öğünden oluşur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada ağırlıkları 170-210 g arasında değişen, 32 adet, erkek, Sprague Dawley albino sıçan kullanıldı. Çalışma için, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih:28.02 .2019, Sayı: 2014/172). Deneyimiz, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılmıştır.

3.2. Deney Grupları

Çalışmada kullanılan deney hayvanları 4 gruba ayrıldı ve her grupta 8 adet deney hayvanı kullanıldı. Deney hayvanları, sıcaklığı 22- 24 °C ve nem miktarı %50-55 olan, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık (07.00 - 19.00 saatleri arasında aydınlık) aydınlatma düzeninin olduğu odalarda barındırıldı.

Grup 1 (Kontrol Grubu): Standart pelet yemle, serbest (ad libitum) olarak beslendi.

Grup 2: Standart pelet yemle aralıklı olarak(günde 2 kere sabah 07.00 ve akşam 17.00'de) beslendi.

Grup 3: Yüksek yağlı, yüksek proteinli ve düşük karbonhidratlı özel yemle serbest olarak beslendi (Rodentlerin yüksek yağlı besinleri standart yemlere göre çok daha yüksek oranda tükettikleri ve hatta ad libitum olarak ulaşabildiklerinde normalde beslenme davranışı göstermedikleri uyku periyotlarında bile yüksek miktarda yağlı besinler tükettikleri gösterilmiştir (hedonik sebeplerle). Bu nedenle yüksek yağlı ve yüksek proteinli yemle beslenme prosedürü, izokalorik beslenme dengesinin kontrolünü sağlayabilmek için, literatürde daha önce de yapıldığı ve önerildiği gibi 6 öğün olarak belirlendi. (Julia ve ark 2018, Fuse ve ark 2012).

Grup 4: Yüksek yağlı, yüksek proteinli ve düşük karbonhidratlı özel yemle, aralıklı olarak (günde 2 kere sabah 07.00 ve akşam 17.00'de) beslendi.

3.3. Yüksek Proteinli Ketojenik Diyet ve Standart Diyetle Beslenme

Yüksek proteinli ketojenik diyetle beslenen gruplara; yüksek yağ, yüksek protein ve düşük karbonhidrat oranları ihtiva eden; (enerjinin %60'ı yağlardan, %30'u proteinlerden ve %10'u karbonhidratlardan sağlanacak şekilde üretilmiş) 5240 kcal/kg'lik özel bir yem verildi.

Standart diyetle beslenen gruplara ise pelet halindeki standart sıçan yemi (enerjinin %20'si proteinlerden, %10'u yağlardan, %70'i karbonhidratlardan sağlanan) 2600 kcal/kg'lik verildi.

Deney hayvanlarının diyet içerikleri izokalorik olarak düzenlendi. Hayvanların beslenme düzenlerini belirleyebilmek için öncelikle ilk gün standart beslenen gruplara standart pelet yem, özel yemle beslenen gruplara da yüksek yağlı ve yüksek proteinli özel yem ad libitum olarak verildi ve tüketilen yem miktarı tartılarak belirlendi. Hayvanlar pelet yemden günde yaklaşık 20 gr, yağlı yemden de yaklaşık 15 gr kadar tükettiler. İzokalorik beslenmenin sağlanması için diyetlerin kalori içerikleri hayvanların günlük kalori ihtiyaçları baz alınarak ortalama ağırlıklarına göre hesaplandı. 180-200 gr bir sıçanın günlük kalori ihtiyacı yaklaşık olarak 70 kcal/kg'ye karşılık gelmektedir (Mc Craken 1975). Bu yüzden standart yemle beslenen hayvanlara 2600 kcal/kg içeren standart yemden günde 20 gr (her bir hayvana) ve 5240 kcal/kg içeren özel yemden günde 10 gr verildi. Böylelikle bütün gruplar izokalorik olarak beslendi. Ayrıca izokalorik beslenmenin kontrolünün sağlanabilmesi için bütün hayvanlar ayrı ayrı kafeslerde tutuldu. Yüksek yağlı ve yüksek proteinli özel yem, olabildiğince doğal içeriklerden hazırlandı (diyet içeriğinde trans yağ kullanımından kaçınıldı; hayvan iç yağı kullanıldı). Deney hayvanlarının deney süresince suya serbest (ad libitum) olarak ulaşabilmeleri sağlandı.

3.4. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması ve Biyokimyasal Ölçümler

Deney prosedürümüzün uygulandığı 6 haftanın sonunda, deney hayvanları tartılıp vücut ağırlıkları belirlendi, boyları ölçüldü ve 12 saat açlık ardından tüm deney hayvanlarının kuyruk veninden alınan kan örneklerinden, Accu-Chek Performa Nano şeker ölçüm cihazı ile açlık kan glikozları ölçüldü. Daha sonra deney hayvanlarına 10mg/kg ksilazin ve 40 mg/kg ketamin karışımı ile anestezi uygulandı. Anestezik madde hayvanlara intraperitoneal olarak verildi. Deney hayvanların cerrahi anestezi seviyesine ulaşmış olup olmadıkları pupilla refleksi ve geri çekme refleksi ile kontrol edildi ve kalplerinden 5 ml kan STR (Serum ayırıcı tüplere) alındı. Alınan kan örnekleri 1000xg 6 °C'de 15 dakika sentrifüj edildi. Serum ayrılıp +4C de saklandı. Kan alınan her hayvan işlemin hemen sonrasında servikal dislokasyonla sakrifiye edildi. Deney hayvanlarının viseral, mesenterik ve retroperitoneal yağ dokuları çıkartılarak her bir hayvandan çıkarılan

yağ doku ağırlığı total olarak tartıldı. Saklanan kan örneklerinde, spesifik sıçan sandviç ELISA kitleriyle serum insülin, leptin, HDL, LDL ve trigliserid ölçümleri yapıldı.

Serum İnsülin Ölçümü Prensibi: Serum insülin düzeylerinin belirlenmesinde sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kit (Shangai Korain Biotech Co. Ltd China, cat.no:E0707Ra) kullanıldı. Plakadaki kuyucuklar, sıçan INS (kantitatif sıçan insülin tespiti) antikoruyla kaplanmış haldeydi. Örnekteki mevcut INS, kuyucukları kaplayan antikorlarına bağlandı. Sonra biotin ile konjuge edilmiş sıçan INS antikoruna eklendi ve örnekteki INS'ye bağlandı. Sonra Streptavidin-HRP eklendi ve biotinle konjuge edilmiş INS antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkandı. Daha sonra substrat çözeltisi ilave edildi ve Rat INS miktarı ile orantılı olarak renk gelişti. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı ve absorbans, 450 nm'de ölçüldü.

Serum Leptin Ölçümü Prensibi: Serum leptin düzeylerinin belirlenmesinde sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kit (Shangai Korain Biotech Co. Ltd China, cat.no: EO561Ra) kullanıldı. Plakadaki kuyucuklar, sıçan leptin antikoruyla kaplanmış haldeydi. Biotin ile konjuge edilmiş sıçan leptin antikoruna kuyucuklara eklendi ve örnekteki leptin antikoruna bağlandı. Sonra Streptavidin-HRP kuyucuklara eklendi ve biotin ile konjuge edilmiş leptin antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkandı. Daha sonra substrat çözeltisi ilave edildi ve sıçan leptin miktarı ile orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı ve absorbans 450 nm'de ölçüldü.

Serum HDL Ölçümü Prensibi: Serum HDL düzeylerinin belirlenmesinde sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kit (Shangai Korain Biotech Co. Ltd China, cat.no:E0254Ra) kullanıldı. Plakadaki kuyucuklar, sıçan HDL antikoruyla kaplanmış haldeydi. Örnekteki HDL kuyucuklara eklendi ve kuyucuklarda önceden bulunan antikorlara bağlandı. Daha sonra, biotin ile konjuge edilmiş sıçan HDL antikoruna ilave edildi ve HDL'ye bağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP eklendi ve biotinle konjuge edilmiş HDL antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkandı. Daha sonra substrat çözeltisi ilave edildi ve sıçan HDL miktarı ile orantılı olarak renk gelişti. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı ve absorbans, 450 nm'de ölçüldü.

Serum LDL Ölçümü Prensibi: Serum LDL düzeylerinin belirlenmesinde sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kit (Shangai Korain Biotech Co. Ltd China, cat.no:EA0021Ra) kullanıldı. Monoklonal antikorla önceden kaplanmış olan kuyucuklara LDL örnekleri eklendi. Daha sonra kuyucuklara biotinle konjuge edilmiş hedef antijen eklendi. Örneklerdeki antijenler, yakalama antikoruna bağlanmak ve inkübe etmek için biotinle konjuge edilmiş antijen ile yarıştı. Bağlı olmayan antijen yıkandı. Daha sonra avidin-HRP eklendi ve ardından inkübe edildi. Bağlı olmayan avidin-HRP tekrar yıkandı. TMB substrat eklendi ve renk gelişti. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek durduruldu ve renk 450 nm'de ölçülebilen sarıya dönüştü. Geliştirilen rengin yoğunluğu, numunedeki LDL konsantrasyonuyla ters orantılıdır.

Serum Triglicerid Ölçme Prensibi: Serum triglicerid düzeylerinin belirlenmesinde sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kit (Shangai Korain Biotech Co. Ltd China, cat.no:E0249Ra) kullanıldı. Plakadaki kuyucuklar, sıçan TG (triglicerid) antikoruyla kaplanmış haldeydi. Örnekteki TG kuyucuklara eklendi ve kuyucuklarda önceden bulunan antikorlara bağlandı. Daha sonra, biotinle konjuge edilmiş sıçan TG antikoruna ilave edildi ve örnekteki TG'ye bağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP eklendi ve biotinle konjuge edilmiş TG antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra bağlı olmayan Streptavidin-HRP yıkandı. Daha sonra substrat çözeltisi ilave edildi ve sıçan TG miktarı ile orantılı olarak renk gelişti. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı ve absorbans, 450 nm'de ölçüldü.

3.5.İstatistiksel Analiz:

Çalışmamızda elde edilen bulguların değerlendirilmesinde istatistiksel analizler için SPSS ver.20 istatistiksel analiz programı kullanıldı. Deney gruplarının arasındaki değişimlerin anlamlılıkları Oneway Anova testini takiben post hoc Tukey HSD, kontrol grubuna (Serbest standart diyet) göre değişimlerin anlamlılıkları ise Dunnett t testi kullanılarak analiz edildi. Analiz sonucunda $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Serbest-Standart Diyet, Aralıklı-Standart Diyet, Serbest-Yüksek Proteinli Ketojenik Diyet ve Aralıklı-Yüksek Proteinli Ketojenik Diyetin Etkileri

Deney prosedürümüzün uygulandığı 6 hafta süresince; Kontrol grubundaki (Grup 1) deney hayvanları Standart diyetle serbest olarak (standart pelet yemle ad libitum olarak), Grup 2'deki deney hayvanları Standart diyetle aralıklı olarak (iki öğün; sabah 7.00'da ve akşam 17.00'de), Grup 3'teki deney hayvanları Yüksek Proteinli Ketojenik diyetle serbest olarak ve Grup 4'teki deney hayvanları Yüksek Proteinli Ketojenik diyetle aralıklı olarak (iki öğün; sabah 7.00'da ve akşam 17.00'de) beslendi ve 6 hafta sonunda deney hayvanlarımızdan elde ettiğimiz vücut ağırlığı, boy uzunluğu, yağ dokusu ağırlığı (viseral, retroperitoneal, mesenterik), leptin, insülin, HDL, LDL ve trigliserid değerleri incelendi.

4.1.1. Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri

6 haftalık deney süreci sonunda, tüm deney gruplarımızı oluşturan sıçanlarda, genç erişkin olmaları nedeniyle gelişim ve büyüme süreçleri devam ettiği için kilo artışı görülmüş ancak deney sonunda, uygulanan diyet çeşidine göre sıçanların vücut ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermiştir.

Kontrol grubundaki (Grup 1) deney hayvanlarının vücut ağırlıkları Grup 2'deki deney hayvanlarının vücut ağırlıklarıyla karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki hayvanların ağırlıklarının ($306,25 \pm 4,78$ gr) Grup 2'deki hayvanların ağırlıklarından ($287,88 \pm 4,79$ gr) istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla ($p < 0,01$) olduğu gözlemlenmiştir. Benzer şekilde Grup 3'teki deney hayvanlarının vücut ağırlıklarının ($271,75 \pm 1,69$ gr), Grup 4'teki deney hayvanlarının vücut ağırlıklarından ($245,38 \pm 2,35$ gr) istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla ($p < 0,001$) olduğu gözlemlenmiştir. Grup 3'teki deney hayvanlarının vücut ağırlıklarının ($271,75 \pm 1,69$ gr), kontrol grubu ($306,25 \pm 4,78$ gr; $p < 0,001$) ve Grup 2'deki hayvanların vücut ağırlıklarından ($287,88 \pm 4,79$ gr; $p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük, Grup 4'teki deney hayvanlarının vücut ağırlıklarının ($245,38 \pm 2,35$ gr) ise diğer tüm gruplardaki deney hayvanlarının vücut ağırlıklarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük ($p < 0,001$) olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.1.1, Şekil 4.1.1).

Tablo 4.1.1.1 Vücut Ağırlığı Değerleri (gr)

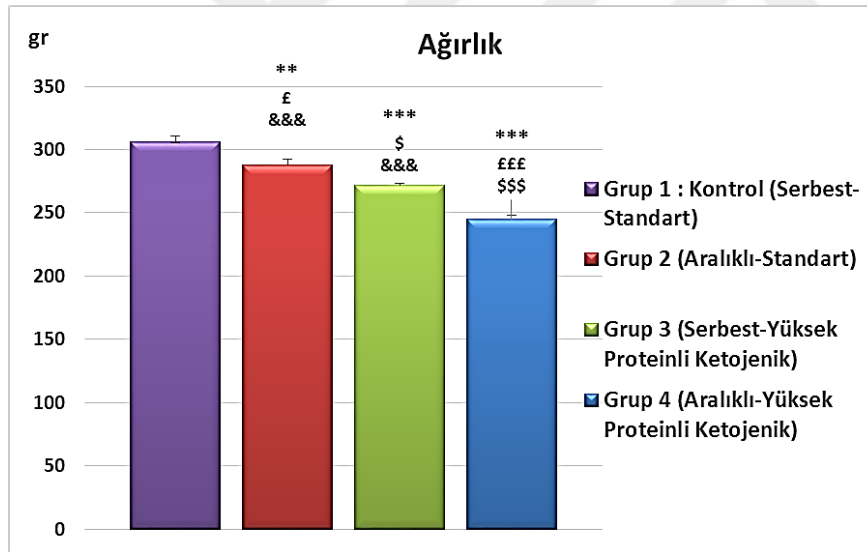
	N	Ortalama \pm S.E.	Minimum	Maximum
Grup1:Kontrol (Serbest-Standart)	8	306,25 \pm 4,78	281	328
Grup 2 (Aralıklı-Standart)	8	287,88 \pm 4,79 **, £, \$\$\$	266	312
Grup 3 (Serbest-Yüksek Proteinli Ketojenik)	8	271,75 \pm 1,69 ***, \$, &&&	265	280
Grup 4 (Aralıklı-Yüksek Proteinli Ketojenik)	8	245,38 \pm 2,35 ***, £££, \$\$\$	236	257
Total	32	277,81 \pm 4,38	236	328

*: Serbest standart diyet ile farkı gösterir.

\$: Aralıklı standart diyet ile farkı gösterir.

£: Serbest yüksek proteinli ketojenik diyet ile farkı gösterir.

&: Aralıklı yüksek proteinli ketojenik diyet ile farkı gösterir.



Şekil 4.1.1.1Vücut Ağırlıkları Değerleri (gr)

*: Serbest standart diyet ile farkı gösterir.

\$: Aralıklı standart diyet ile farkı gösterir.

£: Serbest yüksek proteinli ketojenik diyet ile farkı gösterir.

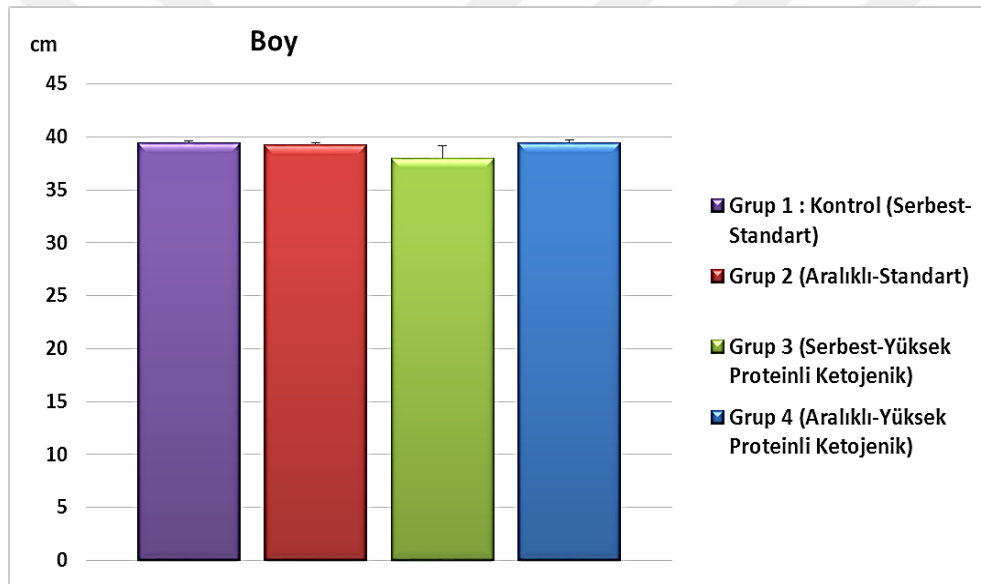
&: Aralıklı yüksek proteinli ketojenik diyet ile farkı gösterir.

4.1.2. Boy Uzunlukları Üzerine Etkileri

Gruplarımızdaki tüm deney hayvanlarının boy uzunlukları karşılaştırıldığında Kontrol grubu (Grup1; 39,48 \pm 0,19 cm), Grup 2 (39,30 \pm 0,17 cm), Grup 3 (37,99 \pm 1,22 cm) ve Grup 4 (39,45 \pm 0,23 cm) sonuçların birbirlerine yakın olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.1.2, Şekil 4.1.2).

Tablo 4.1.2.1 Boy Uzunlukları (cm)

	N	Ortalama±S.E	Minimum	Maximum
Grup 1:Kontrol (Serbest-Standart)	8	39,48 ± 0,19	38,40	40,30
Grup 2 (Aralıklı-Standart)	8	39,30 ± 0,17	38,50	40,10
Grup 3 (Serbest-Yüksek Proteinli Ketojenik)	8	37,99 ± 1,22	29,50	39,70
Grup 4 (Aralıklı-Yüksek Proteinli Ketojenik)	8	39,45 ± 0,23	38,50	40,40
Total	32	39,05 ± 0,32	29,50	40,40



Şekil 4.1.2.1 Boy Uzunlukları (cm)

4.1.3. Yağ Doku Ağırlıkları Üzerine Etkileri

Deney sonunda tüm gruplardaki deney hayvanlarından alınan viseral, mesenterik ve retroperitoneal yağ dokularının total ağırlık ölçümleri karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki deney hayvanlarının yağ doku ağırlıklarının ($8,21 \pm 0,19$ gr), Grup 2'deki hayvanların yağ doku ağırlığından ($7,13 \pm 0,23$ gr; $p < 0,05$), istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla, benzer şekilde Grup 3'teki deney hayvanlarının yağ doku ağırlıklarının da Grup 4'teki hayvanların yağ doku ağırlıklarından ($5,15 \pm 0,31$ gr; $p < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu gözlemlenmiştir. Grup 3'teki hayvanların yağ doku ağırlıkları ($8,16 \pm 0,27$ gr), kontrol grubundaki hayvanların yağ doku ağırlıklarına ($8,21 \pm 0,19$ gr) göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Grup 2'deki

hayvanların yağ doku ağırlıkları ($7,13 \pm 0,23$ gr; $p < 0,001$), Grup 4'teki hayvanların yağ doku ağırlıklarıyla ($5,15 \pm 0,31$ gr) karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunurken, Grup 4'teki hayvanların yağ doku ağırlıklarının ($5,15 \pm 0,31$ gr; $p < 0,001$) diğer tüm gruplardaki hayvanların yağ doku ağırlıklarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.1.3, Şekil 4.1.3).

Tablo 4.1.3.1 Yağ Dokusu Ağırlıkları (gr)

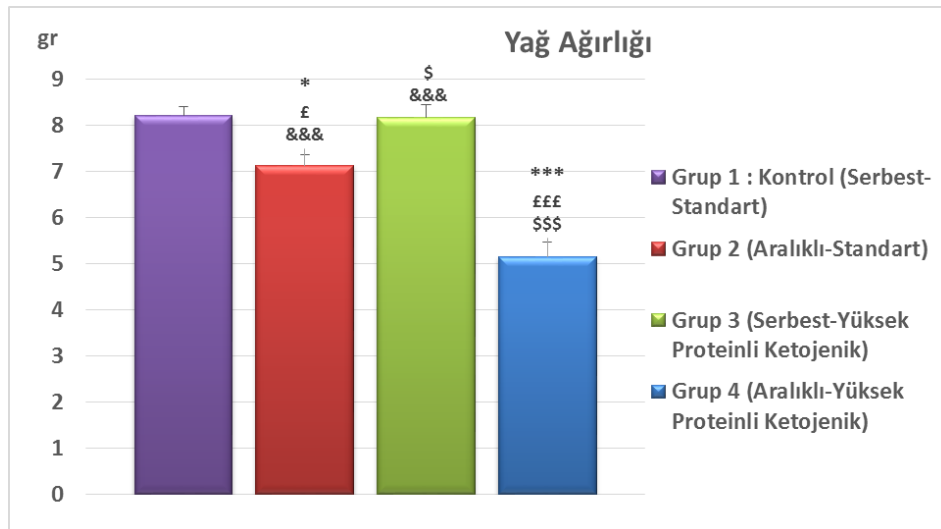
	N	Ortalama±S.E	Minimum	Maximum
Grup 1:Kontrol (Serbest-Standart)	8	8,21 ± 0,19	7,68	9,40
Grup 2 (Aralıklı Standart)	8	7,13 ± 0,23 *, £, &&&	6,28	8,20
Grup 3: (Serbest Yüksek Proteinli Ketojenik)	8	8,16 ± 0,27 \$, &&&	7,20	9,22
Grup 4: (Aralıklı Yüksek Proteinli Ketojenik)	8	5,15 ± 0,31 ***, £££, \$\$\$	4,15	7,04
Total	32	7,16 ± 0,25	4,15	9,40

*: Serbest standart diyet ile farkı gösterir.

\$: Aralıklı standart diyet ile farkı gösterir.

£: Serbest yüksek proteinli ketojenik diyet ile farkı gösterir.

&: Aralıklı yüksek proteinli ketojenik diyet ile farkı gösterir



Şekil 4.1.3.1 Yağ Dokusu Ağırlıkları (gr)

*: Serbest standart diyet ile farkı gösterir.

\$: Aralıklı standart diyet ile farkı gösterir.

£: Serbest yüksek proteinli ketojenik diyet ile farkı gösterir.

&: Aralıklı yüksek proteinli ketojenik diyet ile farkı gösterir.

4.1.4. Açlık Kan Glikozu Üzerine Etkileri

Tüm gruplarda deney sonunda kuyruk veninden alınan kan örneklerinden elde edilen açlık kan glikozu değerlerine bakıldığında, kontrol grubu ($115,37 \pm 1,25$ mg/dl), Grup 2 ($112,00 \pm 1,02$ mg/dl) ve Grup 3'teki ($114,63 \pm 1,21$ mg/dl) hayvanların açlık glikoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemişken; Grup 4'teki ($94,75 \pm 1,69$ mg/dl) hayvanların açlık glikoz değerlerinin diğer tüm gruplardaki hayvanların açlık glikoz değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük ($p < 0.001$) olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.1.4, Şekil 4.1.4).

Tablo 4.1.4.1 Açlık Kan Glikoz Değerleri (mg/dl)

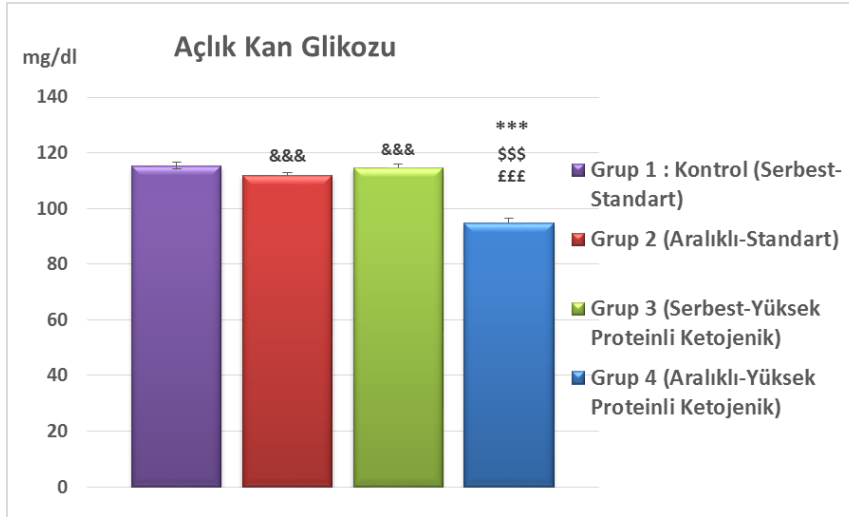
	N	Ortalama \pm S.E.	Minimum	Maximum
Grup 1: Serbest Standart	8	$115,37 \pm 1,25$	109	119
Grup 2: Aralıklı Standart	8	$112,00 \pm 1,02$	109	118
Grup 3: Serbest Yüksek Proteinli Ketojenik	8	$114,63 \pm 1,21$	108	118
Grup 4: Aralıklı Yüksek Proteinli Ketojenik	8	$94,75 \pm 1,69$ ***, \$\$\$, £££	90	103
Total	32	$109,10 \pm 1,63$	90	119

*: Serbest standart diyet ile farkı gösterir.

§: Aralıklı standart diyet ile farkı gösterir.

£: Serbest yüksek proteinli ketojenik diyet ile farkı gösterir.

&: Aralıklı yüksek proteinli ketojenik diyet ile farkı gösterir.



Şekil 4.1.4.1 Açlık Kan Glikoz Değerleri (mg/dl)

*: Serbest standart diyet ile farkı gösterir.

§: Aralıklı standart diyet ile farkı gösterir.

£: Serbest yüksek proteinli ketojenik diyet ile farkı gösterir.

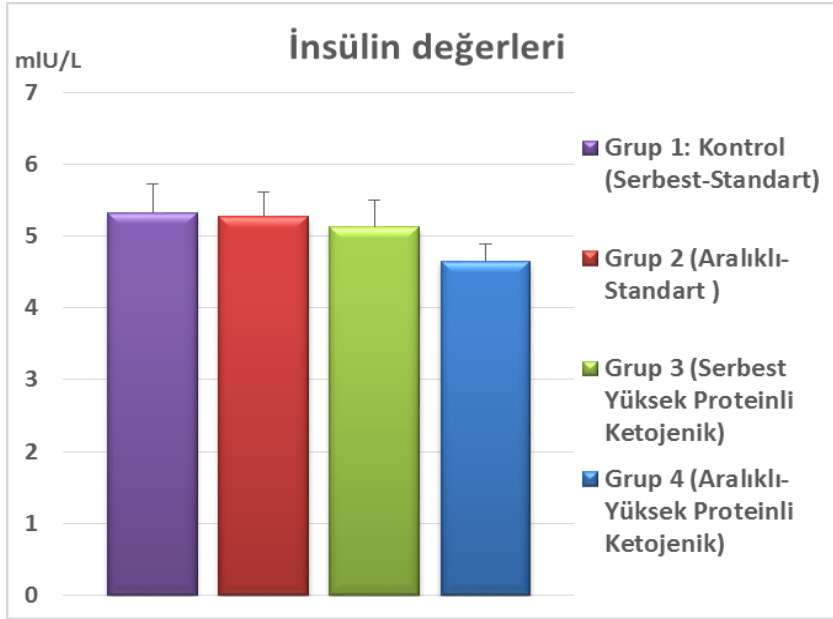
&: Aralıklı yüksek proteinli ketojenik diyet ile farkı gösterir.

4.1.5. İnsülin Değerleri Üzerine Etkileri

Tüm gruplarımızdaki deney hayvanlarının serum insülin değerlerinin, kontrol grubu (Grup 1; $5,3 \pm 0,41$ mIU/L), Grup 2 ($5,27 \pm 0,34$ mIU/L), Grup 3 ($5,13 \pm 0,36$ mIU/L) ve Grup 4 ($4,65 \pm 0,24$ mIU/L)'te birbirine yakın olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.1.5, Şekil 4.1.5).

Tablo 4.1.5.1 Serum İnsülin Değerleri (mIU/L)

	N	Ortalama±S.E	Minimum	Maximum
Grup 1: Serbest Standart	8	$5,3 \pm 0,41$	3,38	7,24
Grup 2: Aralıklı Standart	8	$5,27 \pm 0,34$	4,35	7,17
Grup 3: Serbest Yüksek Proteinli Ketojenik	8	$5,13 \pm 0,36$	4,06	7,21
Grup 4: Aralıklı Yüksek Proteinli Ketojenik	8	$4,65 \pm 0,24$	3,41	5,65
Total	32	$5,09 \pm 0,17$	3,38	7,24



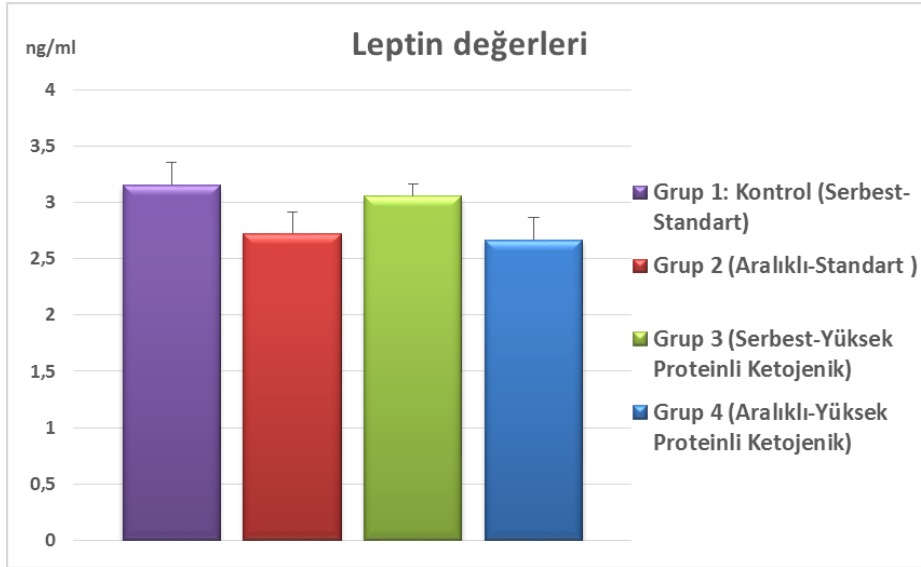
Şekil 4.1.5.1 Serum İnsülin Değerleri

4.1.6. Leptin Değerleri Üzerine Etkileri

Tüm gruplarımızdaki deney hayvanlarının serum leptin değerlerinin, kontrol grubu (Grup 1; $3,15 \pm 0,21$ ng/ml), Grup 2 ($2,73 \pm 0,19$ ng/ml), Grup 3 ($3,06 \pm 0,11$ ng/ml) ve Grup 4 ($2,67 \pm 0,20$ ng/ml)'te birbirine yakın olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.1.6, Şekil 4.1.6).

Tablo 4.1.6.1 Serum Leptin Değerleri (ng/ml)

	N	Ortalama \pm S.E.	Minimum	Maximum
Grup 1: Serbest Standart	8	$3,15 \pm 0,21$	2,16	4,18
Grup 2: Aralıklı Standart	8	$2,73 \pm 0,19$	2,09	3,37
Grup 3: Serbest Yüksek Proteinli Ketojenik	8	$3,06 \pm 0,11$	2,61	3,67
Grup 4: Aralıklı Yüksek Proteinli Ketojenik	8	$2,67 \pm 0,20$	1,98	3,43
Total	32	$2,90 \pm 0,09$	1,98	4,18



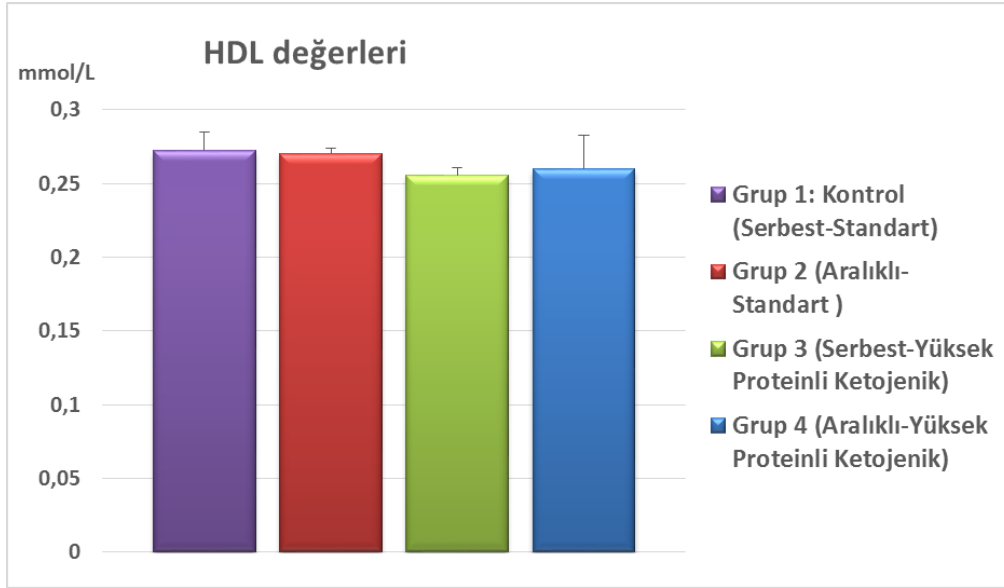
Şekil 4.1.6.1 Serum Leptin Değerleri (ng/ml)

4.1.7. HDL Değerleri Üzerine Etkileri

Tüm gruplarımızdaki deney hayvanlarının serum HDL değerlerinin, kontrol grubu (Grup 1; $0,27 \pm 0,01$ mmol/L), Grup 2 ($0,27 \pm 0,01$ mmol/L), Grup 3 ($0,26 \pm 0,01$ mmol/L) ve Grup 4 ($0,26 \pm 0,02$ mmol/L)'te birbirine yakın olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.1.7, Şekil 4.1.7).

Tablo 4.1.7.1 Serum HDL Değerleri (mmol/L)

	N	Ortalama \pm S.E.	Minimum	Maximum
Grup 1: Serbest Standart	8	$0,27 \pm 0,01$	0,21	0,31
Grup 2: Aralıklı Standart	8	$0,27 \pm 0,01$	0,25	0,29
Grup 3: Serbest Yüksek Proteinli Ketojenik	8	$0,26 \pm 0,01$	0,23	0,28
Grup 4: Aralıklı Yüksek Proteinli Ketojenik	8	$0,26 \pm 0,02$	0,11	0,32
Total	32	$0,26 \pm 0,01$	0,11	0,32



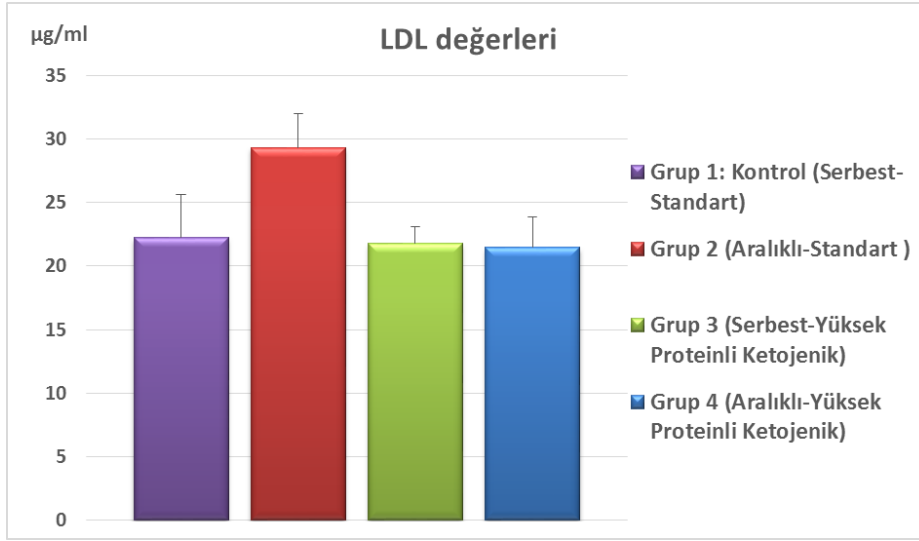
Şekil 4.1.7.1 Serum HDL Değerleri (mmol/L)

4.1.8. LDL Değerleri Üzerine Etkileri

Tüm gruplarımızdaki deney hayvanlarının serum LDL değerlerinin, kontrol grubu (Grup 1; $22,22 \pm 3,39 \mu\text{g/ml}$), Grup 2 ($29,32 \pm 2,72 \mu\text{g/ml}$), Grup 3 ($21,79 \pm 1,31 \mu\text{g/ml}$) ve Grup 4 ($21,46 \pm 2,40 \mu\text{g/ml}$)’te birbirine yakın olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.1.8, Şekil 4.1.8).

Tablo 4.1.8.1 Serum LDL Değerleri ($\mu\text{g/ml}$)

	N	Ortalama \pm S.E.	Minimum	Maximum
Grup 1 : Serbest Standart	8	$22,22 \pm 3,39$	13,97	43,60
Grup 2 : Aralıklı Standart	8	$29,32 \pm 2,72$	19,98	40,27
Grup 3: Serbest Yüksek Proteinli Ketojenik	8	$21,79 \pm 1,31$	14,10	25,24
Grup 4: Aralıklı Yüksek Proteinli Ketojenik	8	$21,46 \pm 2,40$	12,08	33,69
Total	32	$23,70 \pm 1,35$	12,08	43,60



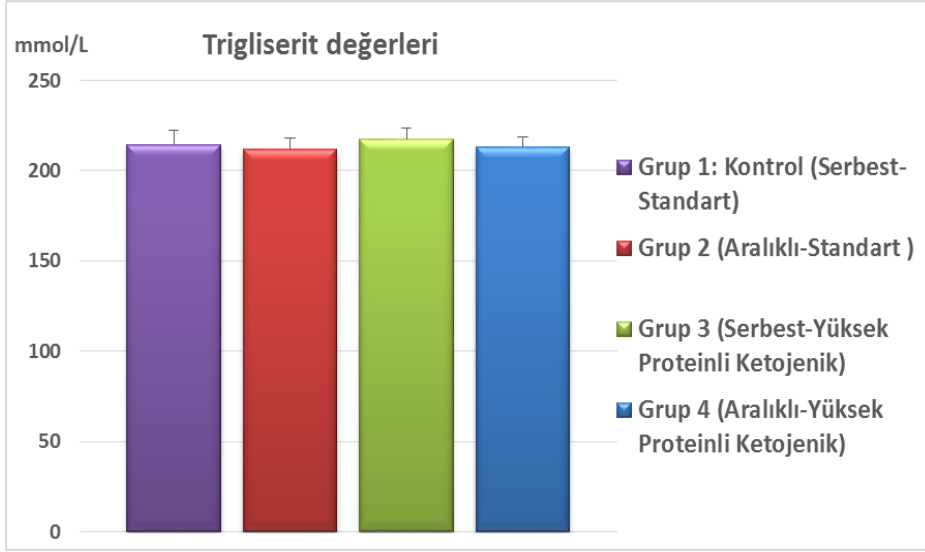
Şekil 4.1.8.1 Serum LDL Değerleri (µg/ml)

4.1.9. Triglicerid Değerleri Üzerine Etkileri

Tüm gruplarımızdaki deney hayvanlarının serum trigliserid değerlerinin, kontrol grubu (Grup 1; $214,16 \pm 7,87$ mmol/L), Grup 2 ($211,68 \pm 6,26$ mmol/L), Grup 3 ($217,68 \pm 6,04$ mmol/L) ve Grup 4 ($212,94 \pm 5,42$ mmol/L)'te birbirine yakın olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.1.9, Şekil 4.1.9).

Tablo 4.1.9.1 Serum Triglicerid Değerleri (mmol/L)

	N	Ortalama \pm S.E.	Minimum	Maximum
Grup 1: Serbest Standart	8	$214,16 \pm 7,87$	167,20	245,27
Grup 2: Aralıklı Standart	8	$211,68 \pm 6,26$	191,47	231,58
Grup 3: Serbest Yüksek Proteinli Ketojenik	8	$217,68 \pm 6,04$	184,71	242,53
Grup 4: Aralıklı Yüksek Proteinli Ketojenik	8	$212,94 \pm 5,42$	196,20	241,16
Total	32	$214,12 \pm 3,10$	167,20	245,27



Şekil 4.1.9.1 Serum Trigliserid Değerleri (mmol/L)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, sıçanlarda yüksek proteinli ketojenik diyet, aralıklı standart diyet ve aralıklı yüksek proteinli ketojenik diyet uygulanmasının, vücut kompozisyonu, insülin direnci, leptin, kan lipid profili ve vücut gelişimi (boy uzunluğu) üzerindeki etkilerini inceleyip sonuçlarını karşılaştırmayı hedefledik.

Çalışmamızın sonunda, ilk olarak deney gruplarını oluşturan sıçanların vücut ağırlıkları incelendiğinde araştırmamızda kullanılan sıçanların genç erişkin olmaları sebebiyle (insanlardaki büyüme ve gelişim seyrinden farklı olarak) (Sengupta 2013) büyüme ve gelişim (boy uzunluğu artışı) süreçleri devam ettiği için, tüm deney gruplarındaki sıçanların ağırlıkları artmıştır. Ancak, uygulanan diyet çeşidine göre sıçanların vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişimler gözlenmiştir. Deney gruplarının vücut ağırlığı artışları karşılaştırıldığında, en düşük vücut ağırlığı artışı yüksek proteinli ketojenik diyetle aralıklı beslenen grupta (Grup 4) gözlenmiş, sonra sırasıyla yüksek proteinli ketojenik diyetle serbest beslenen grup (Grup 3) ve standart diyetle aralıklı beslenen grupta (Grup 2) kontrol grubuna (Grup 1) göre anlamlı olarak daha düşük vücut ağırlığı artışı saptanmıştır: (Grup 4 < Grup 3 < Grup 2 < Grup 1).

Yüksek proteinli ketojenik diyetle aralıklı beslenen gruptaki (Grup 4) deney hayvanlarının vücut ağırlığı ve yağ doku kitleleri (viseral, retroperitoneal, mesenterik) diğer tüm gruplara göre anlamlı şekilde düşükken, vücut gelişimleri de (boyları) normal seyrinde (diğer gruplardaki deney hayvanlarıyla benzer şekilde) devam etmiştir. Çalışmanın sonunda deney gruplarındaki sıçanların boy uzunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir, dolayısıyla hiçbir grupta boy uzamasının olumsuz etkilenmediği saptanmıştır. Bu nedenle, yüksek proteinli ketojenik diyetin adolesan dönemde uygulanmasının boy uzamasına olumsuz bir etkisinin olmadığını söyleyebiliriz. Diğer taraftan adolesanlar üzerinde katı (yüksek yağ oranlarıyla; 4:1) ketojenik diyetlerle yapılan çalışmalarda, bu diyetlerde azaltılan protein oranlarına bağlı olduğu düşünülen gelişim geriliği ve boy uzamasının yavaşlaması gibi yan etkiler (Eilen ve ark 2002, Bielohubby ve ark 2010) gözlenmiştir. Bu sonuçlarla karşıt şekilde, çalışmamızda uyguladığımız yüksek proteinli ketojenik diyetle, boy uzunluğu normal seyretmiş ve bu nedenle oluşturduğumuz yüksek proteinli ketojenik diyetle arttırdığımız protein oranlarıyla (en az %30 protein içeriği) bu yan etkilerin önlenebileceği gösterilmiştir. Ayrıca yüksek proteinli ketojenik diyetle aralıklı beslenen sıçanların diğer tüm gruplara

göre hem vücut ağırlıkları, hem de yağ doku ağırlıklarının daha düşük olması ve boy uzunluklarının sekteye uğramayarak normal seyretmesi beraber değerlendirildiğinde, aralıklı-yüksek proteinli ketojenik diyetin düşük vücut ağırlığı sağlarken vücut kompozisyonuna zarar vermediğini söyleyebiliriz. Çalışmamızda kas ağırlığı ölçümü yapılmamıştır ancak yapılan çeşitli çalışmalarla ketojenik diyetlerde arttırılan protein oranlarının kas kütlelerini koruduğu ileri sürülmektedir (Harber ve ark 2005, Paddon ve ark 2004). Farklı oranlarda uygulanan yüksek proteinli ketojenik beslenme formlarının etkilerinin değerlendirilmesi için detaylı vücut kompozisyonu analizleriyle yapılacak ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yüksek proteinli ketojenik diyetle aralıklı beslenen gruptaki deney hayvanlarının (Grup 4) yağ doku ağırlıkları diğer tüm gruplardaki deney hayvanlarının yağ doku ağırlıklarından anlamlı şekilde düşüktü. Literatürde yağ doku kitlesindeki artışın ve özellikle visseral yağlanmanın insanlarda ve rodentlerde metabolik sendrom, leptin seviyeleri ve insülin direnci ile ilişkili olduğu ve obez yada metabolik bozukluğu olan kişilerde yağ doku ağırlıklarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (Wachenberg 2000). Dolayısıyla yüksek proteinli ketojenik diyetle aralıklı beslenen grupta (Grup 4), gözlemlediğimiz düşük yağ dokusu ağırlıkları, yüksek yağlı ketojenik diyetle aralıklı beslenmenin insülin direnci ve metabolik sendrom için koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

Yüksek proteinli ketojenik diyetle serbest beslenen deney hayvanlarının (Grup 3) yağ doku ağırlıkları ile kontrol grubundaki deney hayvanlarının yağ doku ağırlıkları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamızı yaptığımız laboratuvarın teknik koşullarının uygun olmaması sebebiyle Grup 3'teki deney hayvanları 07.00- 17.30 arası saatlerde beslenmiştir. Ancak sıçanlar insanların aksine gece aktif oldukları ve özellikle gece beslendikleri için, gündüz (yani sıçanların uyku periyoduna karşılık gelen saatlerde) beslenen sıçanların, gece (sıçanların uyanıklık periyodu: ~19.00-7.00) beslenen sıçanlara oranla lipid sentezi (Etienne 2019) ve yağ doku kitlelerinin arttığı (Deanna 2009, Arble ve ark 2009) gösterilmiştir. Bu nedenle, Grup 3'teki deney hayvanları uyku periyodu saatleri içinde beslendikleri için düşük yağ doku ağırlıkları gösteremediklerini düşünüyoruz. Ancak Grup 3'teki deney hayvanlarının yağ doku kitlelerinin (literatürde uyanıklık periyodunda beslenmenin yağ doku kitlesini arttırdığı ileri sürülmesine rağmen) serbest ve sirkadyen ritmine uygun beslenen kontrol grubundaki deney

hayvanlarının yağ doku kitlelerinden fazla olmamasında, yüksek proteinli ketojenik diyetin koruyucu olduğunu düşünüyoruz.

Diğer taraftan yüksek proteinli ketojenik diyetle serbest beslenen sıçanların vücut ağırlıkları kontrol grubundaki sıçanlara göre anlamlı olarak düşüktü. Bu sonuç da bize ketojenik diyetlerin periferal ödem atılımı sağlamasından (David ve ark 2009) kaynaklanmış olabileceğini düşündürmüştür. Böylelikle, sağlıklı besinler tüketilse bile yanlış zamanda beslenildiğinde beklenen düşük yağ ağırlıklarının sağlanamadığını söyleyebiliriz.

Standart diyetle aralıklı beslenen gruptaki sıçanların (Grup 2) kontrol grubu ve Grup 3'e göre yağ ağırlıkları daha düşüktü. Bu bulgumuz aralıklı beslenmenin serbest (ad libitum) beslenmeye oranla daha çok yağ kaybı sağladığını gösteren çalışmaları desteklemektedir (Hatori ve ark 2012, Monica ve ark 2012). Diğer taraftan her ne kadar aralıklı beslenmeyle kilo ve yağ doku kaybı sağlansa da, aralıklı beslenirken yüksek karbonhidrat ihtiva eden besinler tüketilmesinin aralıklı beslenme sürecinde tokluk oluşturmada yetersiz kaldığı ve bu nedenle rahat uygulanabilir ve konforlu bir aralıklı açlık süreci sağlayamadığı (Heilbrom ve ark 2005, Brehm ve ark 2003) gösterilmiştir. Buna karşın daha yüksek protein ve yağ içeren besinlerle beslenmenin daha uzun süreli tokluk oluşturduğu bilinmektedir (Seimon ve ark 2014). Dolayısıyla yüksek karbonhidrat içeren besinlerle aralıklı beslenmenin konforlu ve uygulanabilir bir diyet olamayacağını söyleyebiliriz. Bu nedenle Grup 4'te uyguladığımız aralıklı beslenme periyodunda, daha uzun süreli tokluk sağlayabilmek için aralıklı beslenme prosedürümüzü yüksek proteinli ketojenik besinlerle gerçekleştirdik. Bulgularımız, bu diyet programının (yüksek proteinli ketojenik-aralıklı) vücut ağırlığı ve yağ doku kitlesi kontrolünde etkili, kolay ve konforlu şekilde uygulanabilir bir beslenme şekli olduğunu ayrıca adolesan dönemde uygulanma durumunda büyüme ve gelişmeyi engellemeden uygulanabilir bir beslenme şekli olduğunu göstermektedir.

Deney gruplarımıza uyguladığımız diyet programlarının vücut ağırlıkları ve yağ doku ağırlıkları üzerindeki farklı etkilerine aracılık eden mekanizmaları açıklamak ve bu süreçte yağ ve karbonhidrat metabolizmasında meydana gelebilecek değişiklikleri analiz etmek için, serum insülin, leptin, açlık glikozu, HDL, LDL ve trigliserid değerlerini inceledik.

Deney gruplarımızda deney hayvanlarının serum insülin ve leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. İnsülin ve leptinin hem bazal hem beslenme sonrası konsantrasyonlarının korelasyon gösterdiği ve birbirlerinin salınımlarını etkiledikleri bilinmektedir (Ursula ve ark 2004). İnsanlarda ve rodentlerde yapılan çalışmalarda, ketojenik (Samaha ve ark 2003, Lacroix ve ark 2004), ya da aralıklı beslenen deney gruplarının (Klempel ve ark 2012, Fuse ve ark 2012) standart diyetlerle beslenen deney gruplarına göre, insülin ve leptin seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda deney hayvanları (nocturnal sıçan ve fareler) uyanık ve aktif oldukları ve yeme davranışının büyük çoğunluğunu gösterdikleri akşam ~19.00 ve sabah ~07.00 saatleri arasında beslenmişlerdir (Standart diyetlerle).

Fakat bizim çalışmamızda, deneyimizi yaptığımız laboratuvarın teknik koşulları uygun olmadığından dolayı Grup 3'teki yüksek proteinli ketojenik diyetle serbest beslenen deney hayvanlarımız, sıçanların aktif saatlerinin (~19.00-07.00) tersi olan ve uyku (pasif) periyotlarına karşılık gelen 07.00-17.30 arası saatlerde beslenmiştir. Rodentler, yüksek yağlı besinleri standart pelet yemlere göre çok daha fazla miktarda tükettikleri ve hatta ad libitum olarak ulaşabildiklerinde normalde beslenme davranışı göstermedikleri uyku periyotlarında bile yüksek miktarda yağlı besinler tükettikleri bilinmektedir (hedonik sebeplerle; Julia ve ark 2018). Bu nedenle Grup 3'deki deney hayvanlarının enerji alımlarının diğer gruplarla izokalorik olacak şekilde sağlanabilmesi ve aşırı kalori tüketiminin önlenmesi için 07.00-17.30 arası saatlerde ihtiyaç duydukları kalori içeriğini karşılayan besin miktarı 6'ya bölünerek verilmiştir.

Diğer yandan Grup 2 (standart diyetle aralıklı beslenen) ve Grup 4'teki (yüksek proteinli ketojenik diyetle aralıklı beslenen) deney hayvanlarımız da sıçanların aktif periyotlarına daha yakın olan saatlerde fakat yine de uyku periyotlarına denk gelen sabah 07.00 ve akşam 17.00'de aldıkları iki öğünle beslenmişlerdir.

Ancak, sıçanlar insanların aksine gece aktif oldukları (nokturnal) ve özellikle gece beslendikleri için gündüz; yani sıçanların uyku periyoduna karşılık gelen saatlerde beslendiklerinde, leptin ve insülin salınım saatlerinin günlük ritminin kaydığı ve bazal seviyelerinin de nokturnal beslenen sıçanlara göre anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir. (Etienne 2019, Andries ve ark 2014).

Ayrıca farklı beslenme saatleri ile günlük ritmi değişen leptinin, gündüz beslenen sıçanlarda gece yükselişinin önlendiği ve gündüz postprandiyal pik seviyeleri gösterdiği

saptanmıştır (Bodosi ve ark 2004). Dolayısıyla çalışmamızda Grup 2 ve Grup 4'teki deney hayvanları aktif dönemlerine yakın şekilde olsa da tam olarak aktif saatleri içinde beslenmedikleri için ayrıca Grup 3'teki deney hayvanları tam olarak uyku periyodu saatleri içinde beslendikleri için, literatürde daha önceden de gösterilmiş olduğu gibi leptin ve insülin seviyelerinin arttığını ve leptinin sirkadyen salınım ritminin kaydığını ve bu sebeplerle beklediğimiz düşük insülin ve leptin seviyelerini gösteremediğimizi düşünüyoruz. Hatta deney hayvanları uyku (pasif) periyotları içinde beslendikleri için literatür bilgilerine göre; leptin ve insülin seviyelerinin anlamlı şekilde yükselmesi gerekirken böyle bir yükselmenin gerçekleşmemesi, insülin ve leptin seviyelerinin nokturnal beslenen deney grubuyla (kontrol grubu) benzer seyretmesi; bize ketojenik ve/veya aralıklı beslenmenin beklediğimiz bir sonucu olarak insülin ve leptin seviyelerindeki olası yükselmeyi tolere ettiği ve önlediğini düşündürmüştür. Bu nedenle, bulgularımıza dayanarak eğer deney hayvanları aktif oldukları periyot saatleri içinde beslenselerdi insülin ve leptin seviyelerinin beklediğimiz gibi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük seyredeceğini söyleyebiliriz.

Deney gruplarımızın leptin ve insülin seviyeleri arasında anlamlı değişim gözlenmemesine rağmen aralıklı beslenen gruplarımızda (Grup 2 ve Grup 4) anlamlı şekilde düşük yağ doku kitlesi ve vücut ağırlığı saptanmıştır. Serbest beslenen gruplarımızla karşılaştırıldığında, aralıklı beslenen gruplarımızda gözlemlediğimiz düşük yağ doku kitlesi ve vücut ağırlıkları dikkat çekmektedir. Bu sonuçlara aracılık eden mekanizmayı açıklamak için detaylı literatür taraması yapıldığında leptinin açlık sırasında lipolitik etki gösterdiğinin ileri sürüldüğü görülmektedir. Sıçanlarda yapılan güncel bir çalışmada açlığın 8. saatinden itibaren leptin konsantrasyonlarının düşmesi ve kortikosteron kontrantrasyonlarının artması ile beyaz adipoz doku lipolizinin, hepatik asetil KoA miktarının, hepatik pürivat karboksilaz akışının arttırılarak sıçanların azalan glikojenolize rağmen kan glikozunun normal sınırlar içinde tutulmasının (öglisemi) sağlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmayla, besin alımı sonrası 8. saatten itibaren glikojen depolarının tükenmesinin, plazma glikoz ve insülin konsantrasyonlarının ve adipositlerin glikoz alımının azalmasıyla ve kortikosteron konsantrasyonlarının artmasıyla sonuçlandığı, glikojenolizin inhibe olduğu ve yağ hücrelerine leptin üretiminin azaltılması için sinyal gittiği ortaya konmuştur ve sonuç olarak plazma glikoz ve insülin konsantrasyonlarının hepatik glikojen depolarını sistemik bir barometre gibi ölçtüğünü ve glikojen depolarının tükenmesiyle azalan glikoz ve insülin konsantrasyonlarının

adipositlere leptin konsantrasyonlarının düşürülmesi için HPA aksına da aktivitesinin artırılması için sinyal yollayarak, beyaz adipoz dokuda lipoliz ve ketojenezin artırıldığı ve enerji elde edildiği ileri sürülmektedir (Rachel ve ark 2018). Bu nedenle bulgularımıza dayanarak, aralıklı beslediğimiz gruptaki yağ doku kitlesi ve vücut ağırlığı düşüklüğüne bu mekanizmanın aracılık edebileceğini ve eğer aralıklı açlık sırasında sıçanların leptin ve insülin seviyelerini ölçseydik bu çalışmayla uyumlu olarak düşük seviyeler saptayabileceğimizi düşünüyoruz. Diğer yandan yüksek proteinli ketojenik diyetle aralıklı beslenen grupta (Grup 4) gözlemlediğimiz anlamlı olarak düşük açlık glikoz seviyeleri de bu çalışmadaki bulgularla uyumludur.

Deney gruplarımızdaki deney hayvanlarının serum HDL ve LDL ve trigliserid değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Sıçanlarda uyku periyodunda beslenmenin lipid sentezini ve trigliseridleri arttırdığı ve lipid profilini de bozduğu gösterilmiştir (Yoshida ve ark 2012). Kontrol grubu dışındaki deney gruplarımızın gündüz (uyku periyodunda) beslenmiş olmalarına rağmen lipid profillerinin nokturnal olarak beslenen kontrol grubuyla kıyaslandığında yükselmemiş ve bozulmamış olması yüksek proteinli ketojenik ve/veya aralıklı diyetin lipid profilini koruduğunu düşündürmüştür. Ayrıca yüksek proteinli ketojenik diyetle beslenen gruptaki (Grup 3 ve Grup 4) sıçanların HDL, LDL ve trigliserid değerleri tükettikleri yüksek yağ oranına rağmen bozulmadı. Bu bulgu da yüksek proteinli ketojenik ve/veya aralıklı beslenmenin lipid profilinde de koruyucu olduğunu göstermiştir. Ayrıca lipid profilinin korunmasında, besin içeriğinde kullanılan yağ cinsinin de etkili olacağını düşünüyoruz. Çünkü çeşitli yağ içerikleriyle ilgili literatür taraması yapıldığında, margarin ve palm yağı gibi trans yağ içerikli yağların insanlarda ve rodentlerde obeziteyi indüklediği ileri sürülürken; balık yağı, tereyağı ve iç yağının vücut ağırlığını arttırmadığını ve lipid profilini bozmadığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (Zahao ve ark 2004, Kailey ve ark 2019).

Sonuç olarak bulgularımıza göre;

Yüksek proteinli ketojenik diyetin aralıklı olarak uygulanmasının çalışmamızla gösterilen avantajlarıyla; günde 2 öğün yüksek proteinli ve yüksek yağlı beslenmenin ideal bir beslenme modellemesi olduğunu, günde iki öğün ketojenik beslenmenin, serbest ketojenik beslenmeye göre daha düşük vücut ve yağ doku ağırlığı oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu deney gruplarını oluşturan sıçanlarda, leptin ve insülin

değerlerinde herhangi bir artış saptanmaması ve özellikle yüksek proteinli ketojenik grupta açlık glikozu değerlerinin düşük olması ve lipid profilinin normal sınırlarda olması uyguladığımız beslenme modellerinin sağlık içinde yararlı olduğunu göstermektedir.

Diğer taraftan deney gruplarımızı oluşturan sıçanların genç erişkin olmaları nedeniyle boy uzaması ve gelişimlerinin devam etmesinden dolayı adolesan döneme uyarlanabileceğinden, uyguladığımız ketojenik beslenme modellerinin ergenlik çağından itibaren (doğal içerikli olmak şartıyla) gelişimi engellemeden, ağırlık ve yağ doku kaybına neden olarak adolesan obezlerde sağlıklı ve konforlu bir diyet olarak uygulanabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak yüksek proteinli ketojenik diyet ile aralıklı beslenmenin, uzun süreli tokluk sağlayarak konforlu bir beslenme süreci oluşturmasının yanında, kan lipid profilini bozmadan, vücut ağırlığını ve yağlanmayı azaltarak, düşük açlık glikoz seviyeleri sağlayarak ve bazal insülin ve leptin seviyelerini koruyarak obezite ve metabolik sendroma karşı tedavi edici ve koruyucu olabileceğini ileri sürmekteyiz. Ancak bu konunun tam olarak aydınlatılması için daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C., (1996). Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 382(6588) , 250-2.
- Amitani M., Asakawa A., Amitani H., (2013). The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Front Neurosci.* (7),51.
- Arble D.M., Bass J., Laposky A.D., (2009). Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity Silver Spring* .17(11), 2100-2.
- Arch J. R., (2005). Central regulation of energy balance: inputs, outputs and leptin resistance. *Proc. Nutr Soc*, 64(1), 39-46.
- Astrup, A., Larsen, T. M., Harper, A. (2004). Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet*, 364(9437), 897–99.
- Atkins, R C. (1998). *New Diet Revolution*. New York: Simon and Schuster
- Bates S.H, Stearns W.H, Dundon T.A., (2003). STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature*. Feb 20;421(6925), 856-9.
- Batterham R.L, Cowley A., Small C.J, (2002). Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature*. 418(6898), 650-4.
- Begriche K., Marston J., (2012). Melanocortin-3 receptors are involved in adaptation to restricted feeding. *Genes Brain Behav* 11(3), 291–302.
- Bielohuby M., Matsuura M., Herbach N., (2010). Short-Term Exposure to Low-Carbohydrate, High-Fat Diets Induces Low Bone Mineral Density and Reduces Bone Formation in Rats. *J Bone Miner Res*. 25(2), 275-84.
- Boden G., Chen X, Kolaczynsk., (1997). Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Invest*. 100(5), 1107-13.
- Bodosi B., Gardi J., Hajdus I., (2004). Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287, 1071–1079.
- Boron WF., Emile B., *Medical Physiology*. (2017). 3th. Edition. Ohio. New Haven.
- Brobeck J. (1948). Food Intake as a Mechanism of Temperature Regulation *Yale J Biol Med*. 20(6), 545–552.
- Bruce A., (2013). *Lipid metabolism*. 31(6), 267-272.

- Cowley M., Smith R.G, Diano S., (2003). The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*. 37(4), 649-61.
- Cummings D.E, Weigle D.S, Frayo R.S, (2002). Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 346(21), 1623-30.
- Dana B. ShuLina R. 2008). PYY transgenic mice are protected against diet-induced and genetic obesity. *Neuropeptides* 42(2008), 19–30.
- Degen L, Matzinger D, Drewe J, Beglinger C., (2001)The effect of cholecystokinin in controlling appetite and food intake in humans. *Peptides* 22(8), 1265-9.
- Delgado J. M., Anand B. K., (1953). Increase of food intake induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus. *Am J Physiol*. 172(1), 162-8.
- Dhillon H., Zigman J.M, Ye C., (2006). Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis *Neuron*. 49(2), 191-203.
- Donald A., Morgan, Latisha N. McDaniel, (2010). Regulation of Glucose Tolerance and Sympathetic Activity by MC4R Signaling in the Lateral Hypothalamus. *Diabetes*. 64(6), 1976–1987.
- Douglas H. K. Lee., *Nutrition and Climatic Stress with Particular Reference to Man*.
- Efthimia K., Keval C., Rachel L. (2009). The role of peptide YY in appetite regulation and obesity.
- Eileen P.G., Paula P., (2002). Growth of children on the ketogenic diet. Cambridge University Press. 796-802.
- Eleanor R. Grimm and Nanette I. Steinle. (2011). Genetics of Eating Behavior: Established and Emerging Concepts. *Nutr Rev*. Jan; 69(1), 52–60.
- Etienne C., (2019). The circadian regulation of food intake.
- Fan W., Ellacott K.L., Halatchev I.G., (2004). Cholecystokinin-mediated suppression of feeding involves the brainstem melanocortin system. *Nat Neurosci*. 7(4), 335-6.
- Feedman M. R., King J, Kennedy E. (2001) Popular Diets: Scientific Review. *Obesity Research*, 9(11), 1–40.
- Frederick D., Brown M.D., Richard G., (1984). Changes in food intake with electrical stimulation of the ventromedial hypothalamus in dogs.
- Frederick F. Samaha, M.D., Nayyar Iqbal. (2003). A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity. *N Engl J Med*, (348), 2074-2081.

- Fukuda H., Iritani N., Sugimoto T., (2001). Transcriptional regulation of fatty acid synthase gene by insulin/glucose, polyunsaturated fatty acid and leptin in hepatocytes and adipocytes in normal and genetically obese rats. *European Journal of Biochemistry*. 1327-1432.
- Fuse, Y., Hirao, A., Kurado, H., Otsuka, M., (2012). Differential roles of breakfast only (one meal per day) and a bigger breakfast with a small dinner (two meals per day) in mice fed a high-fat diet with regard to induced obesity and lipid metabolism. *15;10(1):4*.
- G. C. Kennedy. (1953). The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat.
- George V. M., (2007). The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutrition and metabolism*.
- Guan X. M., Yu H, Van der L.H. (1998). Evidence of altered hypothalamic proopiomelanocortin/ neuropeptide Y mRNA expression in tubby mice. *Brain Res Mol Brain Res*. 59(2), 273-9.
- Guyton AC., Hall JE. (2013). *Textbook of medical physiology*. 12th edititon . U.S.A. W.B. Saunders Company.
- Heilbronn LK., Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E.(2005). Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr*. Jan;81(1), 69-73.
- Huang XF1, Han M, South T, Storlien L., (2003). Altered levels of POMC, AgRP and MC4-R mRNA expression in the hypothalamus and other parts of the limbic system of mice prone or resistant to chronic high-energy diet-induced obesity. *992(1)*, 9-19.
- Johnstone, A.M., Horgan, G.W., Murison, S.D. (2008). Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. *American Journal Clinic Nutrition*, 87(1), 44–55.
- Julia A. L., Katrina P., Nguyen W., (2018). Why do mice over-eat high fat diets? How high fat diet alters the regulation of daily caloric intake in mice. *Obesity Silver Spring*. 26(6), 1026–1033.
- Kahleova, H., Belinova, L., Malinska H., Oliyarnyk O., Trnovska, J., (2014). Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*, 57 (8), 1552–1560

- Kailey R., Lee Y., Shah R., (2019). Fish Oil Derived Omega 3 Fatty Acids Suppress Adipose NLRP3 Inflammasome Signaling in Human Obesity. *J Endocr Soc.* 3(3),504–515.
- Kopin S., Mathes W.F, McBride E.W., (1999). The cholecystokinin-A receptor mediates inhibition of food intake yet is not essential for the maintenance of body weight. *J Clin Invest.* 103(3), 383-91.
- Kreymann B., Williams G, Ghatei M.A., (1987). Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet.* 2(8571), 1300-4.
- Kurrimbux D., Gaffen Z., Farrell C.L., (2004). The involvement of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers in the distribution of leptin into and out of the rat brain. *Neuroscience.* 123(2), 527-36.
- Laubner K., Kieffer TJ, Lam N.T., (2005). Inhibition of preproinsulin gene expression by leptin induction of suppressor of cytokine signaling 3 in pancreatic beta-cells. *Diabetes.* 54(12), 3410-7.
- Maria S., Giovanni R., (2017) The Regulation of Food Intake: the BrainEndocrine Network. *Clin Endocrinol.* 1(1), 041-048.
- Mayer J., Glucostatic mechanism of regulation of food intake. (1953).
- McDonald T.J, Cervenka M.C., (2019). Lessons learned from recent clinical trials of ketogenic diet therapies in adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 22(6), 418-424.
- Mellinkof S.M, Frankland M., Boyle D., (1956). Relationship between serum amino acid concentration and fluctuations in appetite. *J Appl Physiol.* 8(5),535-8.
- Michael W. Schwartz, M.D., and Randy J., (1997). Neuroendocrine Responses to Starvation and Weight Loss. *N Engl J Med* (336), 1802-1811.
- Moran T.H, Katz L.F, Plata C.R, Schwartz G.J. (1998). Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors. *Am J Physiol.* 274(3), 618-25.
- Natalie R. Lenard¹ and Hans-Rudolf Berthoud. (2008). Central and Peripheral Regulation of Food Intake and Physical Activity: Pathways and Genes Obesity. Silver Spring. 16, 11–22.
- Olga G.,^{1,2} Daria B., Evgenya U., (2019). Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* (12),191–198.
- Otto B., Cuntz U., Fruehauf E., (2001). Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 145(5),669-73.

- Peilin Chen, Sarah M. Williams, Kevin L., (2004). Melanocortin 4 Receptor-Mediated Hyperphagia and Activation of Neuropeptide Y Expression in the Dorsomedial Hypothalamus during Lactation. *Behavioral Systems Cognitive*. 24(22), 5091-5100.
- Pi-Sunyer, X. (2009.) The medical risks of obesity., 121(6), 21-33.
- Renquist B. J, Murphy J. G, Larson E. A., (2012). Melanocortin-3 receptor regulates the normal fasting response. *Proc Natl Acad Sci*. 109(23), 1489-98.
- Saad M.F, Riad M.G, Khan A., (1998). Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 3(2), 453-9.
- Schwartz G.J, McHugh P.R, Moran T.H, Gastric loads and cholecystokinin synergistically stimulate rat gastric vagal afferents. *Am J Physiol*. 265, 872-876.
- Sears B. (1995). *The zone*. New York: Harper Collins.
- Sengupta P., (2013). The Laboratory Rat: Relating Its Age with Human's. *Int J Prev Med*. 4(6), 624-30.
- Stephen C. Woods., (2008). Central Control of Body Weight and Appetite. *J Clin Endocrinol Metab*. 93(11), 37–50.
- Suriyaprom K., Tungtrongchitr R., Thawnasom K. (2014). Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 21;6(1),6.
- TURDEP- II (2010, Ekim). Satman İ. ve TURDEP çalışma grubu
- Turton M.D, Shea D., Gunn I., (1996). A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 379(6560),69-72.
- Ursula M., Axel M. Gressner., (2004). *Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin*.
- Wajchenberg B.L., (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 21(6), 697-738.
- Wang L., Liu, Yan Lu S., (2017). Deletion of Pten in pancreatic β -cells protects against deficient β -cell mass and function in mouse models of type 2 diabetes. *Diabetes*. 59(12), 3117-26.
- Wang M.Y, Lee Y., Unger R.H., (1999). Novel form of lipolysis induced by leptin. *J Biol Chem*. 274(25), 17541-4.
- Xu B., Goulding E.H, Zang K., Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci*. 6(7), 736-42.

- Yoshida C., Shikata N., Seki S., (2012). Early nocturnal meal skipping alters the peripheral clock and increases lipogenesis in mice *Nutr Metab.* 10;9(1),78.
- Zhao Q., Stafstrom C.E., Fu D.D., (2004). Detrimental effects of the ketogenic diet on cognitive function in rats. *Pediatr Res.* 55(3), 498-506.
- Zhou Y., Rui L., (2013). Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med.* 7(2), 207-22.



HAM VERİLER

	Ağırlık	Boy	Yağ Ağırlığı	Açlık Glikozu	İnsülin	Leptin	HDL	LDL	Triglise-rid
1	314	39,6	7,68	119	5,83	3,15	0,29	13,96629639	216,57 1347
1	300	39,7	9,4	117	6,02	4,18	0,28	17,65500544	245,27 30971
1	328	40,3	7,94	109	4,57	3,09	0,26	16,36253669	217,93 31441
1	310	39,5	8,3	118	4,99	2,83	0,264389956	18,81146369	221,33 979
1	281	38,4	8,36	115	5,86	3,61	0,30911387	19,81397351	207,05 24957
1	310	39,5	7,82	113	3,38	2,16	0,20485316	43,59821875	167,19 7786
1	307	39,6	8,02	119	4,67	2,99	0,255485258	28,41011728	226,79 68387
1	300	39,2	8,16	113	7,24	3,21	0,311679708	19,20798731	211,12 9067
2	312	40,1	6,46	110	5,76	2,10	0,29	19,97794132	231,57 8257
2	295	39,5	7,34	112	7,17	3,37	0,26	40,2667916	229,52 83332
2	290	39	8,2	111	4,35	3,12	0,26	20,60219931	193,49 55432
2	266	39,4	6,96	114	5,74	2,96	0,28	24,62651613	228,84 52736
2	293	39,6	6,94	118	5,33	2,17	0,27	32,85068267	196,20 30575
2	280	39,2	7,07	109	4,60	3,26	0,28	36,5146539	191,46 61741
2	288	38,5	7,8	112	4,82	2,09	0,25	34,58346363	200,94 58636
2	279	39,1	6,28	110	4,39	2,73	0,27	25,13257458	221,33 979

3	272	39,7	7,2	117	5,95	3,04	0,26	14,10031329	242,53 01248
3	265	29,5	7,36	108	4,06	3,00	0,26	22,94212824	223,38 52566
3	270	39,3	8,1	114	5,13	3,06	0,26	21,78888737	217,68 00253
3	277	39,6	9,22	112	4,92	3,12	0,28	24,57656382	222,02 14888
3	280	38,9	7,48	118	4,89	2,61	0,26	25,13257458	209,76 97213
3	271	39,7	8,31	116	4,13	3,67	0,25	25,23525708	184,70 94279
3	268	38,4	9,03	118	7,21	3,10	0,25	20,14294374	230,89 48248
3	271	38,8	8,6	114	4,75	2,87	0,23	20,39243082	210,44 9333
4	257	40,4	4,15	95	4,50	2,90	0,28	23,74442333	216,57 1347
4	251	40	5,2	101	4,55	3,10	0,30	15,47268841	241,15 93913
4	240	39,4	4,51	91	5,30	2,10	0,27	20,85621969	198,23 49622
4	242	39,5	5,24	103	3,41	3,09	0,29	23,88900905	222,02 14888
4	243	38,6	5,37	90	4,25	1,98	0,26	12,08228105	205,01 58568
4	236	39,5	7,04	92	4,89	3,43	0,26	33,6868708	196,20 30575
4	248	39,7	4,68	94	5,65	2,68	0,11	25,23525708	202,30 2042
4	246	38,5	5,01	92	4,67	2,08	0,32	16,72601559	222,02 14888

ETİK KURUL KARARI



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR METNİ

SAYI: 2019/35
 KONU: Sn. Prof. Dr. Nermin YELMEN


28.02.2019

Sayın, Prof. Dr. Nermin YELMEN

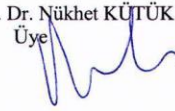
“Sıçanlarda yüksek proteinli ketojenik diyetle aralıklı beslenmenin vücut kompozisyonuna etkisinde insülin direnci ve leptinin rolü” başlıklı projenize ait başvurunuz 28.02.2019 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve radyolojik görüntülemeler için laboratuvar dışına çıkarılan deneklerin aynı gün laboratuvara teslim edilmesi şartıyla onanmıştır.

Çalışılacak Hayvanın Sayısı	Türü	Sıçan
		32

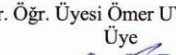

 Doç. Dr. Fahri AKBAŞ
 Etik Kurul Başkanı


 Prof. Dr. İsmail MERAL
 Üye


 Doç. Dr. Remzi DOĞAN
 Üye


 Doç. Dr. Nükhet KÜTÜK
 Üye


 Dr. Öğr. Üyesi Fatemeh BAHADORI
 Üye


 Dr. Öğr. Üyesi Ömer UYSAL
 Üye


 Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk ÖZER
 Üye


 Vet. Hek. Mert ÇELİKİTEN
 Üye


 Şerife GÖKÇÜ
 Üye


 Harun SARIKAMIŞ
 Üye

- Etik kurulumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deneysel Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

SIÇANLARDA YÜKSEK PROTEİNLİ KETOJENİK DİYETLE ARALIKLI BESLENMENİN VÜCUT KOMPOZİSYONUNA ETKİSİNDE İNSÜLİN DİRENCİ VE LEPTİNİN ROLÜ

ORJİNALLİK RAPORU

% 10	% 6	% 2	% 8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% 1
2	Submitted to Akdeniz University Öğrenci Ödevi	% 1
3	Submitted to Haliç Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
5	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	Submitted to Suleyman Demirel University Öğrenci Ödevi	<% 1
8	issuu.com	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Gül	Soyadı	Eyikudamacı
Doğ.Yeri	İstanbul/Beyoğlu	Doğ.Tar.	25.01.1990
Uyruğu	Türkiye	TC Kim No	31214484300
Email	guleyikudamacı@gmail.com	Tel	0537 732 64 81

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Bolu Abant İzzet Baysal İngilizce Biyoloji	2015
Lise	Bingül Erdem Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		88

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	71		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):