

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME ve DİYETETİK ANABİLİM DALI

KRONİK ÖNGÖRÜLEMİYEN HAFİF STRESLE
İNDÜKLENEREK DEPRESYON MODELİ OLUŞTURULAN
RATLARDA KRİLL YAĞI ve HİNDİSTAN CEVİZİ YAĞININ
İNFLAMATUVAR SÜREÇLER ÜZERİNE ETKİSİ

Hazırlayan
Hürmet KÜÇÜKKATIRCI BAYKAN

Danışman
1. Danışman Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ÖNER
2. Danışman Dr. Öğr. Üyesi Ayça KARA

Doktora Tezi

Eylül 2024
KAYSERİ

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME ve DİYETETİK ANABİLİM DALI

**KRONİK ÖNGÖRÜLEMİYEN HAFİF STRESLE
İNDÜKLENEREK DEPRESYON MODELİ OLUŞTURULAN
RATLARDA KRİLL YAĞI ve HİNDİSTAN CEVİZİ YAĞININ
İNFLAMATUVAR SÜREÇLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Doktora Tezi

Hazırlayan
Hürmet KÜÇÜKKATIRCI BAYKAN

Danışman

- 1. Danışman Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ÖNER**
- 2. Danışman Dr. Öğr. Üyesi Ayça KARA**

**Bu tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-
2022-12064 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

Eylül 2024

KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiğim gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Hürmet KÜÇÜKKATIRCI BAYKAN

İmza:



YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Kronik Öngörülemeyen Hafif Stresle İndüklenerek Depresyon Modeli Oluşturulan Ratlarda Krill Yağı ve Hindistan Cevizi Yağının İnflamatuvar Süreçler Üzerine Etkisi” adlı doktora tezi Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Hürmet KÜÇÜKKATIRCI BAYKAN

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ÖNER

Dr. Öğr. Üyesi Ayça KARA

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Betül ÇİÇEK

KABUL ve ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ÖNER ve Öğr. Gör. Dr. Ayça KARA danışmanlığında **Hürmet KÜÇÜKKATIRCI BAYKAN** tarafından hazırlanan “**Kronik Öngörülemeyen Hafif Stresle İndüklenerek Depresyon Modeli Oluşturulan Ratlarda Krill Yağı ve Hindistan Cevizi Yağının İnflamatuvar Süreçler Üzerine Etkisi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

../../20...

JÜRİ

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ÖNER

Danışman: Öğr. Gör. Dr. Ayça KARA

Üye:

Üye:

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

TEŞEKKÜR

Deneyim ve tecrübeleri ile sürecin başından beri bana yol gösteren sevgili danışmanlarım Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ÖNER ve Öğr. Gör. Dr. Ayça KARA'ya;

Deney aşamalarında desteklerini esirgemeyen sevgili Ravza, Ufuk ve Müberra'ya;

Krill yağını temin etmemde bana destek olan sevgili TAB ilaç ailesinden Dr. Elif PAHSA ve Gizem DAYI hanıma;

Her vazgeçişim ve umutsuzluğa düştüğüm anlarda yanımda olarak bana destek veren sevgili çalışma arkadaşlarım Gülşah GÜNEŞ ŞAHİN, İrem KAYA, Kübra SERÇE ve Şükran YAŞAR'a;

Çalışma hayatımın ve çalışmamın başından beri her anımda yol göstericiliği ile bana hem abi hem iş arkadaşı olan sevgili Dr. Öğr. Üyesi Tayfun CEYLAN'a;

Her an her saniye yanımda olan, her düştüğümde toparlayan ve bana umut vererek bu süreci kolaylaştıran sevgili annelerim Şengül BAYKAN ve Zarife KÜÇÜKKATIRCI'ya;

Sevgili ablam Dr. Öğr. Üyesi Sema ÇALAPKORUR'a;

Hayatımın şansı, her yorulduğumda alnımın terimi silen, hayat yolculuğumuzda hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, tüm fedakarlığıyla düğün sürecimizde □ deneylerimi benimle birlikte tamamlayan en kıymetlim, sevgili eşim Murat BAYKAN'a

Bedenen yanımda olamasa da yaşadığım her durumdan haberi olduğunu bildiğim, iyi ki onun kızılım dediğim canım BABAM'a;

Teşekkürlerimi sunarım...

Söz verdiğim gibi izinden gideceğim, ilim öğrenmek ve öğretmekten hiç vazgeçmeyeceğim için bu tez Abdullah KÜÇÜKKATIRCI'ya ithaf edilmiştir.

**“KRONİK ÖNGÖRÜLEMİYEN HAFİF STRESLE İNDÜKLENEREK
DEPRESYON MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA KRİLL YAĞI VE
HİNDİSTAN CEVİZİ YAĞININ İNFLAMATUVAR SÜREÇLER ÜZERİNE
ETKİSİ”**

Hürmet KÜÇÜKKATIRCI BAYKAN

Erciyes Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Beslenme Ve Diyetetik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Eylül 2024

Danışmanlar: Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ÖNER; Danışman Dr. Öğr. Üyesi Ayça

KARA

ÖZET

Depresyon, çoğunlukla tekrarlayan ve hayatı tehdit eden sonuçları olabilen kronik bir hastalıktır. Depresyon ve ilişkili hastalıkların prevalansındaki artış hastalığın etiyolojisi ile ilgili yeni hipotezlerin kurulmasına neden olmuştur. Bu durum sonucunda, depresyonun yıllardır bilinen genetik ve çevresel faktörlerine ilave olarak stres, inflamasyon ve immünolojik süreçlerin depresyon üzerindeki etkisi ilgi çekmeye başlamıştır. Bu çalışma, iki farklı yağ türünün (Krill ve Hindistan cevizi yağı) yüksek yağlı diyetle veya kontrol diyeti ile birlikte tüketildiğinde obezite, depresyon, beyin ve kandaki inflamatuvar süreçler üzerindeki etkilerini saptamak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışma, depresyon modelinin oluşturulması (37 gün) ve diyet müdahalesi (60 gün) olmak üzere temel olarak iki aşamada yürütülmüştür. Kronik öngörülemez hafif stres modeli ile depresyon oluşturulduktan sonra diyet müdahalesi başlatılmıştır ve 60 erkek Sprague-Dawley cinsi rat, her grupta 10 rat olacak şekilde 6 gruba ayrılmıştır. Gruplar; 1) Standart diyet (SD), 2) SD +%5 Krill yağı (KY), 3) Standart diyet +%5 Orta zincirli yağ asitleri (MCT*) (*%5 MCT içerecek şekilde Hindistan cevizi yağı), 4) Yüksek yağlı diyet (YYD), 5) YYD +%5 KY, 6) YYD +%5 MCT şeklinde planlanmıştır. Davranış değişikliklerini gözlemlemek amacıyla başlangıçta, depresyon modeli ve diyet müdahalesinin sonunda açık alan, zorunlu yüzme ve sükröz tercih testi gerçekleştirilmiştir. Deney sürecinin tamamlanması ile ratlar kurban edilmiş ve kandaki inflamatuvar değişiklikleri değerlendirmek üzere C-reaktif protein (CRP) (mg/L), kortizol (µg/dL) ve insülin (µIU/mL); diyet müdahalesinin depresyondaki etkisini değerlendirmek üzere dopamin ve serotoninin biyokimyasal analizleri için kan örnekleri alınmıştır. Ayrıca immunohistokimyasal analizler aracılığıyla ratların beyin dokularında beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve rapamisinin memelilerdeki hedefi (mTOR) düzeyi değerlendirilmiştir. Tüm veriler; başlangıç, depresyon modelinin oluşturulması, diyet müdahalesi sonu ve diyet müdahalesi gruplarına ait bulgular olmak üzere iki başlıkta analiz edilmiştir. Vücut ağırlığı artışı en yüksek “SD+KY” grubunda, en düşük “SD+%5 MCT” grubunda saptanmıştır ($p<0.05$). Diyet müdahalesine göre davranış testleri değerlendirildiğinde, “SD+MCT” grubunun açık alan testinde merkezde en fazla, periferde en az zaman geçirdiği, zorunlu yüzme testinde ise en düşük immobilizasyon süresine sahip olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.05$). En yüksek ağırlık artışına sahip “SD+KY” grubu zorunlu yüzme testindeki en hareketsiz grup olmuştur ($p<0.05$). En yüksek BDNF ekspresyonu

SD+MCT ve YYD+KY grubunda saptanmıştır fakat deney grupları arasında fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$). Ağırlık kazanım oranı, davranış testleri (açık alan testi ve zorunlu yüzme testi) ve BDNF protein ekspresyon seviyesi sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; diyet müdahalesinin depresif belirtileri azaltmadaki etkilerinin en fazla SD+MCT grubunda gözlemlendiği söylenebilir. Bu özellikleri sayesinde MCT'ler obezite ve inflamasyon gibi depresyon ile ilişkili hastalıkların ve depresyona bağlı davranış değişikliklerinin önlenmesi ve tedavisinde tıbbi olarak değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Depresyon; İnflamasyon; Krill Yağı; Obezite; Orta Zincirli Yağ Asitleri



**EFFECTS OF KRILL OIL AND COCONUT OIL ON INFLAMMATORY
PROCESSES IN RATS WITH CHRONIC UNPREDICTABLE MILD STRESS-
INDUCED DEPRESSION MODEL”**

Hürmet KÜÇÜKKATIRCI BAYKAN

Erciyes University

Health Sciences Institute

Department of Nutrition and Dietetics, Doctoral Thesis, September 2024

Advisors: Dr. Lecturer Member Neslihan ÖNER; Advisor Dr. Lecturer Member

Ayça KARA

ABSTRACT

Depression is a chronic illness that is often recurrent and can have life-threatening consequences. The increase in the prevalence of depression and related illnesses has led to new hypotheses about the etiology of the disease. As a result of this situation, the effect of stress, inflammation, and immunological processes on depression, in addition to the genetic and environmental factors of depression that have been known for years, has become of interest. This study was conducted to determine the effects of two different types of fat (Krill and Coconut oil) on obesity, depression, brain and inflammatory processes in the blood when consumed with a high-fat diet or a control diet. The study was conducted mainly in two phases: the induced depression model (37 days) and the dietary intervention (60 days). After depression was induced by the chronic unpredictable mild stress model, the dietary intervention was initiated, and 60 male Sprague-Dawley rats were divided into 6 groups, with 10 rats in each group. Groups: 1) Standard diet (SD), 2) SD +5% Krill oil (KO), 3) Standard diet+5% Medium-chain fatty acids (MCT*) (*Coconut oil to contain 5% MCT), 4) High-fat diet (HFD), 5) HFD+5% KO, 6) HFD+5% MCT. Open field, forced swimming, and sucrose preference tests were performed at baseline, at the end of the depression model, and dietary intervention to observe behavioral changes. At the end of the experimental period, rats were sacrificed, and blood samples were taken for biochemical analyses of C-reactive protein (CRP) (mg/L), cortisol (µg/dL), and insulin (µIU/mL) to evaluate inflammatory changes in the blood, and dopamine and serotonin to evaluate the effect of dietary intervention on depression. In addition, the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and mammalian target of rapamycin (mTOR) were evaluated in the brain tissues of rats by immunohistochemical analyses. All data were analysed under two headings: baseline, end of depression induction, end of dietary intervention, and dietary intervention groups. Body weight gain was highest in the SD+KO and lowest in the SD+MCT group ($p<0.05$). When the behavioral tests were evaluated according to the dietary intervention, it was observed that the ‘SD+MCT’ group spent the most time in the center and the least time in the periphery in the open field test and had the lowest immobilization time in the forced swimming test ($p<0.05$). The ‘SD+KO’ group with the highest weight gain was the most immobile group in the forced swimming test ($p<0.05$). The highest BDNF expression was detected in the SD+MCT and HFD+KO

groups, but the difference between the groups was not statistically significant ($p>0.05$). When the results of weight gain rate, behavioral tests (open field test and forced swimming test), and BDNF protein expression level were evaluated together, it can be said that the effects of dietary intervention on reducing depressive symptoms were observed mostly in the SD+MCT group. Thanks to these properties, MCTs can be medically evaluated in the prevention and treatment of depression-related diseases such as obesity and inflammation and depression-related behavioral changes.

Keywords: Depression; Inflammation; Krill Oil; Medium Chain Fatty Acids; Obesity



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL ve ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xx
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DEPRESYON	4
2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi	4
2.1.2. Risk Faktörleri	5
2.1.2.1. Kadın cinsiyet hormonları	5
2.1.2.2. Aile öyküsü ve genetik	5
2.1.2.3. Beyindeki Nörotransmitter Düzeyi.....	6
2.1.2.4. Kronik stres.....	6
2.1.2.5. Sirkadiyen Ritim Bozuklukları	6
2.1.2.6. İlaç ve Madde Kullanımı	7
2.1.2.7. Beslenme Bozuklukları.....	7
2.1.2.8. İnflamasyon	8
2.2. DEPRESYON ve İNFLAMASYON	8

2.3. DEPRESYON ile İLİŞKİLİ BİRİNCİ MESAJCILAR, RESEPTÖRLER ve SİNYAL YOLAKLARI	11
2.3.1. Hücre Yüzey Reseptörleri	11
2.3.1.1. G Proteinine Bağlı Reseptörler	12
2.3.1.1.1. Dopamin.....	12
2.3.1.1.2. Serotonin	13
2.3.1.2. Enzim Bağlı Reseptörler.....	14
2.3.1.2.1. Sinir Büyüme Faktörü.....	15
2.3.1.2.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör.....	16
2.3.2. Depresyon ile İlişkili Sinyal Yolakları	17
2.4. DEPRESYONDA NÖROGENEZ ve NÖROPLASTİSİTE	19
2.5. OBEZİTE	20
2.5.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi	20
2.5.2. Etiyolojisi	21
2.5.2.1. Sağlıksız Beslenme Davranışları	21
2.5.2.1.1. Harcandığından daha fazla enerji alınması.....	22
2.5.2.1.2. Çok fazla doymuş yağ tüketimi	22
2.5.2.1.3. Basit şeker içeriği yüksek yiyeceklerin tüketimi	22
2.5.2. Yetersiz Fiziksel Aktivite	22
2.5.3. Paketli-işlenmiş yiyecek tüketimi ve bu yiyeceklere erişimin kolay olması.....	23
2.5.4. Genetik.....	23
2.5.5. Kalitesiz uyku ve yetersiz uyku süresi.....	24
2.5.6. Yüksek düzeyde stres mâruziyeti	24
2.5.7. İlaç Kullanımı	24
2.5.8. Endokrin bozucular.....	24
2.5.9. Sosyal çevre	24

2.5.10. Hipotalamik merkezlerin etkilenmesi.....	25
2.5.11. Endokrin ve metabolik hastalıklar.....	25
2.5.12. Çevresel etkenler	25
2.5.13. Psikolojik Sorunlar	25
2.5.14. İnflamasyon	25
2.6. OBEZİTE ve İNFLAMASYON	26
2.7. OBEZİTE ve DEPRESYONDA ROL OYNAYAN NÖROİNFLAMATUVAR ve ENDOKRİN YOLAKLAR.....	27
2.8. Krill Yağı'nın Kimyasal Kompozisyonu	30
2.8.1. Lipid İçeriği	30
2.8.2. Yağ Asidi Kompozisyonu	31
2.8.3. Minör Bileşenler	32
2.8.3.1. Astaksantin	32
2.8.3.2. Vitaminler	33
2.8.3.3. Flavonoidler	33
2.8.3.4. Mineraller	34
2.9. KRİLL YAĞI'NIN ANTİ-İNFLAMATUVAR ETKİ MEKANİZMASI ...	34
2.10. KRİLL YAĞI ve DEPRESYON	34
2.11. KRİLL YAĞI ve BALIK YAĞININ BİYİYARARLANIMI.....	37
2.12. KRİLL YAĞININ YAN ETKİLERİ ve GÜVENİLİRLİĞİ.....	38
2.13. KRİLL YAĞININ TOKSİSİTESİ	39
2.14. HİNDİSTAN CEVİZİ YAĞI	40
2.15. Hindistan Cevizi Yağının Bileşimi	42
2.15.1. Yağ Asitleri	42
2.15.2. Fenolik Bileşenler.....	43
2.15.3. Triasilgliserol	44

2.15.4. E Vitamini	44
2.15.5. Steroller	44
2.16. ORTA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN METABOLİZMASI, EMİLİMİ ve PARÇALANMASI.....	45
2.17. ORTA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİ ve AĞIRLIK KAYBI.....	46
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	50
3.1. DENEY HAYVANLARI ve ÇALIŞMA PLANI.....	50
3.2. DEPRESYON MODELİNİN OLUŞTURULMASI.....	51
3.3. DAVRANIŞ TESTLERİ.....	54
3.3.1 Açık Alan Testi.....	54
3.3.2. Sükroz Tercih Testi	55
3.3.3. Zorlu Yüzme Testi.....	55
3.4. DİYET MÜDAHALESİ	56
3.5. HİSTOLOJİK ve İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZLER.....	59
3.5.1. İmmünohistokimyasal Boyama Protokolü	60
3.6. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ	61
4. BULGULAR.....	63
4.1. Deney Gruplarına Göre Ratların Vücut Ağırlığına İlişkin Bulgular	63
4.2. Ratların Ölçüm Aralığı ve Deney Gruplarına Göre Yem Tüketim Miktarlarına İlişkin Bulgular.....	66
4.3. Davranış Testlerine İlişkin Bulgular	69
4.3.1. Açık Alan Testi.....	69
4.3.2. Zorlu Yüzme Testi.....	75
4.3.3. Sükroz Tercih Testi	77
4.3.3.1. Deney Gruplarına Göre Sükrozlu ve Normal Su Tüketim Miktarı	78
4.4. Biyokimyasal Bulgular.....	80

4.5. Dopamin ve Serotonin Enzim Seviyeleri	82
4.6. Beyin Dokularının Sagital Kesitlerin Genel Histolojik Gösterimi.....	82
4.7. Beyin Dokularının Sagital Kesitlerinde BDNF Ekspresyonu	83
4.8. Beyin Dokularının Sagital Kesitlerinde mTOR Ekspresyonu.....	84
4.9. Beyin Dokusu Kesitlerinde BDNF ve mTOR İmmünreaktivite Ölçümleri .	84
5. TARTIŞMA	86
5.1. Deney Gruplarına Göre Ratların Vücut Ağırlığına İlişkin Bulgular	86
5.2. Sürece göre Davranış Testlerine İlişkin Bulgular	87
5.3. Deney Gruplarına göre Davranış Testlerine İlişkin Bulgular	89
5.4. Deney Gruplarına göre Bazı Biyokimyasal Bulgular.....	92
5.5. Deney Gruplarına göre Dopamin ve Serotonin Enzim Seviyeleri	93
5.6. Deney Gruplarına göre BDNF Protein Ekspresyonu	95
5.7. Deney Gruplarına göre mTOR Protein Ekspresyonu.....	98
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	102
7. KAYNAKLAR	105

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

KISALTMALAR ve SİMGELER

5-HT	: 5-hidroksitriptamin
açıl-CoA	: Açıl-koenzim A
AKT	: Protein kinaz B
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BKİ	: Beden Kütle İndeksi
Camp	: Siklik AMP
CO	: Kopra Yağı
CREB	: Siklik AMP Yanıt Elementi Bağlayıcı Protein
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	: C-reaktif Protein
CUMS	: Kronik Öngörülemeyen Hafif Stres Modeli
ÇDYA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
DAG	: Diaçilgliserol
DEKAM	: Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi
DEPTOR	: DEP-domain İçeren mTOR-Etkileşen Protein
DHA	: Dokozahekzonoik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DYA	: Doymuş Yağ Asitleri
EFSA	: European Food Safety Authority
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
eIF4B	: Ökaryotik Çeviri Başlatma Faktörü 4B
EPA	: Eikazopentonoik Asit
ERK/MAPK	: Ekstraselüler Sinyal Düzenleyici Kinaz
ERK	: Hücre Dışı Sinyal-İlişkili Kinaz

FAO	: Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
GPCR	: G-Protein-Bağlı Reseptörler
HPA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aks
hs-CRP	: Yüksek Hassasiyetli C-reaktif Protein
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri
IL- 1ra	: İnterlökin-1ra
IL-1	: İnterlökin-1
IL-10	: İnterlökin-10
IL-1b	: İnterlökin 1-beta
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
JNK	: c-Jun N-Terminal Kinaz
KY	: Krill Yağı
MAOI	: Monoamin Oksidaz İnhibitörü
MAP	: Mitojenle Aktifleştirilen Protein
MAPK/ERK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz/Ekstraselüler Sinyalle Düzenlenen Kinaz
MAPK	: Mitojen-Aktiveli Protein Kinaz
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
MCT	: Orta Zincirli Yağ Asitleri
MDB	: Majör Depresif Bozukluk

mLST8	: mTOR İlişkili Protein, LST8 Homoloğu
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin (Rapamisinin Memelilerdeki Hedefi)
n-3 PUFA	: n-3 Çoklu Doymamış Yağ Asiti
NF-kB	: Nükleer Faktör kB
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NO	: Nitrikoksit
NPY	: Nöropeptit Y
NPY2R	: Nöropeptit Y Reseptör Sistemi
NPY-NPY2R	: Nöropeptid Y ve Reseptör Sistemi
NT	: Nörotrofin
p70S6K	: Ribozomal Protein S6 Kinaz
p75NTR	: Pan Nörotrofik Reseptör
PC	: Fosfoditilkolin
PDGF	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
PE	: Fosfatidiletanolamin
PGH2	: Prostaglandin H2
PI-3 K	: Fosfoditilinositol 3-kinaz
PI3K-Akt	: Fosfotidil İnoзит 3-kinaz
PL	: Fosfolipid
PLC-γ	: Fosfolipaz C gamma
PRAS40	: Prolin Bakımından Zengin 40 kDa Akt Substratı
RAPTOR	: TOR'un Düzenleyici İlişkili Proteini
RBC	: Kurutma, Ağartma ve Kokusu Giderme İşlemi

REDD1	: mTOR'un Negatif Regulatorü
RhoA-GTP	: RhoA-guanin Tri Fosfat
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SD	: Standart Diyet
SD+KY	: Standart Diyet + Krill Yağı
SD+MCT	: Standart Diyet + Hindistan Cevizi Yağı
SNRI	: Serotonin-norepinefrin Geri Alım İnhibitörü
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SSRI	: Serotonin Geri Alım İnhibitörü
TAG	: Triasilgliserol
TAO	: Toplam Antioksidan
TCA	: Trisiklik Antidepresan
TG	: Trigliserit
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü- β
Th1	: T-helper 1 Hücreleri
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
TLR-4	: Toll Benzeri Reseptör 4
TPH	: Triptofan Hidroksilaz
Trk	: Tropomiyozin Reseptör Kinaz
TrkA	: Tropomiyozin Reseptör Kinaz A
TRP	: Triptofan
TPH2	: Triptofan hidroksilaz 2 mRNA
Tti1/Tel2	: Telo 2 Etkileşimli Protein 1
VCO	: Sızma Hindistan Cevizi Yağı
YYD	: Yüksek Yağlı Diyet

YYD+KY : Yüksek Yağlı Diyet + Krill Yağı
YYD+MCT : Yüksek Yağlı Diyet + Hindistan Cevizi Yağı
ZYT : Zorunlu yüzme testi



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Depresyon Araştırmalarında Yaygın Olarak Kullanılan İnflamatuvar Biyobelirteçler	10
Tablo 2.2.	Enzim Bağlı Reseptörler ve Bağladıkları Büyüme Faktörleri	14
Tablo 2.3.	Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre Yetişkinlerde Kullanılan Obezite Sınır Değerleri	21
Tablo 2.4.	Yaygın Kullanılan Yağların Yağ Asidi Kompozisyonu	41
Tablo 3.1.	Her Bir Gruptaki Hayvan Sayısı ve Deney Müdahalesi Grupları	56
Tablo 3.2.	Deney Müdahalesinde Kullanılan Yemlerin İçerikleri	57
Tablo 3.3.	Işık Mikroskobu Doku Hazırlama Tekniği (Kaymak, 2019).....	59
Tablo 3.4.	Hematoksilen-Eozin Boyama Tekniği (Kaymak, 2019).....	60
Tablo 3.5.	İmmünohistokimyasal Boyama Tekniği (Kaymak, 2019).....	61
Tablo 4.1.	Deney Gruplarına Göre Ratların Vücut Ağırlığına İlişkin Bulgular	65
Tablo 4.2.	Ratların Ölçüm Aralığı ve Deney Gruplarına Göre Yem Tüketim Miktarları (g).....	68
Tablo 4.3.	Süreçe Göre Açık Alan Testi Davranış Değerleri	71
Tablo 4.4.	Deney Gruplarına Göre Açık Alan Testi Davranış Değerleri.....	74
Tablo 4.5.	Süreçe Göre Zorlu Yüzme Testi Davranış Değerleri.....	75
Tablo 4.6.	Deney Gruplarına Göre Zorlu Yüzme Testi Davranış Değerleri.....	76
Tablo 4.7.	Süreçe Göre Sükrozlu ve Normal Su Tüketim Miktarı	77
Tablo 4.8.	Deney Gruplarına Göre Sükrozlu ve Normal Su Tüketim Miktarı	79
Tablo 4.9.	Deney gruplarına göre ratların bazı biyokimyasal bulguları	81

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Enzim bağı reseptörler ve bağıladıkları büyüme faktörleri (Chao, 2003)....	15
Şekil 2.2.	İnflamasyon hipotezi: Obeziteye bağı kronik inflamasyon patofizyolojisi ve periferik insülin direnci.	26
Şekil 3.1	Omega-3 yağı asitlerinin Krill yağındaki yapısı (Ulven ve ark., 2011)	32
Şekil 3.2.	Depresyon modelinin oluşturulması- Kafes eğilendirme.....	52
Şekil 3.3.	Depresyon modelinin oluşturulması- 4 °C soğuk suda yüzdürme	53
Şekil 3.4.	Depresyon modelinin oluşturulması- Yabancı obje	53
Şekil 3.5.	Açık alan testi düzeneğı	54
Şekil 3.6.	Sükroz tercih testi düzeneğı	55
Şekil 3.7.	Zorlu yüzmeye testi düzeneğı	56
Şekil 3.8.	Diyet Müdahalesinde Kullanılan Yemlere Ait Görseller	58
Şekil 4.1.	Deney Gruplarına göre Depresyon Modeli ve Diyet Müdahalesi Sonrası Dopamin ve Serotonin Düzeyleri*Tek yönlü varyans analizi.....	82
Şekil 4.2.	Deney Gruplarına Ait Beyin Dokularının Sagittal Kesitlerin Genel Histolojik Gösterimi*Hematoksilen-Eozin boyama, ×4; ölçek çubuğı, 500 µm	83
Şekil 4.3.	Deney Gruplarına Ait Beyin Dokularının Sagittal Kesitlerinde BDNF Protein Ekspresyonunun Gösterimi. İmmünohistokimyasal boyama, ×4; ölçek çubuğı, 500 µm.....	83
Şekil 4.5.	Deney Gruplarına Ait Beyin Dokularının Sagittal Kesitlerinde mTOR Protein Ekspresyonunun Gösterimi (İmmünohistokimyasal boyama, ×4; ölçek çubuğı, 500 µm).....	84
Şekil 4.6.	Deney Gruplarından Elde Edilen Beyin Dokusu Kesitlerinde BDNF ve mTOR İmmünreaktivite Ölçümlerinin İstatistiksel Analizi.....	85

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yorgunluk, suçluluk hissi, özgüven eksikliği, iştah azalması ve uyku bozuklukları gibi semptomlar ile karakterize olan depresyon, dünya nüfusunun yaklaşık beşte birini etkileyen, çoğunlukla tekrarlayan ve hayatı tehdit eden sonuçları olabilen kronik bir hastalıktır (Yan ve ark., 2010). Depresyon ve ilişkili hastalıkların dünya nüfusunu giderek artan oranlarda etkilemesi, yakın zamanda hastalığın etiyojisi ile ilgili çalışmaların artmasına ve hastalık etiyojisinde yeni hipotezlerin kurulmasına neden olmuştur (Maldonado-Bouchard ve ark., 2016). Bu durum sonucunda, depresyonun yıllardır bilinen genetik ve çevresel faktörlerine ilave olarak stres, inflamasyon ve immünolojik süreçlerin depresyon üzerindeki etkisi daha net anlaşılmaya başlanmıştır (Maldonado-Bouchard ve ark., 2016). Depresyonun temel tetikleyicilerinden stresin etkilerinin değerlendirilmesi için insanlar üzerinde çalışma yapmak etik kaygıları da beraberinde getirmektedir (Kalueff ve Tuohimaa, 2004). Bu ve benzeri durumlarda, etik çerçeveler doğrultusunda hayvan modellerin kullanılması daha çok tercih edilen bir yöntemdir (Kalueff ve Tuohimaa, 2004).

Depresyon, inflamatuvar yanıtı tetikleyen bir hastalık olmakla birlikte inflamasyonun eşlik ettiği ve yaşamı zorlaştıran birçok hastalık da depresyona neden olmaktadır (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Başka bir açıdan değerlendirildiğinde, toplumda depresif belirtilerin artışında obezite gibi süregelen düşük dereceli inflamasyonun eşlik ettiği kronik hastalıklarının varlığı ve prognozunun da etkisi olabileceği düşünülmektedir (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Özetle; stres, inflamasyon ve kronik hastalıklar arasında karşılıklı bir etkileşim bulunduğu söylenebilir (Reis ve Sipahi, 2017). Depresyon ve inflamasyonun etiyojisini saptamaya yönelik yapılan çalışmalarda, bozulmuş hücrel immüitenin ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin artışının rolü olduğu saptanmıştır

(Yanartaş ve ark., 2014). Hücresel immünitedeki birtakım bozukluklar ve inflamatuvar belirteç düzeylerindeki artışın önüne besinlerle yeterli miktarda antioksidan alımı ile geçilebilmektedir (Aruselman ve ark., 2016).

Krill yağı okyanusta yaşayan *Euphausia superba* canlısından elde edilen, omega-3, eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) içeriği oldukça zengin, günümüzde popülerliği artan bir yağdır (Xie ve ark., 2019). Krill yağı, omega-3 yağ asitleri, A vitamini, E vitamini, yağda çözünebilen antioksidan bir karotenoid olan astaksantin ve fosfolipitlerin yanında çok çeşitli yağ asitlerinden oluşmaktadır (Xie ve ark., 2019). Krill yağı içerisindeki omega-3 yağ asitlerinin fosfolipitlere tutunuyor olması, Krill yağını diğer deniz kaynaklı omega-3 yağ asidi kaynaklarına göre farklı kılmaktadır (Xie ve ark., 2019). Ek olarak, yapısında doğal olarak bulunan astaksantin, kuvvetli stabiliteye sahip oldukça güçlü bir antioksidandır (Xie ve ark., 2019). Bu özellikleri sayesinde, Krill yağının kronik inflamatuvar süreçle karakterize hastalıklarda, depresyon gibi kognitif fonksiyonların ve mental sağlığın etkilendiği hastalıklarda olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir (Massrieh, 2008). Literatür taramasında, ratlar üzerinde Krill yağı suplementasyonu yapılarak gerçekleştirilen bir çalışmada, çalışma sonucunda ratların kognitif fonksiyonunda artış ve Krill yağının antidepresan benzeri etki gösterdiği sonucu ile karşılaştırılması bu bulguyu destekler niteliktedir (Wibbrand ve ark., 2013).

Depresyon, kronik stres, obezite ve kan yağlarında artış döngüsel olarak ilerleyen bir süreçtir (Milaneschi ve ark., 2019). Altı-12 arasında karbon içeren orta zincirli yağ asitleri (MCT), kısa karbon uzunluğuna sahip olmaları nedeniyle diğer trigliseritlerden ayrılmaktadır (Sung ve ark., 2018). MCT'ler şilomikronlar aracılığı ile lenflere taşınan uzun zincirli yağ asitlerinin aksine portal kan yolu ile direk olarak karaciğere taşınır (Sung ve ark., 2018). Ek olarak, MCT yağ asitleri mitokondriyal membrana taşınırken karnitin mekiğine ihtiyaç duymamaktadır (Sung ve ark., 2018). Özetle, MCT yağ asitlerinin taşınma yolu ve oksidasyon hızı, uzun zincirli asitlerinden farklıdır (Sung ve ark., 2018). Orta zincirli yağ asitlerinin vücut yağ depolarını azaltıcı bir etkisi vardır (Sung ve ark., 2018). Literatürde, MCT içeren diyetle beslenen ratların ağırlık kazanımının uzun zincirli yağ asitlerini (LCT) içeren diyetle beslenen ratlara kıyasla daha az olduğunu ve MCT yağ asitlerinin vücut ağırlığının azalttığını saptayan çalışmalar mevcuttur (Birk ve Brannon, 2004; Xia ve ark., 2022). Yüksek MCT ile

beslenen ratlarda yağ birikiminin azalması, karaciğerde MCT türevi yağ asitlerinin zorunlu oksidasyonundan kaynaklanıyor olabilir ve MCT yağ asitleri; termojenezi hızlandırarak ve tokluğu artırarak adipositlerdeki yağ birikimini azaltabilir (Birk ve Brannon, 2004). MCT'ler bu özellikleri sayesinde, depresyon, kronik stres ve obezite arasındaki kısır döngünün kırılmasını sağlayabilir (Birk ve Brannon, 2004).

Yeterli ve dengeli beslenme, diyetle makro besin öğelerinden gelen enerjinin vücudun gereksinimine göre düzenli dağılması anlamına gelmektedir (Mastronuzzi ve Grattagliano, 2019). Diyetle karbonhidrat, protein ve yağ olarak adlandırılan makro besin öğelerinden gelen enerji yüzdelerinin bozulması obeziteye neden olan en önemli faktörlerden biridir (Mastronuzzi ve Grattagliano, 2019). Bu doğrultuda özellikle diyetle yağlardan gelen enerji göz ardı edilmemelidir (Mastronuzzi ve Grattagliano, 2019). Yüksek yağ içeren diyet ile beslenme, obezitenin en önemli tetikleyicilerindendir (Li ve ark., 2020). Obezitenin düşük dereceli kronik inflamasyon ile karakterize bir hastalık olduğu göz önünde bulundurulursa inflamatuvar süreç ile tetiklenen depresyon ve ilişkili bulguların obezite ile bir arada görülmesi beklenen bir durumdur (Quakinin ve ark., 2018).

Krill yağı önemli antiinflamatuvar yağ asitlerinden omega-3, A vitamini, E vitamini ve astaksantin gibi kuvvetli antioksidanlar bakımından zengin olması nedeniyle, inflamasyon ve inflamasyon ile ilişkili obeziteye karşı koruyucu etki göstermektedir (Son ve ark., 2022). İnflamasyon, obezite ve depresyon ilişkisinden yola çıkarak Krill yağının depresyonda da olumlu etkileri olacağı öngörülmektedir. Orta zincirli yağ asitleri, termik etki ve tokluk hissini artırarak adipositlerdeki yağ birikimini azaltmaktadır (Mumme ve Stonehouse, 2015). Bir diğer deyişle, MCT'lerin vücut yağ depolarını azaltıcı etkisi vardır (Mumme ve Stonehouse, 2015). Bu özellikleri, obezitenin tedavisi ve önlenmesinde MCT'leri benzersiz kılmaktadır (Mumme ve Stonehouse, 2015). Krill yağına benzer şekilde, inflamasyon, obezite ve depresyon ilişkisinden yola çıkarak orta zincirli yağ asitlerinin de depresyonda olumlu etkileri olacağı öngörülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, iki farklı yağ türünün (Krill ve Hindistan cevizi yağı) yüksek yağlı diyetle veya kontrol diyeti ile birlikte tüketildiğinde obezite, depresyon, beyin ve kandaki inflamatuvar süreçler üzerindeki etkilerini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEPRESYON

2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Yorgunluk, suçluluk hissi, özgüven eksikliği, iştah azalması ve uyku bozuklukları gibi semptomlar ile karakterize olan depresyon (majör depresif bozukluk), çoğunlukla tekrarlayan ve hayatı tehdit eden sonuçları olabilen kronik bir hastalıktır (Casey, 2017). Depresyon; bireyin hislerini, düşüncelerini, davranışlarını olumsuz yönde etkilemekte ve kişide bir zamanlar keyif aldığı etkinliklere karşı ilgi kaybına (anhedoni) neden olmaktadır (Casey, 2017). Bu durum bireyde çeşitli duygusal ve fiziksel sorunlara yol açmakta ve bireyin çalışma yeteneğini azaltmaktadır (Casey, 2017).

- Sürekli olarak üzgün hissetme veya depresif bir ruh hali içinde olma,
- Bir zamanlar zevk alınan etkinliklere karşı ilgi veya zevk kaybı,
- İştahta değişiklikler – diyetle ilgisi olmayan ağırlık kaybı veya kazanımı,
- Çok fazla uyuma/uyku bozuklukları,
- Enerji kaybı veya sürekli yorgunluk hissi,
- Yerinde duramama, sürekli el sıkma gibi amaçsız fiziksel aktivitede artış veya başkaları tarafından gözlemlenebilecek kadar şiddetli derecede yavaş hareketler yapma/konuşma,
- Kendini değersiz ve suçlu hissetme,
- Düşünme, konsantre olma veya karar verme güçlüğü,
- Ölüm veya intihar düşünceleri içinde olma gibi belirtiler depresyon tanısı içerisinde yer almaktadır. Bu belirtiler kişiye göre hafif veya şiddetli seyredebilmektedir (Casey, 2017). Depresyon tanısı için sıralanan bu semptomlar

en az iki hafta sürmeli ve bireyin rutin hayatında / fonksiyonlarında değişiklik olmalıdır (Casey, 2017).

Bir yıl içerisinde ortalama 15 yetişkinden birinin (%6.7) depresyondan etkilendiği bildirilmiştir ve yaklaşık altı kişiden biri (%16.6) hayatlarının bir döneminde depresyon tanısı almaktadır (Malhi ve Mann, 2018). Depresyonun en sık görölme yaşının ergenlik dönemi sonları ve yirmili yaşların ortası olduğu saptanmıştır (Malhi ve Mann, 2018).

2.1.2. Risk Faktörleri

Depresyon; biyokimya, beyin yapısı, genetik, yaşam stili, kişilik özellikleri, çevresel faktörler, kronik stres ve inflamasyon gibi altta yatan birçok sebebi olabilen bir hastalıktır (Hammen, 2018).

2.1.2.1. Kadın cinsiyet hormonları

Kadınların erkeklere kıyasla majör depresyon yaşama sıklığının iki kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (Hammen, 2018). 15-49 yaş aralığını kapsayan üreme döneminde kadınlarda depresif semptomların pik yaptığı saptanmıştır, hormonal faktörlerin bu durumda rol oynadığı düşünölmektedir (Hammen, 2018).

Kadınlar özellikle mensturasyon, gebelik, doğum ve pre-menopozol dönem gibi hormon dengesizliğinin olduğu zamanlarda depresif bozukluklara daha yatkındır (Hammen, 2018) Menopozdan sonra ise depresyon riski azalmaktadır (Hammen, 2018). Doğum ve tiroid hormonlarında dengesizliğin neden olduğu hormon dalgalanmaları da depresyona neden olabilir (Hammen, 2018). Hızlı hormonal değişikliklerin doğumdan sonra ortaya çıkan postpartum depresyonda da rolü olduğuna inanılmaktadır (Hammen, 2018).

2.1.2.2. Aile öyküsü ve genetik

Birinci derece akrabalarında (ebeveyn/çocuk/kardeş) depresif semptomlar olan bireylerin depresyon prevalansının olmayanlara kıyasla daha yüksek (yaklaşık %40) olduğu rapor edilmiştir (Hammen, 2018). Genetiğin depresyon gelişiminde önemli bir faktör olduğu net olarak bilinse de hâlen hangi genlerin depresyonda rol oynadığı tam olarak belirlenememiştir (Hammen, 2018). Çevresel faktörlerin genetik üzerindeki rolü de göz ardı edilmemelidir (Hammen, 2018).

2.1.2.3. Beyindeki Nörotransmitter Düzeyi

Nörotransmitterler, beynin farklı alanlarının birbirleriyle iletişim kurmasına yardımcı olan kimyasal maddelerdir (Hammen, 2018). Depresyonun olası bir biyolojik nedeni, duygudurum düzenlemesinde yer alan nörotransmitterlerdeki dengesizliktir (Hammen, 2018). Dopamin, serotonin ve norepinefrin dahil olmak üzere belirli nörotransmitterler, ruh halinde önemli rol oynamaktadır (Hammen, 2018). Nörotransmitter düzeyindeki fazlalık veya azlık, klinik depresyon olarak tanımlanan semptomlara yol açabilir (Hammen, 2018). Sıklıkla reçete edilen antidepresan ilaçlardan olan, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler) ve trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) genellikle beyindeki belirli nörotransmitterlerin seviyelerini değiştirmeye odaklanmaktadır (Hammen, 2018).

2.1.2.4. Kronik stres

Kronik stres, vücudun sağlıklı/istendik stres yanıtını düşürerek bireyleri depresyona yatkın hâle getirmektedir (Hammen, 2018). Uzun süreli stres; hipotalamus, hipofiz bezi ve adrenal bezler arasındaki etkileşimi düzenleyen hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (HPA) ekseninin aşırı aktivitesine neden olmaktadır (Hammen, 2018). HPA eksen, vücudun stres yanıtında hayati bir rol oynamaktadır (Hammen, 2018).

HPA'nın aşırı aktivasyonu, vücudun stres hormonu olarak adlandırılan kortizol ve epinefrin salgısını anormal derecede artmakta bu durum ise depresyon dâhil birçok sağlık sorununa neden olmaktadır (Hammen, 2018). Araştırmalar, depresyonu olan kişilerin yaklaşık %70'inde HPA eksen işlev bozukluğunun görüldüğünü göstermektedir (Hammen, 2018; Yang ve ark., 2015).

2.1.2.5. Sirkadiyen Ritim Bozuklukları

Mevsimsel duygudurum bozukluğu (mevsimsel değişikliğe bağlı majör depresif bozukluk) olarak adlandırılan bir tür depresyonun, vücudun sirkadiyen ritmindeki bozukluktan kaynaklandığına inanılmaktadır (Hammen, 2018).

Göze gelen ışık, sirkadiyen ritmi etkilemektedir (Hammen, 2018). Günlerin daha kısa olduğu kış aylarında bu ritim bozulmaktadır (Hammen, 2018). Kısa, karanlık günlerin olduğu soğuk iklimlerde yaşayan insanların depresyon bakımından daha yüksek risk

altında olduğu söylenebilir (Hammen, 2018). Sirkadiyen ritimdeki bozulmalara ek olarak, güneş ışığına düşük derecede maruziyet beyinde seratonin seviyelerinde düşüşe neden olabilir ve bu durum bireyin ruh halini etkileyebilir (Hammen, 2018). Benzer şekilde, mevsimsel değışiklikler de vücutta melatonin seviyelerini değıştirerek uyku bozuklukları ve ruh hâli değışikliklerine sebep olabilmektedir (Hammen, 2018).

2.1.2.6. İlaç ve Madde Kullanımı

İnsanlar genellikle kendilerini daha iyi hissetmek için madde veya alkol kullanmaktadır fakat bu maddeler çoğu zaman bireyde tam tersi etki yaparak kişinin kendini daha kötü hissetmesine neden olmaktadır (Davis ve ark., 2008). Reçeteli ilaçlar da dâhil olmak üzere bazı ilaçların depresif semptomlara yol açtığı bilinmektedir (Davis ve ark., 2008). Bu durum, madde kaynaklı depresyon olarak bilinir (Davis ve ark., 2008). Madde kaynaklı depresyon, bir ilacın/maddenin sürekli kullanımında veya aniden kesilmesi durumunda açığa çıkabilir (Davis ve ark., 2008). Virüslere ve kanser hücrelerine doğrudan saldıran interferon türü ilaçlar, inflamasyon tedavisinde kullanılan kortikosteroidler, kalp rahatsızlıklarında kullanılan digoksin ve antiepileptik ilaçlar sıklıkla kullanılan ve madde kaynaklı depresyona neden olan ilaçlardır (Davis ve ark., 2008).

Çalışmalar, madde kaynaklı depresyon atakların yaklaşık yarısının ağır alkol kullanımından kaynaklandığını göstermektedir (Agabio ve ark., 2018; McHugh ve Weiss, 2019). Madde kaynaklı depresyonla yaygın olarak ilişkili diğer maddeler arasında kokain ve opioidler, özellikle de eroin bulunmaktadır (Davis ve ark., 2008). Bu maddelerin beyindeki nörotransmitter düzeyini değıştirdiği bilinmektedir (Davis ve ark., 2008).

2.1.2.7. Beslenme Bozuklukları

Yeterli ve dengeli beslenme, beyin fonksiyonu için çok önemlidir. İhtiyaç duyduğu gerekli besinleri alamayan bireyin, fiziksel ve zihinsel sağlık sorunları yaşama riski daha yüksektir (Lang ve ark., 2015). Çok fazla işlenmiş besin tüketmek, depresyon riskini arttırabilir (Lang ve ark., 2015). Benzer şekilde, çok fazla basit karbonhidrat tüketimi, özellikle kadınlarda depresyon semptomları ile ilişkili bulunmuştur (Lang ve ark., 2015).

Arařtırmalar ayrıca depresyonu olan kiřilerin kan folik asit, B₁₂, D vitamini, çinko, bakır ve manganez düzeylerinin dūřuk olduėunu bulmuřtur (Coppen ve Bolander-Gouaille, 2005; Geng ve ark., 2019; Serefko ve ark., 2013). Dolayısıyla bu antioksidan besin öğelerini tūketmek veya takviye almak depresyon belirtilerini hafifletmeye yardımcı olabilir denilebilir (Coppen ve Bolander-Gouaille, 2005; Geng ve ark., 2019; Serefko ve ark., 2013).

Depresyona karřı koruyucu bir faktör olarak kabul edilen bir grup besin öėesi de omega-3 yaė asitleridir (Appleton ve ark., 2015; Wani ve ark., 2015). Arařtırmalar, omega-3-yaė asitleri açısından zengin bir diyet tūketen kiřilerin major, prenatal ve bipolar depresyon geliřme riskinin daha dūřuk olduėunu göstermektedir (Appleton ve ark., 2015; Wani ve ark., 2015).

2.1.2.8. İnflamasyon

Depresyon, inflamatuvar yanıtı tetikleyen bir hastalık olmakla birlikte inflamasyonun eşlik ettiği ve yaşamı zorlaştıran birçok hastalık da depresyona neden olmaktadır (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015).

2.2. DEPRESYON ve İNFLAMASYON

Depresyon ve inflamasyon, birlikte seyretmekte ve birbirini beslemektedir (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Bu ift yönlü dğnn sağlıkla ilgili bilinen net sonuçları vardır (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Artmış inflamasyon; kardiyovasküler hastalık, diyabet, metabolik sendrom, romatoid artrit, astım, multipl skleroz, kronik ağrı ve psoriasis dahil olmak üzere bir dizi bozukluk ve sistemik hastalığa sebep olur, bu hastalıkların her biri depresyon açısından yüksek risk faktörüdür (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015).

Geniş kapsamlı  meta analiz çalışmasında; majör depresif bozukluğu (MDB) olan bireyler ile kontrol grubundaki bireyler arasında interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin 1-beta (IL-1b), çözünür interlökin-2 (IL-2) reseptörü, interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin anlamlı olarak farklı olduğu saptanmıştır (Dowlati ve ark., 2010; Howren ve ark., 2009; Lui ve ark., 2012). Benzer şekilde prospektif çalışmalarda da MDB'li bireylerin serum IL-6 ve CRP düzeylerinin yüksek seyrettiği saptanmıştır (Copeland ve ark., 2012; Deverts ve ark., 2010; Duivis ve ark., 2011; Matthews ve ark., 2010).

Sitokinler, ruh hali ile ilgili çeşitli süreçleri etkileyerek depresif belirtilere neden olur (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Artmış inflamasyon; beynin ruh hâli ile ilgili bölgelerinde nörotransmitter disregülasyonuna neden olarak nöron sağlığını bozar ve nöronal aktiviteyi değiştirir (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Periferden salınan sitokinlerin moleküler, hücrel ve nöral yollarla beyne yolladığı sinyaller merkezi sinir sisteminde inflamasyonun artmasına neden olur (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Sitokinler; dopamin, glutamat ve serotonin dahil olmak üzere ruh halini sinerjistik olarak etkileyen nörotransmitterlerin üretimini, metabolizmasını ve taşınmasını değiştirmektedir (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015).

İnflamasyon ayrıca nöronal büyüme ve hayatta kalma sürecini de etkilemektedir (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Sitokinler, prefrontal korteks ve amigdala gibi ruh hali ile ilgili beyin bölgelerindeki glial hücrelere zarar veren oksidatif stresi tetikler (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Sitokin kaynaklı glutamat düzensizliği eksitotoksisteye yol açabilir, bu durum sonucunda beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nöronal sağlığı, nöroplastisiteyi ve nörojenezi destekleyen nörotrofik faktörlerin üretimi azalabilir (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015).

Nöral süreçler üzerindeki etkilerine ek olarak, sitokinler, HPA eksen işleyişinde de düzensizliğe neden olurlar ki bu durum depresyonun temel karakteristik özelliğidir (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Glukokortikoidler, tipik bir negatif geri besleme döngüsü yoluyla inflamasyonu azaltmaktadır dolayısıyla anormal glukokortikoid sinyalizasyonu, depresyon sürecini ve ilerlemesini etkilemektedir (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Ek olarak; inflamasyon, mitojenle aktive edilen protein (MAP) kinazları ve p38'i indükleyerek immünoisitlerde ve immünoisitlerin hücrel hedeflerinde glukokortikoid direncine neden olabilir (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Bu durum sonucunda, nükleer faktör kB (NF-kB) gibi sitokin sinyal iletim yolları, glukokortikoid reseptör fonksiyonu ve ekspresyonunu bozarak depresif semptomların daha da şiddetlenmesine neden olur (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Sitokin bağımlı glukokortikoid reseptör direnci; kortikotropin salgılayan hormon ve sitokinlerin üretimi üzerindeki inhibitör geribildirimini azaltır, stres-tepki sistemini yoğunlaştırır (Anacker ve ark., 2013; Tata ve Anderson., 2010). Glukokortikoid reseptör proteini, hipokampusün ana nöronal alt bölgeleri boyunca yoğun bir şekilde eksprese edilir (Anacker ve ark., 2013; Tata ve Anderson., 2010). BDNF, hipokampüste güçlü bir yapısal plastisite

modulatorü olarak işlev görmektedir ve nöronal sağkalımı artırarak koruyucu etkilere aracılık eder (Anacker ve ark., 2013; Tata ve Anderson., 2010). Sürekli glukokortikoid maruziyeti, hipokampal alt alanlarda dentritik atrofiye yol açar, hipokampal ve kortikal bölgelerde BDNF ekspresyonunda bir düşüşe neden olarak nöronal hücre sağkalımını azaltır (Anacker ve ark., 2013; Tata ve Anderson., 2010).

Özetle; depresyon ve inflamasyon, bir dizi sistemik hastalıkla bağlantılıdır ve açıklanan süreçlerin bu hastalıklar üzerinde etkisi vardır (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Depresyonu olan bireylerde inflamasyonu tedavi etmek iyileşme sürecini hızlandırabilir ve depresyonun tekrarlama riskini azaltabilir (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015).

Tablo 2.1. Depresyon Araştırmalarında Yaygın Olarak Kullanılan İnflamatuvar Biyobelirteçler (Dowlati ve ark., 2010; Howren ve ark., 2009).

İnflamatuvar Biyobelirteç	Avantaj	Dezavantaj	Yorum
CRP	*Yerel klinik laboratuvarlarda rutin olarak test edilir. *Diüurnal farklılıklardan etkilenmez. *5 mg/L'den büyük olması literatür tarafından belirlenen ortak risk değeridir.	*Akut strese sitokinlerden daha az duyarlıdır. * Diğer belirteçlerle karşılaştırıldığında psikososyal stresörlerle bağlantısının daha az güvenilir olduğu bulunmuştur.	*Karaciğerde sentezlenir, IL-6'ya yanıt olarak salgılanır. *Yarılma ömrü, 15-19 saattir. *Kardiyovasküler hastalıklarda risk etmeni olduğu net bir şekilde saptanmıştır.
IL-6	*Depresyonla ilişkisi en güçlü olan biyobelirteçtir. * Yüksek duyarlılığı nedeniyle depresyon araştırmalarında en yaygın olarak kullanılan inflamatuvar biyobelirteçtir. * Hem akut hem de kronik stres faktörlerine karşı duyarlıdır.	*Yerel klinik laboratuvarlarda rutinde bakılması sınırlıdır. *Laboratuvarlar arasında test tipi ve test prosedürlerine bağlı cut-off noktaları değişmektedir. *Değer; diüurnal farklılıklardan, uyku süresinden, egzersiz yoğunluğu ve son egzersizin yapıldığı süreden etkilenmektedir (3-50 kata kadar farklılık).	*Yarılma ömrü 6 saatten azdır. *Katekolaminler, IL-6 seviyelerini artırır. *Sabah açlığı durumunda ölçülür ise değişkenlik minimuma iner.
TNF-α	*Klinik çalışmalarda depresyonla pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır.	*Yerel klinik laboratuvarlarda rutinde bakılması sınırlıdır. *Laboratuvarlar arasında test tipi ve test prosedürlerine bağlı cut-off noktaları değişmektedir.	*Sabah açlığı durumunda ölçülür ise değişkenlik minimuma iner. *Sitokin inhibitör tedavisi ile düzeyi düşürülebilir.
IL-1α	*Klinik çalışmalarda depresyonla pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır.	*Yerel klinik laboratuvarlarda rutinde bakılması sınırlıdır. *Laboratuvarlar arasında test tipi ve test prosedürlerine bağlı cut-off noktaları değişmektedir.	*Sabah açlığı durumunda ölçülür ise değişkenlik minimuma iner.
IL-1β	*Klinik ve meta-analiz çalışmalarında depresyonla pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır.	*Yerel klinik laboratuvarlarda rutinde bakılması sınırlıdır. *Laboratuvarlar arasında test tipi ve test prosedürlerine bağlı cut-off noktaları değişmektedir.	*Sabah açlığı durumunda ölçülür ise değişkenlik minimuma iner.

2.3. DEPRESYON ile İLİŞKİLİ BİRİNCİ MESAJCILAR, RESEPTÖRLER ve SİNYAL YOLAKLARI

Hücrede meydana gelen birçok olay için sinyalizasyona ihtiyaç duyulmaktadır (Kırdağ ve ark., 2019). Hücreye intrinsik veya ekstrinsik olarak iletilen uyarılar; hormonlar, sitokinler, nörotransmitterler ve büyüme faktörleri gibi birinci mesajcılar aracılığı ile sentezlenmektedir (Kırdağ ve ark., 2019). Sentezlenen bu moleküller hidrofobik veya hidrofilik özellik göstermektedir (Kırdağ ve ark., 2019).

Suda çözünür yapıya sahip hidrofilik moleküller, reseptörler aracılığıyla hücre içerisine alınırlar (Kırdağ ve ark., 2019). Bu sebeple, hidrofilik moleküllerin reseptörleri hücre membranında bulunmaktadır (Kırdağ ve ark., 2019). Hidrofilik moleküllerin etki süreleri kısa etkileri ise hızlıdır (Kırdağ ve ark., 2019). Büyüme faktörleri, nörotransmitterler ve protein yapılı hormonlar bu grup içerisinde yer almaktadır (Kırdağ ve ark., 2019).

Suda çözünür olmayan apolar yapıdaki hidrofobik moleküller ise hücre membranını difüzyon ile geçerler (Kırdağ ve ark., 2019). Bu moleküllerin reseptörleri nükleus veya sitoplazmada bulunur, etkileri yavaş etki süreleri ise uzundur (Kırdağ ve ark., 2019). Steroid yapıdaki hormonlar, retinoik asit, vitamin D3, tiroid hormonu, karbonmonoksit ve nitrikoksit (NO) ise bu grupta yer almaktadır (Kırdağ ve ark., 2019).

2.3.1. Hücre Yüzey Reseptörleri

Hücre yüzey reseptörleri, bağlı bulundukları uyarı iletim mekanizmalarına göre üç sınıfta incelenirler (Tuncer ve Kozacı, 2022). Bunlar; G proteinine bağlı reseptörler (GPCR'ler), iyon kanallarına bağlı reseptörler ve enzime bağlı reseptörlerdir (Tuncer ve Kozacı, 2022).

G-protein-bağlı reseptörler (GPCR'ler) ekstrinsik sinyallere cevap olarak hücrenel membran boyunca bilgi transferini gerçekleştirir ve bu bilgiyi bir veya daha fazla intrinsik sinyal yollarına dönüştürür (Kırdağ ve ark., 2019). GPCR'ler, insan proteomunun %3'ünü kaplayan en büyük integral membran protein ailesini oluşturmaktadır (Kırdağ ve ark., 2019).

İyon kanallarına bağlı reseptörler homolog özellikte çok geçişli transmembran proteinleridir (Kırdağ ve ark., 2019). Ligandın reseptörüne bağlanması sonucunda iyon

kanalı geçici olarak açılır veya kapanır (Kırdağ ve ark., 2019). Bu durum sonucunda hücre zarının iyon geçirgenliği değişerek sinyalizasyon gerçekleşir (Kırdağ ve ark., 2019).

Enzime bağlı reseptörler, bir enzim ile ilişkili hücre bölgelerine sahip reseptörlerdir (Tuncer ve Kozacı, 2022). Tirozin kinaz reseptörleri (TRK) bu süreçte görev almaktadır (Tuncer ve Kozacı, 2022). TRK'lar, insanlarda ve diğer birçok canlıda bulunur (Tuncer ve Kozacı, 2022). Kinaz enzimi, fosfat gruplarını proteinlere veya diğer hedef dokulara transfer eden enzim gruplarını ifade etmektedir (Tuncer ve Kozacı, 2022). TRK'lar ise fosfat gruplarını tirozin aminoasitine transfer eder (Tuncer ve Kozacı, 2022).

2.3.1.1. G Proteinine Bağlı Reseptörler

Serotonin, dopamin, adrenalin, asetilkolin, histamin, glisin, glutamat, gama aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler GPCR'ler aracılığı ile aktivite gösterirler (Santiago ve Abrol, 2019).

2.3.1.1.1. Dopamin

Dopamin, tirozin aminoasitinden sentezlenen ve birden fazla reseptörü olan bir moleküldür (Klein ve ark., 2019). Mezokortikal, mezolimbik, tuberoinfundibular ve nigrostriatal olmak üzere beyinde dört farklı dopamin yolağı bulunmaktadır (Klein ve ark., 2019). Dopamin; D1-benzeri (D1 ve D5) ve D2-benzeri (D2, D3, D4) olmak üzere iki geniş reseptör ağına bağlanmaktadır (Klein ve ark., 2019). Bu reseptörlerin tamamı G proteinine bağlı reseptörlerdir (Klein ve ark., 2019). D1 ve D5 eksitator özellik gösterirken, D2, D3 ve D4 ise inhibitör özelliktedir (Klein ve ark., 2019). Dopamin reseptörlerinin tamamı adenilat siklaz sinyal yolağı ile bağlantılıdır (Klein ve ark., 2019).

Depresyon ve dopamin seviyesi arasındaki ilişkinin incelendiği birçok hayvan çalışmasında depresif durumdaki ratların raphe çekirdeğindeki dopamin düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğunu ve ratlarda bu duruma davranışsal değişikliklerin eşlik ettiği (açık alan testinde merkezden uzak durma, zorlu yüzme testinde immobilizasyon, sükröz tercih testinde sükrözlü su tüketim miktarında azalış gibi) saptamıştır (Khadrawy ve ark., 2021; Nemets ve ark., 2022; Schintu ve ark., 2020; Zhao ve ark., 2022).

Dopamin işlev bozukluğunda L-dopa, metilfenidat, bromokriptin ve amfetamin gibi dopamin agonistlerinin mani oluşturmaları ve nomifensin, bupropion gibi dopaminerjik ajanların antidepresan benzeri etkiler göstermesi, bu süreçlere ek olarak motivasyon ve haz yanıtında dopamin sisteminin rol oynaması dopamin ve depresyon konusundaki araştırmaların hız kazanmasını sağlamıştır (Tamura ve ark., 2022). Özellikle psikomotor yavaşlaması olan hastalarda daha sık gözlenmekle birlikte dopaminin depresyon sürecindeki rolüyle ilgili genel kanı, depresyonda dopamin aktivitesinin azaldığı yönündedir (Tamura ve ark., 2022).

2.3.1.1.2. Serotonin

Serotonin veya 5-hidroksitriptamin (5-HT); depresyon, anksiyete, uyku, migren, iştah gibi birçok mekanizma üzerinde etkisi olan ve beyinde en büyük ağı sahip nörotransmitter topluluğudur (D McCorvy ve L Roth, 2015). Serotonin nöronları beyin tüm bölgelerini uyarır (D McCorvy ve L Roth, 2015). Hipokampus, amigdala, temporal loblar gibi limbik beyin bölgeleri ve duyuşal iletide rol oynayan çekirdekler (thalamus) en çok uyarılan alanlardır (D McCorvy ve L Roth, 2015).

Vücuttaki serotoninin çoğu gastrointestinal kanalda bulunmaktadır. Serotoninin 5-HT₁₋₇ olarak isimlendirilen yedi tip reseptörü bulunmaktadır (D McCorvy ve L Roth, 2015). Depresyonla ilişkisi en fazla saptanan serotonin reseptörleri ise 5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₆ ve 5-HT₇'dir (D McCorvy ve L Roth, 2015). Depresyon ve serotonin arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik gerçekleştirilen birçok çalışmada "serotonin hipofonksiyonu"ndan bahsedilmektedir (D McCorvy ve L Roth, 2015). Triptofan hidroksilaz inhibitörlerinin (paraklorofenilalanin gibi) depresyonu tetiklemesi, serotonin sentezinde görev alan triptofan ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) anti-depresif etkiler göstermesi, antidepresanlar ile tedavi sonrasında serotonin reseptör duyarlılığı ve nöronal iletim ve fonksiyonlarında artış olması bu hipotezi destekler niteliktedir (Abd El-Fattah ve ark., 2018; Chi ve ark., 2022; Li ve ark., 2019; Jin ve ark., 2021).

Bir diğer görüş ise depresyonda "serotonerjik hiperfonksiyon" olduğu yönündedir (Helvacı Çelik ve Hocaoglu, 2016). Depresif hastaların trombositlerinde meydana gelen 5-HT gerilimindeki azalmanın sonucunda sinaptik aralıkta serotonin miktarının artması, serotonerjik nöral iletide artışa neden olmaktadır (Helvacı Çelik ve Hocaoglu,

2016). Bu duruma ek olarak, majör depresif bozukluğu olan hastalarda postsinaptik 5-HT reseptör duyarlılığında, depresyon ve intihar nedeniyle ölen bireylerin frontal korteksindeki postsinaptik 5-HT₂ ve β -adrenerjik reseptör sayısında artış saptanmıştır (Helvacı Çelik ve Hocaoglu, 2016). Serotonin gerilim pompasından 5-HT gerilimini artıran bir diğer deyişle sinaptik aralıktaki nörotransmitter miktarını azaltan tianeptinin antidepresan etkiye sahip bir ilaç olması serotonin hipofonksiyonunun yanı sıra hiperfonksiyonunun da depresyon etyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir (Helvacı Çelik ve Hocaoglu, 2016). Bu süreçlerin tamamı serotoninin depresyonda farklı rollere sahip olabileceğini göstermektedir (Helvacı Çelik ve Hocaoglu, 2016).

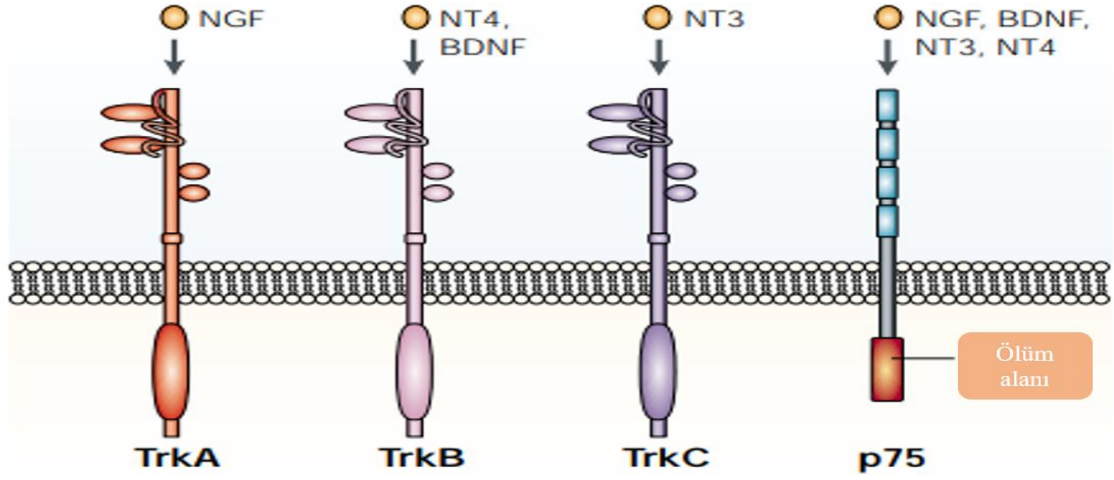
Özetle nörotransmitterlerin birçoğu hücrede oluşturulduktan sonra vezikül içerisine alınarak sinaptik aralığa bırakılır (Helvacı Çelik ve Hocaoglu, 2016). Ardından hedef hücre membranında bulunan GPCR'ler aracılığı ile etkilerini gösterirler (Helvacı Çelik ve Hocaoglu, 2016).

2.3.1.2. Enzim Bağlı Reseptörler

Nörotransmitterler gibi reseptörleri hücre membranında olan bir diğer moleküller de büyüme faktörleridir (Kırdağ ve ark., 2019). En bilinenleri epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve sinir büyüme faktörü (NGF) olmak üzere birçok büyüme faktörü bulunmaktadır (Kırdağ ve ark., 2019). Büyüme faktörleri tropomiyozin reseptör kinaz (Trk) aktivitesine sahip moleküllerdir (Kırdağ ve ark., 2019). Enzim bağlı reseptörlerden tropomiyozin reseptör kinaz Trk-A, Trk-B ve Trk-C yüksek affiniteli iken, pan nörotrofik reseptör (p75NTR) düşük afinite özelliği göstermektedir (Kırdağ ve ark., 2019). Nörotrofinlerin her biri farklı büyüme faktörü bağlamaktadır (Kırdağ ve ark., 2019).

Tablo 2.2. Enzim Bağlı Reseptörler ve Bağladıkları Büyüme Faktörleri (Chao, 2003)

Reseptör	Büyüme faktörü
Trk-A	NGF
Trk-B	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) Nörotrofin-4/5 (NT-4/5)
Trk-C	NT-3
p75NTR	NGF, BDNF, NT-3, NT-4



Şekil 2.1. Enzim bağlı reseptörler ve bağladıkları büyüme faktörleri (Chao, 2003)

2.3.1.2.1. Sinir Büyüme Faktörü

Sinir büyüme faktörü (NGF); korteks, hipotalamus ve hipokampüste üretilen ve nöron büyümesinin düzenlenmesinde görev alan nöropeptittir (Zha ve ark., 2021). Sempatik nöronların çalışmasını ve homeostatik süreçleri düzenlemektedir (Zha ve ark., 2021). Hipotalamus aracılığıyla HPA eksenini aktivasyonunda rol oynayarak adaptif süreçlerin yönetiminde de görev almaktadır (Zha ve ark., 2021). NGF, fonksiyonel NGF reseptörlerine sahip B ve T lenfositleri tarafından üretilir (Zha ve ark., 2021). Aynı zamanda, T ve B lenfositlerin çoğalması ve farklılaşmasında da görev almaktadır (Zha ve ark., 2021).

Sinir büyüme faktörü etkisini yüksek affiniteli Trk-A ve düşük affiniteli p75NTR reseptörü aracılığı ile göstermektedir (Zha ve ark., 2021). NGF yüksek ve düşük affiniteli Trk-A/ p75NTR kompleksi ile etkinleştirildiğinde aktifleşen başlıca sinyal yolları fosfotidil inozitol 3-kinaz (PI3K-Akt), hücre dışı sinyal-ilişkili kinaz (ERK), fosfolipaz C gamma (PLC- γ), fosfolipaz C gamma (PLC- γ) ve mitojen-aktive protein kinaz (MAPK)'dır (Zha ve ark., 2021). Trk-A reseptörü, hücrelerin yaşaması ve farklılaşması için gerekli fosforilasyon sinyal iletim kaskadını aktive eder (Du ve Lovly, 2018; Rocco ve ark., 2018; Tuncer ve Kozacı, 2022). p75NTR ise Trk-A aktivasyonunun olmadığı ya da azaldığı durumlarda oligodendrositlerin ve sempatik-

duyu ve motor nöronların apoptozunu indükler (Du ve Lovly, 2018; Rocco ve ark., 2018; Tuncer ve Kozacı, 2022).

Nöronal homeostazın korunmasındaki rolünden dolayı NGF düzeylerindeki değişikliklerin birçok psikiyatrik hastalığın patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (Gümüşlü ve ark., 2018). Literatürdeki çalışmalar, majör depresif bozukluk durumunda beyin NGF düzeyinin düşük olduğunu göstermektedir (Gao ve ark., 2022; Jui ve ark., 2021;). Ek olarak hem klinik hem de deneysel çalışmalarda antidepresan tedavi ile birlikte NGF düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır (Mondal ve Fatima, 2019; Salles ve ark., 2016).

2.3.1.2.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöronların farklılaşması ve büyümesinde görev alan dimerik yapıdaki bir proteindir (Jin, 2020). Ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir ve beyinde yaygın olarak bulunmaktadır (Jin, 2020). Merkezî sinir sisteminde çoğunlukla hipokampus ve serebral kortekste üretilmektedir (Jin, 2020). Noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişimi-üretimi desteklemekte ve nöronları toksinlere karşı korumada görev almaktadır (Jin, 2020). Ayrıca, sinaptik aralıkta protein sentezini düzenlemekte ve nörotransmitter salınımını modüle etmektedir (Jin, 2020).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün reseptörleri Trk-B ve p75NTR'dir (Jin, 2020). BDNF, Trk-B reseptörüne bağlandıktan sonra fosfoditilinositol 3-kinaz (PI-3 K), ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK/MAPK) ve fosfolipaz C gamma (PLC γ) yolları aktif olur, bunun sonucunda hücre sağ kalımı görülürken; p75NTR reseptörü ile etkileşim sonucunda ise nükleer faktör kappa beta (NF- κ B), c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve RhoA-guanin tri fosfat (RhoA-GTP) yollarının aktivasyonu sonucunda ise hücre ölümünün gerçekleşmektedir (Jin, 2020).

Periferdeki BDNF'nin büyük bir kısmı trombositlerde depolanmış hâldedir (Lima Giacobbo ve ark., 2019). Trombositler BDNF üretememektedir fakat merkezî sinir sisteminden (MSS) kan-beyin bariyerini aşarak gelen BDNF'nin bir kısmını belirli uyarılar aracılığı ile dolaşıma aktarmaktadır (Lima Giacobbo ve ark., 2019). Merkezi sinir sistemindeki BDNF konsantrasyonu ile serum BDNF konsantrasyonu arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmaktadır (Lima Giacobbo ve ark., 2019). BDNF düzeyi; serum, tam kan, plazma veya kan hücrelerinden saptanabilmektedir (Lima Giacobbo ve

ark., 2019). Plazma ve serum BDNF seviyesi arasında en az 100 kat farklılık mevcuttur (Lima Giacobbo ve ark., 2019). BDNF'nin plazma seviyesinin sinir sistemine hemen aktarılan BDNF düzeyi ile ilişkili olduğu, serum seviyesinin ise trombosit BDNF havuzunu yansıttığı düşünülmektedir (Lima Giacobbo ve ark., 2019). Özetle, plazma BDNF seviyesi kısa vadeli BDNF düzeyini ifade ederken, serum BDNF seviyesi kısmen daha uzun ömürlü BDNF düzeyini yansıtmaktadır (Lima Giacobbo ve ark., 2019). Parkinson, Alzheimer ve Huntington hastalığı, obsesif kompulsif bozukluk, otizm, anksiyete ve depresyon gibi birçok nörodejeneratif hastalık ve psikiyatrik bozuklukta BDNF üretim ve sekresyonu değişmektedir (Lima Giacobbo ve ark., 2019).

“Depresyonun nörotrofin hipotezi”, yetersiz BDNF sentezinde karşılaşılan nöronal atrofinin depresif bulgu ve depresyon prevalansını arttırması ile açıklanmaktadır (Lima Giacobbo ve ark., 2019). Bu kavram ile tutarlı olarak, gerçekleştirilen birçok çalışmada da depresyon durumunda merkezi ve periferik dokularda BDNF seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır (Malheiros ve ark., 2021; Saral ve ark., 2022; Zhang ve ark., 2021).

BDNF ayrıca 5-HT'nin fonksiyonu ve gelişimindeki kritik rolü sebebiyle de öne çıkan bir nörotransmitterdir (Glatt ve Lee, 2016). Literatürdeki önemli bir çalışmada, seçici serotonin geri alım inhibitörü uygulamasının ratların limbik ve kortikal beyin bölgelerinde BDNF ekspresyonunu anlamlı ölçüde arttırdığı rapor edilmiştir (Glatt ve Lee, 2016).

2.3.2. Depresyon ile İlişkili Sinyal Yolakları

Literatürdeki artan kanıtlar, majör depresif bozukluktaki fizyopatolojik faktörlerden birinin stresle ilişkili sinaptik işlev bozukluğu ile rapamisinin memelilerdeki hedefi-1 (mTORC1) inhibisyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Cholewinski ve ark., 2021).

mTOR; hücre çoğalması, büyümesi ve sinaptik plastisiteyi düzenleyen önemli bir hücre içi sinyal merkezidir (Cholewinski ve ark., 2021). mTOR kompleksi, mTORC1 ve mTORC2 olarak adlandırılan iki farklı multiprotein kompleksine ayrılır (Cholewinski ve ark., 2021). Her iki kompleks de mTOR ilişkili protein LST8 homoloğu (mLST8), Telo 2 etkileşimli protein 1 (Tti1/Tel2) kompleksi ve DEP-domain içeren mTOR-etkileşimli protein (Deptor) gibi birden fazla proteini paylaştığı için iki proteinin sinyalizasyonu iç içe geçmiştir (Cholewinski ve ark., 2021). mTORC1, TOR'un

düzenleyici ilişkili proteini (Raptor) ve prolin bakımından zengin 40 kDa Akt substratı (PRAS40) ile de olmak üzere toplam altı protein bileşeni ile ilişki kurar (Cholewinski ve ark., 2021). mTORC1; hücre büyümesi, protein sentezi, lipogenez, enerji metabolizması ve otofajinin kontrolünde merkezî bir rol oynarken, mTORC2 hücre sağkalımını ve hücre iskeleti organizasyonunu kolaylaştırır (Cholewinski ve ark., 2021). Her iki kompleksin aktivitesi de büyüme faktörleri tarafından modüle edilir, mTORC1 ayrıca hücresel enerji durumu, oksijen, glikoz ve amino asit düzeylerinden etkilenir (Cholewinski ve ark., 2021).

mTORC1; nöronal gelişim, nörogenez ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesindeki rollerinden dolayı MSS ile ilgili çeşitli fizyolojik süreçlerde oldukça önemlidir (Cholewinski ve ark., 2021). Sinaptik plastisite; nöronların ve devrelerin uyarılabilirliklerini ve bağlantılarını değiştirdikleri sinaptik gücü, sayıları ve yoğunluğu düzenleyen uyarlanabilir bir süreçtir (Cholewinski ve ark., 2021). Bu süreçler; yaşlanma gibi gelişimsel değişikliklere ve düşünceler, ruh hali ve davranışları etkileyen öğrenme ve stres gibi çevresel uyaranlara uyum sağlamaya yardımcı olmaktadır (Cholewinski ve ark., 2021). Major depresif bozukluk gibi kronik stresle ilişkili duygudurum bozukluklarının, nöronal işlevi tehlikeye atan sinaptik plastisite kaybıyla ilişkili olabileceği varsayılmaktadır (Cholewinski ve ark., 2021). Depresyon hastalarının prefrontal korteksindeki sinaps sayısı ve hücre gövdesi boyutunun postmortem olarak önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (Kang ve ark., 2012). Bu tür yapısal nöronal değişikliklerin prefrontal korteks ve subkortikal yapılar, hipotalamus, amigdala ve hipokampus gibi duyguların fizyolojik düzenlenmesinde yer alan nörodevreler içindeki ve arasındaki modülatör etkileri ve işlevsel bağlantıyı olumsuz etkilediğine inanılmaktadır (Cholewinski ve ark., 2021). Morfolojik değişikliklerin yanı sıra, postmortem depresyon hastalarının prefrontalkorteksinde mTORC1'e bağlı translasyon başlatma faktörlerinin ekspresyonunda da önemli bir azalma gözlenir ve düzeyi azalan mTOR, ribozomal protein S6 kinaz (p70S6K) ve ökaryotik çeviri başlatma faktörü 4B (eIF4B) beyin fonksiyonunun düzenlenmesinde ve MDB'nin fizyopatolojisinde rol oynayabilir (Cholewinski ve ark., 2021).

Kronik strese maruz bırakılarak depresyon geliştirilen ratların prefrontal korteks ve hipokampuslerinde sinaptik proteinlerin ekspresyon seviyelerinin azalmasının bir sonucu olarak nöronal atrofi saptanmıştır (Li ve ark., 2010; Li ve ark., 2011; Ota ve

ark., 2014). Çalışmalar, bu değişikliklerin stres kaynaklı uzun süreli aşırı hücre dışı glutamat salınımı ile ilişkili olduğunu ve bunun da eksitotoksikite, omurga yoğunluğunun azalması ve prefrontal korteks içinde genel dendritik atrofi ile sonuçlandığını göstermektedir (Li ve ark., 2010; Li ve ark., 2011; Ota ve ark., 2014). Ayrıca, kemirgenlerde mTOR'un negatif regülatorünün (REDD1) aşırı ekspresyonu yoluyla mTORC1'in doğrudan inhibisyonu, strese maruz kalmadan da depresif benzeri semptomlara neden olabilir (Cholewinski ve ark., 2021). Depresyon hastalarında da benzer durumlar söz konusudur. Postmortem beyin dokusu morfolojisindeki değişiklikler; mTOR, p70S6K ve ribozomal protein S6 gibi fosforile (fosfo) mTORC1 ile ilişkili moleküllerin azalmış seviyeleri ile birlikte görülmektedir (Cholewinski ve ark., 2021).

Bu bulgular, beyinde stresle ilişkili morfolojik değişiklikler ile depresif benzeri davranış ve mTORC1 aktivitesinin azalması arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermektedir (Cholewinski ve ark., 2021).

2.4. DEPRESYONDA NÖROGENEZ ve NÖROPLASTİSİTE

Nörogenesis, en çok doğum öncesi dönemde aktif olmak üzere erişkinlikte yaşla birlikte azalış gösterse de yaşam boyunca beyindeki progenitor veya nöral kök hücrelerden yeni nöronların üretilmesi sürecidir (Egeland ve ark., 2015). Nöroplastisite ise nöronal seviyedeki adaptasyon ve büyüme durumunu ifade etmektedir (Egeland ve ark., 2015).

Nörogenesis, memelilerde belirli beyin bölgelerinde gerçekleşmektedir. Erişkin memelilerde nörogenesis, hipokampusun dentat gyrus'unda bulunan subgranüler bölge ve lateral ventriküllerin subventriküler bölgesi olmak üzere iki spesifik beyin bölgesinde gerçekleşmektedir (Egeland ve ark., 2015). Hipokampusun dentat gyrus'unda bulunan subgranüler bölgede dentat granüler hücreler meydana gelmektedir (Egeland ve ark., 2015). Hipokampusun hafıza, öğrenme ve duygu durumu ile ilişkisinden dolayı bu bölgedeki nöroplastisite ve nörogenesis olayları oldukça önemlidir (Egeland ve ark., 2015). Lateral ventriküllerin subventriküler bölgesinde oluşan yeni nöronlar rostral migrasyon aracılığı ile olfaktör bulbusa gitmekte ve burada internöronları meydana getirmektedir (Egeland ve ark., 2015).

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks disfonksiyonu ve inflamasyonunun hücresel düzeyde beyin fonksiyonlarını etkileyerek, nöroplastisite ve nörojenezi bozarak depresif semptomların şiddetini arttıracakı düşünülmektedir (Egeland ve ark., 2015).

2.5. OBEZİTE

2.5.1.Tanımı ve Epidemiyolojisi

Obezite, vücuttaki yağ miktarının bireyin sağlığını bozacak düzeyde artması olarak tanımlanmaktadır (Piche ve ark., 2020). Bir diğer deyişle, alınan ve harcanan enerji arasındaki dengesizliğe bağlı olarak yağ hücre sayısında artma (hiperplazi) ve yağ hücrelerinde büyümenin (hipertrofi) gerçekleşmesidir (Piche ve ark., 2020). Obezite; tip 2 diyabet, kalp-damar hastalıkları ve özellikle sindirim sistemi kanserleri olmak üzere çeşitli kanserler gibi birçok hastalığın temel risk faktörüdür (Piche ve ark., 2020).

Beden kütle indeksi (BKİ), obezite derecelendirilmesinde en sık kullanılan parametredir (Piche ve ark., 2020). BKİ; kilogram cinsinden kişinin vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünerek hesaplanmaktadır. BKİ'si 30 kg/m²'nin üstünde olan bireyler obez olarak tanımlanmaktadır (Piche ve ark., 2020). Fakat BKİ hesaplamasında kas kitlesi, yağ kitlesi ve kemik kitlesi karışabilmektedir (Piche ve ark., 2020). Obezitenin doğru bir şekilde tanımlanabilmesi için kişinin yaş, cinsiyet ve etnik kökenine göre vücut bileşimi ve yağ dağılımının değerlendirilmesi ve mutlaka bel çevresi, kalça çevresi, boyun çevresi gibi antropometrik ölçümlerinin yorumlanması gereklidir (Piche ve ark., 2020).

Rutin klinik uygulamada en az zamanı, deneyimi ve tüketimi gerektiren pratik yöntemlere gereksinim vardır (Piche ve ark., 2020). Ek olarak, ağırlık ve boy ölçümleri gibi basit ölçümlerin genellikle yeterli olduğu varsayılmaktadır (Piche ve ark., 2020). Bu sebeple, birtakım kısıtlılıklara sahip olmasına rağmen BKİ, obezite sınıflandırılmasında en sık kullanılan metriktir (Piche ve ark., 2020).

Tablo 2.3. Dünya Sağlık Örgütü’ne (DSÖ) göre Yetişkinlerde Kullanılan Obezite Sınır Değerleri (WHO, 2022)

Beden Kütle İndeksi	Sınıflandırma
$\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$	Zayıf
18.50-24.99 kg/m^2	Normal Vücut Ağırlığı
25.00-29.99 kg/m^2	Hafif Şişman – Kilolu (Pre-obez)
$\geq 30.00 \text{ kg/m}^2$	Obez
30.00 – 34.99 kg/m^2	1. Derece Obez
35.00-39.99 kg/m^2	2. Derece Obez
$\geq 40.00 \text{ kg/m}^2$	3. Derece Obez

Dünya çapında 650 milyonu yetişkin, 340 milyonu ergen ve 39 milyonu çocuk olmak üzere 1 milyardan fazla insan obezdir (WHO, 2022). Bu sayı giderek artmaktadır. DSÖ, 2025 yılına kadar yaklaşık 167 milyon insanın (yetişkin ve çocuk) obez veya fazla kilolu olacağını öngörmektedir (WHO, 2022).

Ülkemizde obezite prevalansının saptanmasına yönelik hazırlanan en güncel rapor, “Türkiye Büyük Millet Meclisi Obezite ile Mücadele Yöntemleri ve Önlemleri Komisyonu” tarafından hazırlanan rapordur (TÜİK, 2022). İlgili rapora göre, Türkiye’de obezite prevalansı kadınlarda %40, erkeklerde %25 oranındadır. Türkiye obezitede Avrupa’da birinci, dünyada dördüncü sırada yer almaktadır (TÜİK, 2022).

2.5.2. Etiyolojisi

Obezitenin en yaygın temel sebebi, enerji alımına kıyasla enerji harcamasının yetersiz olması olsa da obezite etiyolojisi oldukça karmaşıktır ve genetik, fizyolojik, çevresel, psikolojik, sosyal, ekonomik ve hattâ politik faktörler dâhi obezite gelişiminde rol oynamaktadır (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.2.1. Sağlıksız Beslenme Davranışları

Sağlıksız beslenme davranışları, bireylerin aşırı kilolu ve obez olma riskini arttırmaktadır (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.1.1. Harcandığından daha fazla enerji alınması

Bireyin ihtiyacı olan enerji miktarı; yaşı, cinsiyeti ve fiziksel aktivitesine göre değişmektedir (Wright ve Aronne, 2012). Bireyin gereksiniminden fazla enerji alması ve enerji harcamasının azalması sonucunda oluşan pozitif enerji dengesi, fazla kiloluluk ve obeziteye neden olmaktadır (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.1.2. Çok fazla doymuş yağ tüketimi

Sağlıklı bir diyet planında doymuş yağdan gelen enerji yüzdesi toplam enerjinin %10'undan daha az olmalıdır (Wright ve Aronne, 2012). Lezzetli olmaları sebebiyle yağlı besinlerin tüketim miktarı genellikle fazla olmaktadır (Wright ve Aronne, 2012). Yağ, bağırsaklara ulaştığında kolesistokinin hormonu uyarılır. Bu hormon tokluk hissinin neden olur (Wright ve Aronne, 2012). Ayrıca bireyin açlık hissinin engellenmesini sağlar (Wright ve Aronne, 2012). Fakat, kolesistokinin hafif şişman ve obez bireylerde daha az etkilidir (Wright ve Aronne, 2012). Yağlar, kan şekerini karbonhidratlara kıyasla daha yavaş yükseltir (Wright ve Aronne, 2012). Bu nedenle tokluk hissi, karbonhidratlara kıyasla daha yavaş gelişir (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.1.3. Basit şeker içeriği yüksek yiyeceklerin tüketimi

Sağlıklı bir diyet planında basit şekerden gelen enerji yüzdesi toplam enerjinin %10'undan daha az olmalıdır (Wright ve Aronne, 2012). Basit şeker içeriği yüksek besinlerin tüketilmesi, kan şekerinin hızla yükselmesi ardından hızla düşmesine (rebound hipoglisemisi), bireyin kendini önce tok sonra aç hissetmesine ve bu döngünün vücutta sürekli gerçekleşerek kişinin enerji alımının artmasına neden olmaktadır (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.2. Yetersiz Fiziksel Aktivite

Geçtiğimiz son on yılda tüm yaş gruplarında fiziksel aktivite düzeyi önemli ölçüde azalmıştır (Wright ve Aronne, 2012). Televizyon, bilgisayar, video oyunu ve ekran başında geçen hareketsiz süre ile birlikte fiziksel aktivitedeki düşüş yüksek BKİ ile ilişkilendirilmiştir (Wright ve Aronne, 2012). Uzaktan televizyon kumandaları, otomatik garaj kapıları gibi teknolojiye yaşanan sayısız ilerleme, hayatı daha kolay getirmektedir fakat bireylerin harcadığı enerji miktarını azaltmıştır (Wright ve Aronne, 2012).

Genel öneriler doğrultusunda, yetişkinlerin haftada en az 150 dk aerobik egzersiz yapması gerekmektedir (Wright ve Aronne, 2012). Ek olarak, yetişkinlerin haftada en az iki gün kas güçlendirici aktiviteler yapmasının ek sağlık yararları (insülin duyarlılığını arttırma, kalp damar hastalığı riskini azaltma gibi) olduğu bildirilmektedir (Wright ve Aronne, 2012). Çocukların ise her gün en az 60 dk aerobik egzersiz yapması gerekmektedir (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.3. Paketli-işlenmiş yiyecek tüketimi ve bu yiyeceklere erişimin kolay olması:

Yüksek kalorili, yağ ve şeker içeriği yoğun yiyeceklere erişimin kolay olması ve bu yiyeceklerin uygun fiyatlı olması (çok sayıda fast-food restoranı, okullarda-ofislerde bulunan otomatlar) bireyleri hızlı ve enerji içeriği yoğun yiyecekler tüketmeye teşvik etmektedir (Wright ve Aronne, 2012). Aynı zamanda bu yiyeceklerin birçoğu, çok büyük porsiyonlarda servis edilmektedir (Wright ve Aronne, 2012). Bu durum, günlük enerji alımının artmasına neden olan en büyük etmenlerden bir diğeridir (Wright ve Aronne, 2012). Ek olarak, market raflarında bulunan işlenmiş gıda maddelerinin (tipik olarak yüksek şeker, yağ ve sodyum içeren besinler) sayısı da hızla artmaktadır ve marketlerdeki ürünlerin çoğu bozulmayan, yüksek oranda işlenmiş ve paketlenmiş gıdalardır (Wright ve Aronne, 2012). Bu ürünler sadece yetişkinlere değil, çocuklara da hitap edecek şekilde pazarlanmaktadır (Wright ve Aronne, 2012). Kullanışlı, hazırlaması kolay ve ucuz olan bu yüksek kalorili ürünler, günümüzün hızlı yaşam tarzının ekonomik taleplerini karşılamak için mücadele eden milyonlarca aile tarafından sıklıkla tüketilmektedir (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.4. Genetik

Beden ağırlığının regülasyonunda rol alan hormonal ve sinirsel faktörler kalıtsaldır (Wright ve Aronne, 2012). Yeme davranışında etkili olan kısa ve uzun dönemli sinyaller, yağ hücrelerinin sayısı, büyüklüğü, bedenin belirli bölümlerine dağılımı ve dinlenme metabolik hızı kalıtımla ilişkilidir (Wright ve Aronne, 2012). Kalıtımın BKİ üzerindeki etkisinin %33 civarında olduğu tahmin edilmektedir (Wright ve Aronne, 2012). Davranışsal ve çevresel faktörlerin de genetik üzerindeki etkisi (epigenetik) unutulmamalıdır (Wright ve Aronne, 2012). Bu doğrultuda genetik olarak obezite riski yüksek olan kişiler, sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri edinerek obezite risklerini azaltmalıdır (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.5. Kalitesiz uyku ve yetersiz uyku süresi

Yetersiz uyku süresi, vücut ağırlığında artış ile ilişkilendirilmektedir (Spiegel ve ark., 2004). Literatürde, kalitesiz uyku veya yetersiz uyku süresi ile yüksek BKİ arasında pozitif korelasyon saptayan çalışmalar bulunmaktadır (Gangwisch ve ark., 2005; Spiegel ve ark., 2004). Düzenli olarak gece 7 saatten az uyumak, açlık hissini kontrol eden hormonların düzeyini etkileyebilir, uyku kısıtlamasının açlığı ve iştahı arttırdığı gösterilmiştir (Spiegel ve ark., 2004).

2.5.6. Yüksek düzeyde stres mâruziyeti

Stres, beyni etkileyerek vücudun enerji dengesi ve açlık hissini düzenlenmesinde görev alan kortizol gibi hormonların üretimini tetikler (Wright ve Aronne, 2012). Vücutta meydana gelen bu hormonal değişiklikler, bireyin daha fazla besin tüketmesine ve vücutta daha fazla yağ depolanmasına neden olabilir (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.7. İlaç Kullanımı

Antidepresanlar, antipsikotikler, beta-blokerlar, doğum kontrol hapları, glikokortikoidler, antihistaminikler, proteaz inhibitörleri ve insülin gibi bazı ilaçlar hipotalamustaki duyuşal kimyasal sinyalleri bozarak ağırlık kazanımına sebep olabilir (Wright ve Aronne, 2012). Bu ilaçları kullanan bireylerin ilaç kullanımına bağılı ağırlık kazanımı yaşamaları durumunda, vücut ağırlıkları üzerine daha az etkisi olan mevcut ilaçlarının başka formlarını kullanmaları tavsiye edilmektedir (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.8. Endokrin bozucular

Endüstriyel olarak üretilen maddeler olan endokrin bozucular, endokrin fonksiyonları etkileyerek obezite etiyolojisine neden olabilmektedir (Wright ve Aronne, 2012). Bu maddeler; endojen hormonal düzenlemeyi bozarak hareket edebilen diklorodifeniltrikloroetan, bazı poliklorlu bifenoller ve bazı alkilfenollerini içermektedir (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.9. Sosyal çevre

Sosyal çevre, obezite prevalansında rol oynayabilir. Bir çalışmada, obez arkadaşına sahip olan bireylerin obez olma olasılığının %57 oranında daha fazla olduğı saptanmıştır (Christakis ve Fowler, 2007). Benzer bir durum yetişkin kardeşler ve evli çiftler

arasında da gözlenmiştir (Christakis ve Fowler, 2007). Yetişkin kardeşler arasında bir kardeşin obez olması durumunda diğerinin de obez olma olasılığının %40, evli çiftler arasında ise çiftlerden birinin obez olması durumunda diğer eşin obez olma olasılığının %37 oranında daha fazla olduğu saptanmıştır (Christakis ve Fowler, 2007).

2.5.10. Hipotalamik merkezlerin etkilenmesi

Açlık ve tokluk hissinin düzenlendiği ventromedial bölgenin tümör, travma ve iltihap gibi lezyonları hiperfaji ve hiperinsülinemi sonucunda obeziteye neden olmaktadır (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.11. Endokrin ve metabolik hastalıklar

Cushing sendromu, hipotroidizm, insülinoma, erkek hipogonadizmi, diabetes mellitus ve büyüme hormonu eksikliği gibi endokrin ve metabolik hastalıkların başlangıcı veya sonrasında obezite görülebilmektedir (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.12. Çevresel etkenler

Yaşam şeklinin değişmesi, araba sahibi olmak, köyden şehre göç, az gelişmiş ülkeden çok gelişmiş ülkeye göç, düşük sosyo-ekonomik düzeyden yüksek sosyo-ekonomik düzeye geçiş ve yaşam şartlarının stabil hale gelmesi gibi faktörler obezite etiyolojisine sebep olabilir (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.13. Psikolojik Sorunlar

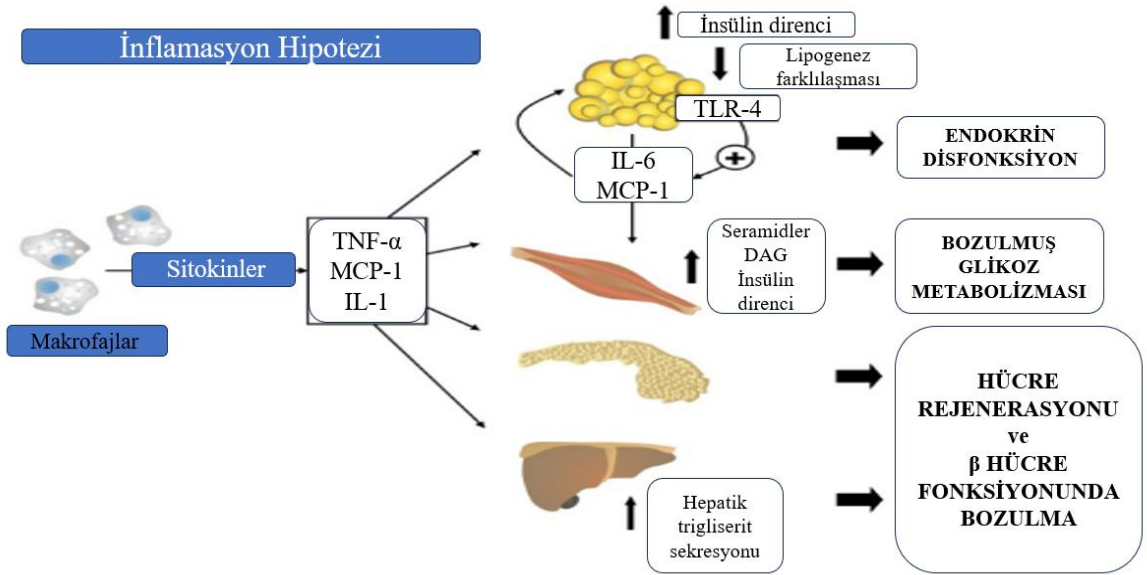
Obezitede psikolojik sorunlar iki yönlüdür (Wright ve Aronne, 2012). Bazı bireyler huzursuz, mutsuz olduklarında yiyecek atıştırarak bu duygularını geçiştirmeye çalışırlar (Wright ve Aronne, 2012). Bu besinler genellikle karbonhidrat, yağ oranı fazla olan besinlerdir (kuru yemişler, hamur işleri, abur-cuburlar gibi) (Wright ve Aronne, 2012). Bazı bireylerde de şişmanlığın ruhsal sorunlara neden olabileceği (özellikle gençlerde) gösterilmiştir (Wright ve Aronne, 2012).

2.5.14. İnflamasyon

Obezite birçok kaynakta “düşük dereceli inflamasyon” olarak adlandırılmaktadır (Quakinin ve ark., 2018;). İnflamasyon, obezitenin hem nedeni hem de sonucudur (Koçak ve Öney, 2021; Quakinin ve ark., 2018).

2.6. OBEZİTE ve İNFLAMASYON

Adipoz doku, obez bireylerde inflamasyon patogenezinde rol oynayan temel organdır. Vücut yağ miktarı ve yüzdesi yüksek olan bireylerde adipoz doku tarafından fazla miktarda salgılanan TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinler, karaciğerde CRP üretimini arttırarak kronik inflamasyonu başlatmakta ve şiddetlendirmektedir (Özbayer ve ark., 2018). Yüksek vücut ağırlığı, yağ miktarı-yüzdesi ve BKİ değeri ile birlikte inflamatuvar sitokin salınımında artış obezitenin istenmeyen sonuçlarının artmasına neden olmaktadır (Özbayer ve ark., 2018). “İnflamasyon hipotezi” olarak adlandırılan bu durum; obezite sonucunda yağ dokusundaki makrofaj geçirgenliğinin artması, inflamatuvar moleküllerin üretilmesi ile birlikte beta hücrelerinde ve insüline duyarlı dokularda patolojik değişikliklerin ve kronik inflamasyonun meydana geldiğini öne sürmektedir (Ng ve ark., 2021).



Şekil 2.2. İnflamasyon hipotezi: Obeziteye bağlı kronik inflamasyon patofizyolojisi ve periferik insülin direnci.

DAG, diasilgliserol; IL-1, interlökin-1; MCP-1, monosit kemotaktik protein-1; TNF- α , tümör nekroz faktörü alfa; Toll benzeri reseptör 4, TLR-4 (Ng ve ark., 2021).

İnflamatuvar süreçteki bir diğer etken ise, sağlıksız beslenme davranışlarıdır (Özbayer ve ark., 2018). Yüksek miktarda basit şeker, doymuş yağ asidi ve yağ içeren diyet ile

beslenme sitokin ve kemokin üretimini tetikleyerek vücutta inflamasyon gelişimine neden olmaktadır (Özbayer ve ark., 2018). İnflamasyon, beta hücreleri, karaciğer ve çeşitli periferik hücreler üzerinde sitotoksik etkiler göstererek hücrelerin hayatta kalma ve rejenerasyon yeteneklerini zayıflatmaktadır (Özbayer ve ark., 2018).

Son olarak “adipokin hipotezi” olarak adlandırılan bir diğer durumun da obezite-inflamasyon ilişkisinde rol oynadığı bildirilmektedir (Ng ve ark., 2021). Bu hipoteze göre, beyaz yağ hücreleri, endokrin organ gibi çalışmakta ve otokrin – parakrin fonksiyona sahip çeşitli hormonlar salgılamaktadır (Ng ve ark., 2021). Obezite durumunda yağ hücrelerinin kontrolsüzce artması, beyaz yağ hücrelerinin endokrin işlevlerinin bozulmasına, insülinin hedef dokularında metabolik hasarlara ve sonucunda β hücre işlev bozukluğuna neden olmaktadır (Ng ve ark., 2021).

Obez bireylerde adipoz doku kronik olarak stres altındadır. Bu durum makrofaj birikimine yol açan inflamasyon yanıtının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır (Özbayer ve ark., 2018). Ek olarak, çalışmalarda, obez bireylerde gözlenen insülin direncinde adipoz dokudan salgılanan inflamatuvar sitokinlerin de sorumlu olduğu bildirilmekte ve obezitenin kronik inflamatuvar patolojik bir durum olduğu doğrulanmaktadır (Bastard ve ark., 2006; Ng ve ark., 2021). Obezitenin düşük dereceli kronik inflamasyon ile karakterize bir hastalık olduğu göz önünde bulundurulursa inflamatuvar süreç ile tetiklenen depresyon ve ilişkili bulguların obezite ile bir arada görülmesi beklenen bir durumdur (Quakinin ve ark., 2018).

2.7. OBEZİTE ve DEPRESYONDA ROL OYNAYAN NÖROİNFLAMATUVAR ve ENDOKRİN YOLAKLAR

Obez bireylerde inflamasyon patogenezinde temel olarak beyaz yağ dokusu rol oynamaktadır (Bjorntorp ve Rosmond., 2000; Leonard, 2005; Ng ve ark., 2021). HPA eksen, gonadlar, büyüme hormonu, leptin, merkezî sinir sistemi (MSS), adrenerjik, dopaminerjik ve serotoninerjik yolların tümünün birbirleriyle ve beyaz yağ dokusuyla dolayısıyla obeziteyle ilişkisi olduğu saptanmıştır (Ng ve ark., 2021; Quakinin ve ark., 2018). Genetik faktörlerin obezite etiyolojisindeki rolü yadsınamazdır, ek olarak literatürdeki son veriler glukokortikoidler, dopamin veya leptin reseptörlerinin obezitedeki rolünü vurgulamaktadır (Ng ve ark., 2021; Quakinin ve ark., 2018).

Hayvan çalışmalarında stres maruziyeti, yüksek yağ ve şeker içeren diyet varlığında adipositlerin büyümesini - farklılaşmasını ve anjiyogenezi tetikleyen nöropeptid Y (NPY) düzeyinin arttığı saptanmıştır (Ng ve ark., 2021; Quakinin ve ark., 2018). Adipositlerde ve endotel hücrelerde nöropeptid Y ve reseptör sisteminin (NPY-NPY2R) uzun süreli aktivasyonu, yağ dokusu ve metabolik sendrom prevalansının artışı ile ilişkilidir (Quakinin ve ark., 2018). Yağ dokusu; çeşitli hormonlar ve peptitler üreten, periferik organlar ve merkezî sinir sistemi arasındaki iletişim ağını entegre eden bir endokrin organ gibi çalışmaktadır (Quakinin ve ark., 2018). Yağ dokusundaki artışın beraberinde gözlenen kronik inflamasyon, yağ dokusunun kendisi tarafından üretilen TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlere bağlı olabilir, bu durum nöroendokrin aktivasyonu ve obezitede gözlenen karbonhidrat - lipid metabolizması bozukluklarını açıklamaktadır (Quakinin ve ark., 2018).

HPA ekseninin hiperaktivasyonu, homeostatik ve homeostatik olmayan yollar aracılığıyla obeziteyi tetikleyebilir (Quakinin ve ark., 2018). Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) düzeyinin baskılanması, leptin direnci ve artan NPY salınımı homeostatik yollar içinde; besin tüketiminden kaynaklanan ödül, zevk (dopaminerjik ve opioidergik yollar) ve hiperkalorik diyet tüketimi ise homeostatik olmayan yollar arasında değerlendirilmektedir (Quakinin ve ark., 2018). Stresli olan ve yüksek kalorili yiyecekler tüketen toplumlarda HPA ekseninin aktivasyonu obezite prevalansını arttıran önemli bir faktör olabilir (Nieuwenhuizen ve Rutters, 2008).

Beyaz adipoz doku; adipositler, sinir dokusu, bağışıklık hücreleri, bağ dokusu matrisi ve stromovasküler hücrelerinden oluşmaktadır (Quakinin ve ark., 2018). Adipokinler, lokal ve sistemik etkiler sonucunda beyaz adipoz doku adipositlerinden spesifik olarak salgılanan proteinlerdir (Quakinin ve ark., 2018). Adipokinler, proinflamatuvar veya antiinflamatuvar özellik göstermektedir (Quakinin ve ark., 2018). Başlıca adipokinler; leptin, resistin ve adiponektindir. Leptin, hipotalamusta bulunan leptin reseptörleri aracılığıyla besin alımını düzenleyen proinflamatuvar adipokindir (Quakinin ve ark., 2018). Tokluk hissini ve bireyin enerji harcamasını arttırmaktadır (Quakinin ve ark., 2018). Bir diğer proinflamatuvar adipokin olan resistin, makrofajlardan IL-1, IL-6 ve TNF- α salgılanmasını arttırmakta ve sinerjist şekilde bu mediyatörlerin seviyesini yükseltmektedir (Quakinin ve ark., 2018). Ağırlıklı olarak anti-inflamatuvar rolü olan adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmaktadır (Quakinin ve ark., 2018). Adiponektin;

IL-6, TNF- α üretimi ve T-helper (Th1) yanıtlarını inhibe etmekte, proinflatuar M1 makrofajlarını anti-inflatuar M2 tipine polarize etmekte ve antiinflatuvar özellikteki interlökin-10 (IL-10) salgısını arttırmaktadır (Quakinin ve ark., 2018).

Depresyon, inflamatuvar yanıtı tetikleyen bir hastalık olmakla birlikte inflamasyonun eşlik ettiği ve yaşamı zorlaştıran birçok hastalık da depresyona neden olmaktadır (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Başka bir açıdan değerlendirildiğinde, toplumda depresif belirtilerin artışında obezite gibi süregelen düşük dereceli inflamasyonun eşlik ettiği kronik hastalıklarının varlığı ve prognozunun da etkisi olabileceği düşünülmektedir (Kiecolt-Glaser ve ark., 2015). Özetle; stres, inflamasyon ve kronik hastalıklar arasında karşılıklı bir etkileşim bulunduğu söylenebilir (Reis ve Sipahi, 2017). Depresyon ve inflamasyonun etiyolojisini saptamaya yönelik yapılan çalışmalarda, bozulmuş hücrel immüitenin ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin artışının rolü olduğu saptanmıştır (Yanartaş ve ark., 2014). Hücrel immüitedeki birtakım bozukluklar ve inflamatuvar belirteç düzeylerindeki artışın önüne besinlerle yeterli miktarda antioksidan alımı ile geçilebilmektedir (Arulselvan ve ark., 2016).

Antarktika Krilli (*Euphasia Superba*), Antarktika Okyanusu'nda yaşayan küçük, kabuklu deniz canlısıdır. Krill biyokütlesinin, en büyük hacminin 300.000 milyon metrik ton ile Antarktika Okyanusu'nda bulunduğu tahmin edilmektedir (Nicol ve ark., 2012). Son zamanlarda aşırı avlanma ve çevre kirliliği nedeniyle balık stokları önemli ölçüde düşüş göstermiştir (Xie ve ark., 2019). Bu nedenle Krill'in alternatif bir deniz kaynağı olması beklenmektedir (Xie ve ark., 2019). Günümüzde, Krill, su ürünleri endüstrisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, Krill'i insan tüketimine dahil edebilmek için de büyük çaba sarf edilmektedir (Xie ve ark., 2019).

Krill yağı; n-3 çoklu doymamış yağ asitleri (n-3 PUFA), fosfolipidler (PL), astaksantin, vitaminler, flavonoidler ve mineraller bakımından zengin olması nedeniyle dikkat çekmektedir (Xie ve ark., 2019). Geçtiğimiz son birkaç yılda; hiperlipideminin, kronik inflamasyonun, artiritin ve premenstrual sendrom komplikasyonlarının tedavisi ve yönetimi gibi dikkat çeken sağlık faydaları sebebiyle Krill ve Krill yağı üretim - araştırmalarında kayda değer artış yaşanmıştır (Banni ve ark., 2011; Bunea ve ark., 2004; Deutsch, 2007; Sampalis ve ark., 2003; Ulven ve ark., 2011). Krill yağı takviyesi,

bahsedilen bu durumların hafifletilmesi ve/veya iyileştirilmesinde reçeteli ilaçlara kıyasla daha az maliyetli ve daha doğal bir yol olabilir (Xie ve ark., 2019).

Krill yağı ile ilgili çalışmalar, özellikle eikazopentonoik asit (EPA) ve dokozaheksanoik asit (DHA) olmak üzere Krill yağının içerisindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin formu ve içeriğine odaklanmıştır (Banni ve ark., 2011; Bunea ve ark., 2004; Deutsch, 2007; Sampalis ve ark., 2003; Ulven ve ark., 2011). Deniz bazlı omega-3 yağ asitlerinin, kardiyak hastalıklar ve kanser riski gibi durumların tedavisi ve önlenmesinde yararlı etkileri olduğu bilinmektedir (Ulven ve ark., 2011). Bununla birlikte, EPA ve DHA ile ilişkili bu faydalar, öncelikle yüksek miktarda balık içiyenlerin tüketimi veya standart miktarda EPA ve DHA içeren balık yağı takviyeleri ile oluşturulmuştur (Ulven ve ark., 2011). Fakat, Krill yağındaki EPA ve DHA formunun biyoyararlanımının daha etkin olduğu ve Krill yağının daha düşük dozlarının balık yağı ile aynı etkiyi gösterdiği rapor edilmiştir (Ulven ve ark., 2011).

2.8. Krill Yağı'nın Kimyasal Kompozisyonu

2.8.1. Lipid İçeriği

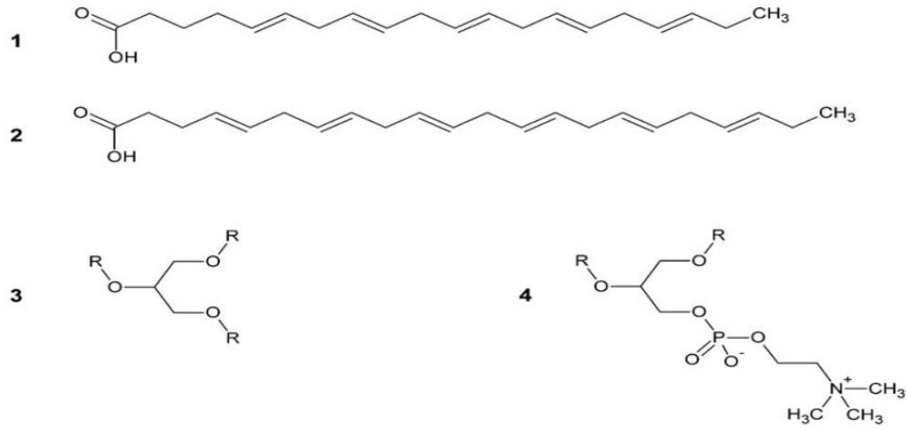
Yaygın olarak kullanılan yemeklik yağlar esas olarak triaçilgliserollerden (TAG'ler) (>%95) oluşmaktadır ancak Krill yağı fosfolipitler, triaçilgliseroller, diaçilgliseroller, monoaçilgliseroller, serbest yağ asitleri ve diğerleri olmak üzere çeşitli lipid sınıflarından oluşmaktadır (Xie ve ark., 2019). Krill yağının lipid içeriği; mevsimsel-çevresel değişiklikler, avlanma zamanı ve Krill örneklerinin cinsel olgunluğu gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Xie ve ark., 2019). Ek olarak; ham maddenin depolama koşulları, nakliye süreci ve ön arıtma yöntemi de ekstrakte edilen Krill yağının lipid bileşimi üzerinde etkilidir (Xie ve ark., 2019).

Krill yağı, numune çeşitliliği ve analiz yöntemine bağlı olarak %39.89 ile %80.69 arasında değişen yüksek fosfolipit içeriğine sahiptir (Xie ve ark., 2019). Yıllar ve bölgeler arasında bulunan lipid kompozisyonundaki farklılıklar, beslenme davranışındaki değişikliklere atfedilmiştir (Xie ve ark., 2019). Fosfatidilkolin (PC) (toplam PL'lerin %44.58-%99,80'ini oluşturur) ve fosfatidiletanolamin (PE) (toplam PL'lerin %0.20-%24.74'ünü oluşturur) Krill yağındaki başlıca PL türleridir (Xie ve ark., 2019). Ek olarak; fosfatidilserin, fosfatidilinositol, lizofosfatidiletanolamin, sfingomiyelin, fosfatidilgliserol, fosfatidik asit ve kardiyolipinin de Krill yağında düşük

miktarlarda (%10'dan fazla olmayan) bulunduğu tespit edilmiştir (Xie ve ark., 2019). PL'ler, özellikle PC, uzun süredir gıda katkı maddesi ve emülsifiyer olarak kullanılmaktadır (Xie ve ark., 2019). Şu anda, ticari fosfolipitlerin çoğu yumurta sarısı, bitkisel yağlar ve süt ve süt ürünlerinden elde edilmektedir (Ali ve ark., 2019). Krill yağında bol miktarda fosfotidilkolin bulunması, bu yağı, doğal fosfolipit eldesinde potansiyel bir deniz kaynağı yapmaktadır (Ali ve ark., 2019).

2.8.2. Yağ Asidi Kompozisyonu

Krill yağındaki temel yağ asitleri; C14:0, C16:0, C16:1, C18:1, C20:1, C20:5 (EPA) ve C22:6 (DHA)'dır (Xie ve ark., 2019). Başta eikazopentenoik asit (EPA) ve dokozaheksenoik asit (DHA) olmak üzere diyet lipidlerinden elde edilen n-3 PUFA'ların insan sağlığında önemli rol oynadığı yaygın olarak bilinmektedir (Xie ve ark., 2019). EPA ve DHA balık yağında gliserole bağlı üç yağ asidi şeklinde, doğal olarak trigliserit (TG) formunda bulunmaktadır (Xie ve ark., 2019). Bununla birlikte, balıklar endojen olarak omega-3 yağ asitlerini üretemezler (Xie ve ark., 2019). Bu bileşikler balıklar tarafından tüketilen algler tarafından üretilmektedir (Xie ve ark., 2019). Krill yağının omega-3 yağ asidi içeriğinin, balık yağının omega-3 yağ asidi içeriğine oranı ağırlıkça %25'dir (Winther ve ark., 2011). Bu oranın ağırlıkça yaklaşık %14'ünü EPA, %6.5'ini DHA ve kalan kısmını ise diğer omega-3 yağ asitleri oluşturmaktadır (Winther ve ark., 2011). Ancak, Krill yağındaki EPA ve DHA trigliserit formunda bulunmamaktadır (Winther ve ark., 2011). Krill yağındaki omega-3 yağ asitleri, öncelikli olarak fosfotidilkolin (PC) olmak üzere fosfolipitlere bağlı bulunmaktadır (Winther ve ark., 2011) (Şekil-3). Fosfotidilkolin formundaki fosfolipitler, Krill yağının ağırlıkça %40'ını oluşturmaktadır (Ulven ve ark., 2011). Son araştırmalar, fosfolipit formundaki n-3 PUFA'ların, trigliserit formundaki n-3 PUFA'lara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek biyoyararlanıma sahip olduğunu göstermektedir (Amate ve ark., 2001; Mathews ve ark., 2002). Bu bakımdan Krill yağının, EPA ve DHA kaynağı olarak balık yağından daha üstün olabileceği öngörülmektedir (Ulven ve ark., 2011). Omega-3 yağ asitlerinin Krill yağındaki bu formunun Krill yağının sağlık yararlarını oluşturduğu düşünülmektedir (Ulven ve ark., 2011).



Şekil 2.3. Omega-3 yağ asitlerinin Krill yağındaki yapısı (Ulven ve ark., 2011)

- 1) Eikazopentonoik asit yapısı
- 2) Dokozaheksanoik asit yapısı
- 3) Trigliserolün yapısı
- 4) Fosfoditilkolinin yapısını göstermektedir.

R, trigliserit ve fosfoditilkoline bağlanan yağ asitlerini temsil etmektedir.

2.8.3. Minör Bileşenler

2.8.3.1. Astaksantin

Astaksantin, bazı deniz hayvanlarında ve alglerde bulunan güçlü antioksidan yeteneğe ve biyolojik faydalara sahip ana karotenoiddir (Xie ve ark., 2019). Astaksantin antioksidan olarak zeaksantin, lutein, kantaksantin ve β -karoten gibi diğer karotenoidlerden 10 kat, α -tokoferolden ise 100 kat daha güçlü olduğu bildirilmiştir (Miki, 1991). Koyu kırmızımsı-turuncu renkteki astaksantin krilin pembemsi pigmentasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Xie ve ark., 2019). Ek olarak, astaksantin pigmentleri, ticari Krill yağının koyu kırmızı rengine de katkıda bulunmaktadır (Xie ve ark., 2019). Tüm hayvanlar da olduğu gibi Krill de endojen olarak astaksantin üretme yeteneğine sahip değildir (Guedes ve ark., 2011; Hussein ve ark., 2006). Bu nedenle, astaksantini beslenme yoluyla almalıdır (Guedes ve ark., 2011; Hussein ve ark., 2006). Çeşitli alg türleri, astaksantin orijinal kaynağı olarak kabul edilmektedir (Guedes ve ark., 2011; Hussein ve ark., 2006). Ticari olarak üretilen Krill yağındaki astaksantin seviyeleri ağırlık/ağırlık bazında yaklaşık 100 ppm'dir

(Bioresources Nta, 2011a). Krill yağındaki astaksantin, esas olarak yağ asidi esterleri olarak bulunur. C14:0, C16:0, C16:1, C18:1, C20:0, C20:5 ve C22:6 yağ asitleri, astaksantin esterlerinde bulunan temel yağ asitleridir (Xie ve ark., 2019).

2.8.3.2. Vitaminler

Tüm tokoferoller ve tokotrienoller için kullanılan genel terim olan E vitaminin α , β , γ ve δ olmak üzere dört homolog çifti vardır (Xie ve ark., 2019). Bu çiftlerinin tamamı antioksidan yeteneğe sahiptir ve çeşitli biyolojik faydaları vardır, içlerinde en güçlü etkiye sahip olan ise α -tokoferoldür (Xie ve ark., 2019). Birçok deniz kaynaklı üründe olduğu gibi α -tokoferol, Krilldeki başlıca (14.74 - 63,0 mg/100 g yağ) tokoferoldür (Xie ve ark., 2019). Genel olarak, Krill yağındaki tokoferollerin %90'ından fazlası α -tokoferol formundadır (Xie ve ark., 2019). Tokoferollerin varlığı, Krill yağına ekstradan antioksidan yetenek katabilir ve diğer biyoaktif bileşenlerle sinerjik etkiler gösterebilir (Xie ve ark., 2019).

İnsanlar için temel ve immün sistem ile doğrudan ilişkili olan A vitamini, kullanılan ekstraksiyon çözücülerine bağlı olarak, 100 g Krill yağında yaklaşık 16.40 - 28.55 mg aralığında bulunmaktadır (Xie ve ark., 2019). Ton balığı, ringa balığı gibi diğer bazı balık yağları ile karşılaştırıldığında, Krill yağının A vitamini içeriğinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Xie ve ark., 2019).

2.8.3.3. Flavonoidler

Flavonoidler; benzer kimyasal yapıya sahip bir grup farklı polifenolden oluşmaktadır ve bu flavonoidler antioksidan, antibakteriyel, immünomodülatör, antikanserojen, antinflamatuar ve antitrombotik etki gibi çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir (Xie ve ark., 2019). Şimdiye kadar flavonoidlerin çoğunun meyvelerde, sebzelerde ve tahıllarda bulunduğu bildirmiştir (Xie ve ark., 2019). İlginç bir şekilde, Krill yağında 6,8-di-C-glukosil luteoline benzer bir yapıya sahip yeni bir flavonoid bileşiği saptanmıştır (Xie ve ark., 2019). Bazı çalışmalar, bu bileşiğin antioksidan ve antidiyabetik özelliklerinin olduğunu saptamıştır (Cai ve ark., 2006; Huber ve ark., 2009; Matsuda ve ark., 2003; Omar ve ark., 2011). Bununla birlikte, Krill yağında bulunan flavonoidler ve özellikleri ile ilgili henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır (Xie ve ark., 2019).

2.8.3.4. Mineraller

Bütün Krill; kalsiyum (1322 mg/100 g), fosfor (1140 mg/100 g) ve magnezyum (360 mg/100 g) gibi kemik sağlığı bakımından önemli mineraller açısından zengindir (Xie ve ark., 2019). Bu miktarlar, günlük önerilen alım miktarına göre yetişkinlerin gereksinimlerini tam olarak karşılamaktadır (Xie ve ark., 2019). İşleme sürecinde minerallerde farklı derecelerde kayıplar söz konusu olabilmektedir (Xie ve ark., 2019). Ayrıca Krill, yüksek düzeyde florür de içermektedir (Xie ve ark., 2019).

2.9. KRİLL YAğI'NIN ANTI-İNFLAMATUVAR ETKİ MEKANİZMASI

Omega-3 yağ asitleri; prostoglandin, prostosiklin, lökotrien ve tromboksan gibi eikazonoidlerin üretimi de dâhil olmak üzere birçok inflamatuvar yolağı modüle etmektedir (Banni ve ark., 2011; Bunea ve ark., 2004; Deutsch, 2007; Sampalis ve ark., 2003). Omega-3 yağ asitleri, lipoksijenaz metabolik yolunda siklooksijenaz enzimi ve araşidonik asit ile rekabet eder (Bunea ve ark., 2004). Araşidonik asit, prostaglandin H2 (PGH2) sentaz enzimi aracılığı ile PGH2'ye ardından, PGH2 tromboksan sentaz aracılığı ile tromboksan A2'ye dönüşür (Bunea ve ark., 2004). Tromboksan A2 pro-inflamatuvar özellikte bir lipittir dolayısıyla araşidonik asit, omega-3 yağ asitleri ile yer değiştirdiğinde inflamasyon azalmaktadır (Bunea ve ark., 2004).

Omega-3 yağ asitleri, anti-inflamatuvar bileşenler olarak adlandırılmaktadır ve araşidonik asit ve diğer omega-6 ve omega-9 yağ asitlerine kıyasla daha az inflamatuvar özelliktedir (Bunea ve ark., 2004). Ortamda araşidonik asit mevcut olduğunda, pro-inflamatuvar özellikteki bir lipid olan tromboksan A2 üretilirken, omega-3 yağ asitlerinin daha baskın olması durumunda ise lökotrien ve prostaglandinlerin daha az inflamatuvar formları üretilmektedir (Bunea ve ark., 2004).

2.10. KRİLL YAğI ve DEPRESYON

Depresyon, yıllardır milyonlarca insanın muzdarip olduğu kronik, yıkıcı etkilere sahip psikolojik bir şikayettir (Zadeh-Ardabili ve ark., 2019). 1950'lerden günümüze kadar, antidepresanlar serotonin veya noradrenalin gibi monoamin nörotransmitterleri yoluyla bu bozukluğun tedavi edilmesine katkıda bulunmuştur (Zadeh-Ardabili ve ark., 2019). Bu tür psikolojik hastalıkların temel patofizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır ancak son zamanlarda depresyonu yönetmek için farklı farmakolojik

terapötik yöntemler geliştirilmektedir (Zadeh-Ardabili ve ark., 2019). İndüklenmiş stres modeli oluşturulan kemirgenlerde yeni farmakolojik terapötik yöntemler sonucu geliştirilen doğal antidepresanların depresyon semptomlarını hafifletebildiği gösterilmiştir (Zadeh-Ardabili ve ark., 2019). Tedavide, kimyasal ilaçlara kıyasla daha düşük yan etkilere sahip doğal bileşiklere öncelik verilmeli ve çalışmalar bu yönde desteklenmelidir (Zadeh-Ardabili ve ark., 2019). Son bulgular, omega-3 yağ asitlerinin, ciddi yan etkilere neden olmaksızın etkili bir şekilde depresyon ve kaygıyı iyileştirebildiğini göstermektedir (Zadeh-Ardabili ve ark., 2019; Dyal, 2015).

n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetle alımının anti-inflamatuar, anti-nosiseptif, anti-oksidan, anti-depresan, anti-anksiyolitik ve kardiyoprotektif gibi sağlık açısından birçok faydası olduğu bilinmektedir (van der Wurff ve ark., 2020). DHA ve EPA gibi omega-3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (n-3 LCPUFA), depresyon üzerindeki olası olumlu etkileri nedeniyle uzun süredir dikkat çekmektedir (van der Wurff ve ark., 2020). n-3 LCPUFA'ların nörendokrin faktörleri modüle etme, antiinflatuvar özellik gösterme, nörogenez ve nöroplastisitede rol oynama gibi depresyonla ilişkili biyolojik değişiklikleri azaltabilecek veya önleyebilecek süreçlerde birçok önemli görevi vardır (van der Wurff ve ark., 2020). Bu özelliklerinden yola çıkarak depresyonun önlenmesi veya tedavisinde n-3 LCPUFA alımı, oldukça mantıklı gözükmektedir (van der Wurff ve ark., 2020).

Beyin %60 oranında lipit içermektedir, bu lipitin büyük bir kısmı çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşmaktadır (van der Wurff ve ark., 2020). Çoklu doymamış yağ asitlerin içerisinde ise en bol bulunan yağ asidi türü dokosaheksanoik asittir (van der Wurff ve ark., 2020). Klinik veriler ve hayvan çalışmaları; n-3 PUFA'ların beyin sağlığını sürdürme ve hafıza - öğrenme, aktivite, dikkat, bilişsel performans ve ruh hali gibi beyin fonksiyonlarını geliştirmedeki etkisini ortaya koymaktadır (Gamoh ve ark., 1999; Gamoh ve ark., 2001). Hipokampus, beynin öğrenme ve hafıza için kritik bir bölgesidir. Majör depresyon, hipokampustaki nöronal atrofi ile ilişkilidir ve depresyon hastalarında hipokampal hacim azalmaktadır (Wibrand ve ark., 2013). Alan ile ilgili meta analizlerde, depresyon teşhisi konmuş yetişkinlerde n-3 LCPUFA takviyesi müdahale denemelerinin çoğunlukla olumlu sonuçlar verdiği sonucuna varılmıştır (Appleton ve ark., 2010; Bloch ve Hannested, 2012; Gamoh ve ark., 2001; Grosso ve ark., 2014;).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, depresyonun düşük n-3 PUFA seviyesi ile ilişkili olduğunu ve n-3 PUFA tedavisinin hem yetişkin hem de çocuklarda depresif bozuklukların önlenmesi ve tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir (Lin ve ark., 2010; Nemets ve ark., 2006). Deney hayvanı çalışmaları, n-3 PUFA suplementasyonunun deney hayvanlarında depresyon durumunu doğrulamak için kullanılan bir test olan zorunlu yüzme testinde (ZYT) gösterdikleri immobilityi azalttığını, n-3 PUFA yoksunluğunun ise deney hayvanlarında saldırganlığı ve depresyonu tetiklediğini saptamıştır (Carlezon ve ark., 2005; Venna ve ark., 2009). Birçok gözlemsel çalışmada da depresyonlu bireylerin kan ve beyin n-3 LCPUFA konsantrasyonunun depresyonda olmayan bireylere kıyasla anlamlı olarak düşük olduğunu saptanmıştır (McNamara ve ark., 2007; McNamara ve ark., 2010; Pottala ve ark., 2012). n-3 PUFA'ların sinir sistemi üzerindeki etkilerini siklik AMP yanıt elementi bağlayıcı proteinin (CREB) yanıt elemanı bağlayıcı proteini olan siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyini değiştirerek ve BDNF gibi hedef genlerin ekspresyonunu arttırarak gerçekleştirdiği yönünde bir hipotez bulunmaktadır (Wibbrand ve ark., 2013). Bu hipotez, BDNF ekspresyonu ve BDNF reseptör aktivasyonunu inceleyen çalışmalarla uyumludur (Wibbrand ve ark., 2013). BDNF düzeyi, davranışsal strese maruz kalan kemirgenlerin hipokampus ve neokorteksinde azalırken, antidepresan ilaçlarla tedaviyi takiben artmaktadır (Wibbrand ve ark., 2013).

Hem Krill hem de balık yağı, yüksek düzeyde EPA ve DHA içermektedir fakat Krill ve balık yağındaki yağ asitlerinin bağlanma formu farklıdır (Zhang ve ark., 2007). Balık yağındaki EPA ve DHA, trigliserit formunda bulunurken, Krill yağındaki EPA fosfolipit formundadır (Zhang ve ark., 2007). Yüksek fosfolipit içeriğinin yanı sıra, Krill yağı; doymamış bağları oksidasyondan koruyan, anti-anksiyolitik benzeri etkiler gösteren ve laboratuvar fare modellerinde bellek üzerinde olumlu etkileri saptanan doğal antioksidanlardan astaksantin de içermektedir (Zhang ve ark., 2007). Yüksek fosfolipit içeriği, n-3 kaynağı olarak Krill yağı, Krill tozu gibi Krill türevi ürünleri ilgi çekici hâle getirmiştir (Wibbrand ve ark., 2013). Krill yağı içerisindeki yağ asitlerinin bu farklı yapısı, Krill yağı içerisindeki yağ asitlerinin nöronal hücre zarının yapısına daha kolay katılmasını sağlayabilir ve Krill ürünleri; sinaptik iletim, plastisite süreçleri de dahil olmak üzere nöronal membran fonksiyonunu ve sinyalleşmeyi modüle etmede etkin rol oynayabilir (Wibbrand ve ark., 2013). Krill kaynaklı fosfolipitlerin ratların

beyin fonksiyonu üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, çalışmacılar Krill yağı uygulamasından sonra ratların uzamsal öğrenme yeteneğinin geliştiğini ve dentat girustaki hücre üretiminin arttığını saptamıştır (Gamoh ve ark., 2011).

2.11. KRİLL YAĞI ve BALIK YAĞININ BİYİYARARLANIMI

Krill yağı ile ilgili pazarlama iddialarının çoğu, balık yağına kıyasla daha etkili olduğunu, bu nedenle, aynı düzeyde sağlık yararları elde etmek için balık yağından daha az miktarda tüketilmesinin yeterli olduğunu öne sürmektedir (Ulven ve ark., 2011). Ulven ve arkadaşları 2011 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, Krill yağı ve balık yağının serum lipid düzeyleri ve inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkilerini araştırmıştır (Ulven ve ark., 2011). Bu çalışmada yer alan 113 birey; 543 mg EPA + DHA sağlayacak şekilde günde 3.0 g Krill yağı alan 1. Grup (n=36), 864 mg EPA + DHA sağlayacak şekilde günde 1.8 g balık yağı alan 2. Grup (n=40) ve herhangi bir suplementasyon almayan 3. Grup (n=37) olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve diyet müdahalesi 7 hafta sürmüştür. Çalışmanın sonunda, 1. ve 2. grubun plazma EPA-DHA konsantrasyonu, kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p<0.0001$) olarak artış göstermiştir (Ulven ve ark., 2011). Krill yağı grubu EPA+DHA miktarı bakımından balık yağı grubunun yalnızca %62.8'ini almasına rağmen Krill yağı ve balık yağı alan grubun plazma EPA ve DHA seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Ulven ve ark., 2011). Araştırmacılar bu durumu, “Krill yağından elde edilen omega-3 yağ asitlerinin biyoyararlanımı balık yağından daha yüksektir.” şeklinde yorumlamıştır (Ulven ve ark., 2011).

Ulven ve ark. (2011), Krill yağında bulunan omega-3 yağ asitlerinin fosfolipid yapısının, balık yağının TG formuna kıyasla daha iyi emildiğini ifade eden bir hipotez öne sürmüşlerdir (Ulven ve ark., 2011). Fosfolipidler, uzun zincirli omega-3 yağ asidi moleküllerinin bağırsak duvarından geçişini büyük ölçüde kolaylaştırır, bu durum sonucunda yağ asitlerinin biyoyararlanımları artar ve vücudun omega-3:omega-6 oranının korunmasına katkı sağlanır (Sampalis ve ark., 2003). Bahsedilen etki, fosfolipidlerin benzersiz yapısal polaritesi ile açıklanabilmektedir (Sampalis ve ark., 2003). Hidrofobik yapıdaki trigliserit ve diğer yağların aksine, fosfolipitlerin sindiriminde safra tuzlarına ihtiyaç duyulmamaktadır (Sampalis ve ark., 2003). Trigliseritler misel oluşturmak için safra tuzlarına ihtiyaç duymaktadır fakat

fosfolipidlerin hidrofilik fosfat başı, Krill yağındaki omega-3 moleküllerinin safra tuzlarına ihtiyaç duymadan suda çözünmesini ve bağırsakta misel oluşturmalarını sağlamaktadır (Sampalis ve ark., 2003). Ek olarak, hücre membran yapısının çoğunlukla fosfolipidlerden oluşması, herhangi bir taşıyıcı mekanizmaya ihtiyaç duymadan fosfolipidlerin fosfolipide bağlı hücre zarından geçmesine izin vermektedir (Sampalis ve ark., 2003).

Yararlanım konusunda dikkat edilmesi gereken önemli hususlardan biri de yağ türlerinin dozu ve maliyetidir. Ulven ve ark. (2011), tarafından gerçekleştirilen çalışmada, Krill yağı %18.1 oranında (543 mg/3000 mg) omega-3 yağ asidinden oluşurken, balık yağı %48 oranında (864 mg/1800 mg) omega-3'ten oluşmaktadır. Dolayısıyla, aynı doz omega-3 yağ asidi elde etmek için hastanın yaklaşık %67 daha fazla Krill yağı tüketmesi gerekmektedir (Ulven ve ark., 2011). Krill yağında bulunan omega-3 yağ asitleri, çok daha düşük dozlarda dâhi terapötik etki oluşturmada daha etkili gibi görünse de Krill yağından istenilen verimi elde etmek için tüketilmesi gereken miktar balık yağına kıyasla daha fazladır (Ulven ve ark., 2011). Dolayısıyla terapötik amaçlı kullanımda, hastaların daha yüksek bir dozda (örneğin daha fazla kapsül) Krill suplementasyonu kullanma ihtiyacı tedaviye uyumu zorlaştırabilir (Ulven ve ark., 2011).

Maliyet açısından incelendiğinde, omega-3 yağ asidi suplementasyonunda Krill yağına kıyasla balık yağı önerilmesinin daha iyi bir seçenek olduğu iddia edilebilir (Kwantes ve ark., 2015). Piyasada bulunan Krill yağı ürünleri ile balık yağı ürünleri karşılaştırıldığında, Krill yağının 30 kata kadar pahalı olabileceği saptanmıştır (Kwantes ve ark., 2015). Bu farklılık, yağların hammaddesinden ve işleme teknolojileri ile ilgili bilgi düzeyinden kaynaklanmaktadır (Kwantes ve ark., 2015). Ek olarak, balık yağından türetilen EPA ve DHA ile ilgili literatür verileri Krill yağına kıyasla çok daha fazladır (Kwantes ve ark., 2015).

2.12. KRİLL YAĞININ YAN ETKİLERİ ve GÜVENİLİRLİĞİ

Yaklaşık on yıldır tüketilmekte olan Krill ve Krill yağı ile ilgili bildirilen yan etkiler genellikle hafif gastrointestinal rahatsızlıklar ile sınırlıdır (Maki ve ark., 2009), tarafından Krill yağı ve balık yağının, zeytin yağına kıyasla (kontrol grubu) plazma EPA ve DHA konsantrasyonlarını nasıl etkilediğini saptamak amacı ile

gerçekleştirdikleri çalışmada, araştırmacılar aynı zamanda bu yağ asitlerinin yan etkilerini de değerlendirmişlerdir (Maki ve ark., 2009). Dört haftalık suplementasyon sonucunda, tüm tedavi gruplarında en az bir advers olay gözlenmiştir (Maki ve ark., 2009). Advers olay prevalansı %32-40 aralığındadır (Maki ve ark., 2009). Krill yağı grubunda advers olay, en düşük yüzdeye (%32) sahipken; zeytinyağı (kontrol) grubundaki advers olay en yüksek yüzdeye (%40) sahiptir (Maki ve ark., 2009). Fakat bildirilen advers olaylar bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Maki ve ark., 2009). Gaz veya şişkinlik, diyare, mide bulantısı, konstipasyon veya gastrointestinal kramp bildirilen advers olaylardır (Maki ve ark., 2009). Gaz veya şişkinlik, diyare ve mide bulantısı ise en sık karşılaşılan advers olaylar (Maki ve ark., 2009). Literatürdeki diğer çalışmalarda Krill yağı tüketimi ile ilgili ciddi bir advers olay kaydedilmemiştir ve Krill yağının genellikle iyi bir şekilde tolere edildiği bildirilmiştir (Deutsch 2007; Sampalis ve ark., 2003; Ulven ve ark., 2011).

Deniz bazlı yağ asitleri, kanın akışkanlığın artması ve platelet agregasyonunun azalmasına neden olmaktadır (Saravanan ve ark., 2010). Hem Krill hem de balık yağı bu yağ asitlerini içermektedir (Maki ve ark., 2009). Çalışmalarda Krill yağı içerisindeki yağ asitlerinin kanın akışkanlığını üzerindeki etkilerine çok fazla vurgu yapılmamıştır fakat bu husus gözden kaçırılmamalıdır çünkü bahsedilen etki Krill yağının içerisindeki omega-3 yağ asitleri ile de gerçekleşebilmektedir (Maki ve ark., 2009). Krill yağı ile birlikte antikoagülan/antiplatelet ilaç alan bireylerde kanama riski artabileceğinden, bu ilaçları kullanan hastalar dikkatli olmalıdır (Maki ve ark., 2009).

2.13. KRİLL YAĞININ TOKSİSİTESİ

European Food Safety Authority (EFSA); kan TG düzeyinin sağlıklı aralıkta kalması için 2 g/gün DHA veya 2 g DHA ve EPA, kan basıncının sağlıklı sürdürülmesinde 3 g/gün DHA ve EPA ve kalp işlevlerinin normal yürütülmesi için 250 mg/gün EPA ve DHA alımını önermektedir (Robertson ve ark., 2014). İnsanlar ile gerçekleştirilen uzun süreli kohort çalışmalarında 1 g/gün EPA ve DHA alımının immün sistemin bütünlüğünde ve kardiyolojik ve nörolojik sağlığın korunmasında faydalı ve güvenilir doz olduğu belirtilmektedir (Xie ve ark., 2019).

Krill yağının genotoksik ve subkronik etkilerini değerlendirmek amacıyla 13 hafta süre ile 20 rat üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada; ratlara verilen enerjinin sabit olması

şartı ile çalışma gruplarına sırasıyla enerjinin %1.7'si, %3.3'ü, %5'i Krill yağından gelecek şekilde özel diyet ve kontrol grubuna enerjinin %8'i soya fasulyesinden gelecek şekilde kontrol diyeti verilmiştir (Robertson ve ark., 2014). Bu çalışma planında en fazla Krill yağı alan gruptaki Krill yağı miktarı, vücut ağırlığı başına 2.5-5 mg/kg'a denk gelmektedir ve diyet enerjisinin %5'ine kadar oranlarda Krill yağı alımının toksik etki göstermediği saptanmıştır (Robertson ve ark., 2014).

Krill yağı ve balık yağı ile organik kirleticilerin analizinin yapıldığı bir çalışmada; Krill yağı ürünlerinin balık yağındakinden daha az ve önerilen düzeyin altında, ek olarak genel organik kirletici profilinde ise orta düzeyde kirletici içerdiği saptanmıştır (Bengtson ve ark., 2014). Şu anda, Krill yağı için belirlenmiş bir toksisite düzeyi yoktur (Kwantes ve Grundmann, 2015). Fakat, Krill kabuklu bir deniz canlısı olduğu için, Krill veya Krill yağı tüketimi, karides veya yengeç gibi diğer kabuklulara veya kabuklu deniz hayvanlarına alerjisi olduğu bilinen bireylerde olumsuz etki/etkiler gösterebilir (Kwantes ve Grundmann, 2015). Ek olarak, U.S. Food and Drug Administration (FDA) önerisine göre 3g/gün ve omega-3 yağ asidi alımının gastrointestinal kanama, gaz, şişkinlik ve diyare gibi gastrointestinal sorunlara sebep olabileceği bilinmektedir (Cunningham, 2012).

Ek olarak, FDA, Krill yağının terapötik dozunun 1-3 g arasında değiştiğini ve günlük 500 mg alım önerisinin uygun olabileceği vurgulamaktadır (Monograph, 2010).

2.14. HİNDİSTAN CEVİZİ YAĞI

Hindistan cevizi yağı, hindistan cevizi palmyesinden hasat edilen olgun hindistan cevizi çekirdeğinden çıkarılan yemeklik bir yağdır (DebMandal ve Mandal, 2011). Hindistan cevizi yağının iki ana tipi olan kopra yağı (CO) ve sızma hindistan cevizi yağı (VCO) benzer yağ asidi profiline sahiptir fakat sızma hindistan cevizi yağı, E vitamini gibi bazı besin öğelerini ve polifenoller gibi biyoaktif bileşenleri daha yüksek miktarda içermektedir (DebMandal ve Mandal, 2011). İki yağ türünün ekstraksiyon süreçleri farklıdır (DebMandal ve Mandal, 2011). Kopra yağı; yağı çıkarmak için kurutulmuş, ağartılmış ve kokusu giderilmiş (RBC-CO) hindistan cevizi çekirdeklerinin ezilmesiyle üretilir (DebMandal ve Mandal, 2011). Kopra yağı, yaygın olarak katı yağ üretiminde ve kızartma uygulamalarında kullanılır (DebMandal ve Mandal, 2011). Sızma hindistan cevizi yağı ise hindistan cevizi sütünü sıkarak için küçük parçalara ayrılmış ıslak

hindistan cevizi çekirdeği ayrıştırılarak elde edilir (DebMandal ve Mandal, 2011). Kopra yağından farklı olarak sızma hindistan cevizi yağı rafine edilmediği için palmyeye özel kokusunu ve serbest yağ asidi profilini korumaktadır (DebMandal ve Mandal, 2011). Sızma hindistan cevizi yağı, son yıllarda oldukça dikkat çeken bir yağ hâline gelmiştir (DebMandal ve Mandal, 2011).

Kopra yağı ve sızma hindistan cevizi yağı, bileşimlerinin yaklaşık %90'ını doymuş yağ asitlerinin oluşturması sebebi ile çoğunlukla, doymuş yağ kaynağı olarak hurma yağı ve hayvansal kaynaklı yağların yanında sınıflandırılır (Illam ve ark., 2017). Fakat tabloda (Tablo-4) da görüldüğü üzere hindistan cevizi yağını diğer yağlardan ayıran ve sağlık üzerindeki etkilerinde onu benzersiz kılan içeriğinin %64'ünü oluşturan orta zincirli yağ asitleridir (MCT) (Illam ve ark., 2017). MCT'lerin yanı sıra, sızma hindistan cevizi yağı fosfolipit, tokoferol ve diğer minör biyoaktif bileşenleri de içermektedir (Illam ve ark., 2017). Hindistan cevizi yağı, genel yağ asidi bileşiminin yaklaşık %40-50'sini laurik asidin oluşturması sebebi ile laurik yağ olarak da adlandırılabilir (Illam ve ark., 2017). Laurik asit, hindistan cevizi yağını diğer yağlar arasında kimyasal olarak benzersiz kılmada önemli rol oynamaktadır (Illam ve ark., 2017).

Tablo 2.4. Yaygın Kullanılan Yağların Yağ Asidi Kompozisyonu

Yağ asitleri (veritabanı ID)	Kopra yağı (04047)	Zeytinyağı (04053)	Soyafasülyesi yağı (04044)	Tereyağı (01001)
Doymamış yağ asitleri, total (g/100 g)	82.475	13.808	15.650	51.368
4:0	0.009	0.000	0.000	3.226
6:0	0.477	0.000	0.000	2.007
8:0	6.802	0.000	0.000	1.190
10:0	5.390	0.000	0.000	2.520
12:0	41.840	0.000	0.000	2.587
14:0	16.653	0.000	0.000	-
15:0	0.015	0.000	0.000	-
16:0	8.636	11.290	10.455	21.697
17:0	-	0.022	0.034	0.560
18:0	2.516	1.953	4.435	9.999
20:0	0.076	0.414	0.361	0.138
22:0	0.019	0.129	0.366	-
24:0	0.031	0.000	-	-
Tekli doymamış yağ asitleri, total (g/100 g)	6.332	72.961	22.783	21.021
14:1	0.000	0.000	0.000	-
15:1	0.000	-	0.000	-
16:1	0.016	1.255	0.000	-

17:1	0.000	0.125	0.000	-
18:1	6.274	71.269	22.550	19.961
20:1	0.041	0.311	0.233	0.100
22:1	0.000	0.000	0.000	0.000
24:1	0.000	-	-	-
Çoklu doymamış yağ asitleri, total (g/100 g)	1.702	10.523	57.740	3.043
18:2	1.683	9.762	50.952	2.728
18:3	0.019	0.761	6.789	0.315
18:4	0.000	0.000	0.000	0.000
20:2	0.000	-	0.000	-
20:3	0.000	-	0.000	-
20:4	0.000	0.000	0.000	0.000
20:5 (EPA)	0.000	0.000	0.000	0.000
22:4	0.000	-	-	-
22:5 (DPA)	0.000	0.000	0.000	0.000
22:6 (DHA)	0.000	0.000	0.000	0.000
Kolesterol (mg/100 kg)	0	0	0	0
Fitoesterol (mg/100 kg)	86	221	293	4

(USDA Standart Referance Database. Erişim: [<https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html>], Erişim Tarihi: 26.07.2023)

2.15. Hindistan Cevizi Yağının Bileşimi

Hindistan cevizi yağı, yüksek doymunluk derecesi ve kararlı stabiliteye sahip bir yağdır (İllam ve ark., 2017). Bu özellikleri; besin hazırlama ve gıda endüstrisi gibi birçok alanda hindistan cevizi yağını arzu edilir hâle getirmiştir (İllam ve ark., 2017). Hindistan cevizi yağının bileşiminin %90'ını doymuş yağ asitleri oluşturmaktadır (İllam ve ark., 2017). Yağ asitleri ile esterlenmiş triaçilgliserollere (TAG) ek olarak; fosfolipid sterol, tokoferol ve uçucu maddeler gibi diğer küçük bileşenleri de içermektedir (İllam ve ark., 2017). Bu maddeler, hindistan cevizi yağının kimyasal ve fiziksel özelliklerini belirlemede önemli rol oynamaktadır (İllam ve ark., 2017). Hindistan cevizi yağının sağlık faydaları daha çok MCT ve polifenol içeriği ile ilişkilendirilmektedir (İllam ve ark., 2017). Yağın sağladığı sağlık yararlarını bilmek için yağın bileşimini anlamak önemlidir (İllam ve ark., 2017).

2.15.1. Yağ Asitleri

Hindistan cevizi yağı, yaygın olarak tüketilen diğer bitkisel yağlara kıyasla önemli ölçüde daha fazla doymuş yağ asidi (%90-92) yüzdesine sahiptir (İllam ve ark., 2017). 100 g hindistan cevizi yağı, yaklaşık 890 kcal ve 82.5 g doymuş yağ içermektedir (İllam

ve ark., 2017). Bu nedenle; hindistan cevizi yağı, her zaman tereyağı, hurma yağı ve çeşitli hayvansal yağlarla birlikte sınıflandırılmaktadır (Illam ve ark., 2017). Çeşitli hindistan cevizi yağı türlerinde laurik (12:0), miristik (14:0) ve palmitik (16:0) yağ asidi miktarlarının sırası ile %32-51, %17-21 ve %6.9-14 aralığında olduğu saptanmıştır (Illam ve ark., 2017).

Çeşitli sağlık faydaları nedeniyle, bitkisel yağlardaki MCT yağ asitlerine olan ilgi son yıllarda hızla artmaktadır (Illam ve ark., 2017). Uzun zincirli yağ asitlerinin aksine, MCT'ler daha küçük molekül boyutu/ağırlığı ve daha düşük erime noktasına sahiptir (Illam ve ark., 2017). Buna ek olarak, MCT'ler oda sıcaklığında sıvıdır ve 1 gram MCT, uzun zincirli yağ asitlerine kıyasla daha az enerji yoğunluğuna sahiptir (DYA=9.2 kkal/g; MCT=8.4 kkal/g) (Illam ve ark., 2017). Bu farklı fizyokimyasal özellikler, MCT'leri uzun zincirli yağ asitlerine kıyasla absorpsiyon ve metabolizma açısından benzersiz kılmaktadır (Illam ve ark., 2017). Örneğin, MCT'ler doğrudan bağırsak tarafından emilirler ve enerji eldesinde kullanılmak üzere direk karaciğere gönderilirler (Marten ve ark., 2006). Çeşitli bitkisel yağlar arasında; hindistan cevizi, hurma çekirdeği ve babassu yağı MCT'lerin ticari olarak önemli kaynaklarıdır (Illam ve ark., 2017). Literatürdeki birçok çalışma, hindistan cevizi yağının sağlık yararlarını, toplam yağ asitlerinin %64'üne denk gelen yüksek MCT içeriğine atfetmiştir (Wang ve ark., 2015; Son ve ark., 2022).

2.15.2. Fenolik Bileşenler

Fenolik bileşikler, antioksidan aktivite dâhil olmak üzere çeşitli biyoaktif özellikler sergileyen önemli fitokimyasallardır (Illam ve ark., 2017). Çeşitli bitkisel yağların insan vücudunda üretilen serbest radikalleri temizleme özelliğine sahip fenolik bileşenlerin en önemli kaynağı olduğu bilinmektedir (Illam ve ark., 2017). Çalışmalarda hindistan cevizi yağının daha çok MCT içeriğine odaklanılmış ve fenolik bileşen içeriğinden çok bahsedilmemiştir fakat bu durum göz ardı edilmemelidir çünkü hindistan cevizi yağı protokateşik asit, gallik asit, hidroksi benzoik asit, sirinjik asit, p-kumarik asit, kafeik asit, ferulik asit, sinamik asit, kateşin ve sinapik gibi çeşitli fenolik bileşenlerden zengindir ve bu bileşenlerin anti-inflamatuvar, anti-hepatosteatotik, antioksidan ve kemoprotektif özellik gösterdiği bilinmektedir (Illam ve ark., 2017). Bu noktada, hindistan cevizi yağının türü ve işlem prosedürü göz ardı edilmemelidir (Illam ve ark.,

2017). Rafinasyon işlemine tâbi tutulmayan sızma hindistan cevizi yağının polifenol içeriği, kopra yağına kıyasla daha yüksektir (Illam ve ark., 2017).

2.15.3. Triaçilgliserol

Hindistan cevizi yağının temel (%90) triaçilgliserol türleri CCLa, CLaLa, LaLaLa ve LaLaM'dır, bu ifadede C:kaprik, La:laurik ve M:miristik asidi ifade etmektedir (Illam ve ark., 2017). Görüldüğü üzere triaçilgliserol esterlerinin çok büyük yüzdesi, hindistan cevizi yağına nütrisyonel önemi ve fonksiyonel özelliklerini veren orta zincirli triaçilgliserol türleridir (Illam ve ark., 2017). Hindistan cevizi yağı, yüksek doymuş yağ asidi içeriğine rağmen, MCT'lerin varlığı sebebi ile hastalıklardaki terapötik rolü ve ağırlık kaybına yardımcı olumlu etkileri ile dikkat çekmektedir (Illam ve ark., 2017).

2.15.4. E Vitamini

E Vitamini gibi tokoferoller, çoğu bitkisel yağda bulunan yağda çözünen doğal antioksidanlardır (Illam ve ark., 2017). Yağların bileşiminde doğal olarak bulunan antioksidanlar, yağların oto-oksidasyonu önler ve antikanserojen etkileri vardır (Illam ve ark., 2017). Ek olarak saç ve cilt sağlığı üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır (Illam ve ark., 2017).

2.15.5. Steroller

Steroller, son yıllarda, hiperkolesterolemik kapasiteleri ve kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasına olan olası katkıları nedeniyle araştırmacılar tarafından dikkat çekmektedir (Illam ve ark., 2017). Steroller yemeklik yağlarda genellikle serbest ve esterleşmiş formda bulunmaktadır (Illam ve ark., 2017). Ham hindistan cevizi yağının sterol içeriği 100mg/100g'dır (Marina ve ark., 2009). Çeşitli çalışmalar; β -sitosterol ve stigmasterol'ün özofagus dokusunda, yumurtalıklarda, meme, kolon ve prostat dokularındaki kanser hücrelerini inhibe etme yeteneği olduğunu göstermiştir. (Deen ve ark., 2021; Marina ve ark., 2009). β -sitosterol, hindistan cevizi yağında bulunan temel steroldür ve total sterol fraksiyonunun %70.4'ünü oluşturmaktadır (Illam ve ark., 2017). Bu durum, hindistan cevizi yağının anti-kanserojen etkisinin anlaşılmasına yardımcı olmaktadır (Illam ve ark., 2017).

2.16. ORTA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN METABOLİZMASI, EMİLİMİ ve PARÇALANMASI

Lingual ve gastrik lipaz enzimi, sindirim sürecinde MCT'ler de dahil olmak üzere tüm triaçilgliserollerini hidroliz etmektedir (Illam ve ark., 2017). Sindirim sürecinin sonunda, uzun zincirli yağ asitleri proteinler ile birleşerek lipoproteinleri oluştururlar, bu şekilde lenfatik sistem aracılığıyla kan dolaşımına katılıp karaciğere geçerler (Illam ve ark., 2017). Uzun zincirli yağ asitlerinin aksine bu süreç MCT yağ asitlerinde gerçekleşmemektedir (Illam ve ark., 2017). Kan dolaşımındaki lipoproteinler, dokulara yağ asitlerini iletirler, bu durum, vücut yağının artmasına neden olur (Illam ve ark., 2017). Ayrıca bu süreçte yağların bir kısmı damar duvarlarında pıhtılaşarak kardiyometabolik bozukluk riskini arttırabilmektedir (Illam ve ark., 2017). Diğer taraftan, MCT yağ asitleri ise doğrudan portal ven tarafından emilmekte ve karaciğer tarafından metabolize edilmektedir ek olarak MCT yağ asitlerinin re-esterifikasyonları kolay olmadığı için dokular tarafından tutulmaya oldukça dirençlidirler (Illam ve ark., 2017). Bu özellikleri sayesinde MCT yağ asitleri vücut yağ deposuna çok az katılırlar ve uzun zincirli yağ asitlerine kıyasla kan duvarında pıhtı oluşturma riskleri de oldukça düşüktür (Illam ve ark., 2017). Tüm yağ asitlerinin metabolizması, dış mitokondriyal membranda açıl-koenzim A (açıl-CoA) sentetaz enzimi tarafından katalize edilen tepkime ile başlatılır (Illam ve ark., 2017). Karnitin transport taşıma sistemine bağlı olan uzun zincirli yağ asitlerinin aksine MCT'ler mitokondriye bağımsız olarak kolayca girer ve burada orta zincirli yağ açıl-CoA dehidrojenaz enzimi tarafından asetoasetat ve beta-hidroksibütirata dönüştürülür (Illam ve ark., 2017). Bu iki keton cisimciği, karaciğer tarafından karbondioksit, su ve enerji eldesi için metabolize edilir (Illam ve ark., 2017). Bu hızlı metabolik dönüşümün sonucunda, üretilen enerji yağ olarak depolanmak yerine beyin, organlar ve/veya kaslar tarafından hızlı bir şekilde kullanılmak üzere tamamen yakıtla dönüştürülür (Illam ve ark., 2017). Yağ asitleri kan-beyin bariyerini geçemez ve insan beyni birincil enerji kaynağı olarak glikoza bağlıdır fakat uzamış açlık gibi durumlarda enerji dengesini korumak için mono karboksilik asit, laktat ve keton cisimcikleri gibi alternatif yakıtları kullanabilir (Illam ve ark., 2017). Keton cisimleri, "ketozis" olarak da bilinen glikoz eksikliği sırasında alternatif enerji kaynağı olarak beyin tarafından yaygın olarak kullanılır (Illam ve ark., 2017). Asetoasetat ve beta-hidroksibütirat, hücre membranından kolayca geçer ve sitrik asit

siklusuna girerek mitokondriye ATP sağlamak için oksitlenen ve nöronlarda asetilkolinin öncüsü olarak rol oynayan asetil co-A'ya dönüşür (Illam ve ark., 2017). MCT yağ asitlerinin farklı metabolizma, emilim ve yıkım süreçlerine sahip olması, beraberinde benzersiz sağlık etkilerine sahip olmalarını sağlamıştır (Illam ve ark., 2017).

Üzerinde durulması ve atlanılmaması gereken bir diğer nokta ise yüksek keton seviyesinin oluşturacağı advers etkilerdir (Illam ve ark., 2017). Yüksek plazma keton seviyesinin nefrolitiazis insidansını arttırdığı ve serum ürik asit seviyesini yükselttiği bilinmektedir (Hall ve ark., 1993; Kielbs ve ark., 2000). Araştırmacılar, aynı zamanda, uzun süre ketojenik diyet uygulayan bireylerde yüksek plazma esterleşmemiş yağ asitlerinin toksik etkileri sonucunda kardiyomiyopati sıklığının yüksek olduğunu raporlamıştır (Hall ve ark., 1993). Bu nedenle, MCT içerirken aynı zamanda doymuş yağ içeriği de yüksek olan hindistan cevizi yağı gibi ürünlerin sağlıklı beslenme düzeninin bir parçası olarak ölçülü (doymuş yağlardan gelen enerji toplam enerjinin %10'unu geçmemelidir) tüketilmesi önemlidir (Illam ve ark., 2017).

Orta zincirli yağ asitlerinin hipokolesterolemik, kardiyoprotektif, anti-kanserojen ve kemoterapinin yan etkilerine karşı koruyucu, anti-oksidan, anti-inflamatuvar, hepatosteatozu inhibe etme ve tersine çevirme etkisi, antimikrobiyal aktivitesi, cilt ve saç sağlığını olumlu etkileme yeteneği, anti-diyabetik ve anti-obezite gibi olumlu sağlık etkileri mevcuttur (Deen ve ark., 2021).

2.17. ORTA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİ ve AĞIRLIK KAYBI

Obezite ve fazla kiloluluk, birçok mücadele yöntemine rağmen ciddi bir halk sağlığı tehdidi olmaya devam etmektedir (Illam ve ark., 2017). Hindistan cevizi yağının yaklaşık %16'sını oluşturan kaprilik (C8:0) ve kaprik (C10:0) orta zincirli yağ asitlerinin enerji harcamasını arttırarak ağırlık kaybını tetikleyici etki gösterdiği savunulmaktadır (Illam ve ark., 2017). 40 kadın üzerinde randomize kontrollü olarak gerçekleştirilen bir çalışmada, katılımcılar 12 hafta boyunca standart yemek pişirme yağları yerine 30 mL hindistan cevizi yağı veya soya yağı kullanmışlardır ve her iki gruba günde 50 dakika yürümeleri, başlangıçtan %10 daha az enerji almaları talimatı verilmiştir (Assunção ve ark., 2009). Çalışmanın sonunda iki grupta da BKİ değerlerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir (Assunção ve ark., 2009). Hindistan cevizi yağı

kullanan grupta soya yağı grubundan farklı olarak bel çevresinde anlamlı olarak 1.4 cm düşüş saptanmıştır (Assunção ve ark., 2009). Yirmi Malezyalı birey üzerinde, dört hafta boyunca günlük 30 mL hindistan cevizi yağı tüketimi ile gerçekleştirilen başka bir çalışmada da bu çalışmanın sonuçları ile paralel şekilde erkek katılımcıların bel çevresinde anlamlı düşüş saptanmıştır (Liau ve ark., 2011). Koroner arter hastaları (n=116) ile yapılan bir çalışmada, üç ay boyunca günde 13 mL hindistan cevizi yağı tüketen hastaların bel çevresinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak 1.9 cm azaldığı saptanmıştır (Dulloo ve ark., 1996). Çalışmaların sonuçları birbirleri ile tutarlı olarak MCT yağ asitlerinin yağ depolarına daha az katıldığını göstermektedir (Illam ve ark., 2017). Hafif şişman 15 yetişkin kadın üzerine iki izokalorik kahvaltı öğünü ile beraber tüketilen kopra yağı ve sızma hindistan cevizi yağının dinlenme enerji harcaması, yağ oksidasyon hızı ve öğünden 240 dakika sonra diyetle indüklenen termogenez üzerine etkisinin akut olarak değerlendirildiği çalışmada sızma hindistan cevizi yağının termogenezi anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır (Valente ve ark., 2018). Ek olarak, sızma hindistan cevizi yağının kopra yağına kıyasla daha fazla ve anlamlı düzeyde iştah azaltıcı ve tokluk hissinin arttırıcı etkisi olduğu bulunmuştur (Valente ve ark., 2018).

Hindistan cevizi yağı içerisinde bulunan MCT yağ asitlerinin termogenezi arttırdığı öne sürülmektedir (Illam ve ark., 2017). Sekiz sağlıklı erkek birey üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, uzun zincirli yağ asidi tüketimine (15–30 g/gün) kıyasla hafif-orta derecede MCT yağ asidi tüketiminin sempatik sinir sistemi aktivasyonu yoluyla enerji harcamasını %5 oranında arttırdığı saptanmıştır (St-Onge ve ark., 2003). Karışık diyet ile beslenen sağlıklı, pre-menopozal dönemdeki kadınlar ile gerçekleştirilen bir çalışmada, uzun zincirli yağ asitlerine kıyasla diyetlerinde MCT yağ asitleri bulunan kadınların bazal metabolizma hızlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ancak bu etkinin MCT alımı sürekli olduğunda geçici olabileceği öne sürülmüştür (Ganji ve ark., 1996). Hayvan çalışmaları da uzun zincirli yağ asitlerine kıyasla MCT yağ asitleri ile beslenildiğinde ağırlık kazanımının azaldığını ve MCT yağ asitlerinin yağ depolarına daha az katıldığını göstermektedir (Hashim ve Tantibhedyangkul, 1987; Son ve ark., 2022). Bu bilgiler ışığında MCT yağ asitlerinin beslenme veriminin (enerji verme, yağ depolarına katılma) düşük olduğu söylenebilir (Illam ve ark., 2017).

Özetle; altı-12 arasında karbon içeren orta zincirli yağ asitleri (MCT), kısa karbon uzunluğuna sahip olmaları nedeniyle diğer trigliseritlerden ayrılmaktadır (Sung ve ark., 2018). MCT'ler şilomikronlar aracılığı ile lenflere taşınan uzun zincirli yağ asitlerinin aksine portal kan yolu ile direk olarak karaciğere taşınır (Sung ve ark., 2018). Ek olarak, MCT yağ asitleri mitokondriyal membrana taşınırken karnitin mekiğine ihtiyaç duymamaktadır (Sung ve ark., 2018). MCT yağ asitlerinin taşınma yolu ve oksidasyon hızı, uzun zincirli asitlerinden farklıdır (Sung ve ark., 2018). Orta zincirli yağ asitlerinin vücut yağ depolarını azaltıcı bir etkisi vardır (Sung ve ark., 2018). MCT yağ asitleri; termojenezi hızlandırarak ve tokluğu artırarak adipositlerdeki yağ birikimini azaltabilir (Birk ve Brannon, 2004). Bu bilgiler, ağırlık kaybı stratejilerinde MCT yağ asitlerinden faydalanılabileceğine işaret etmektedir.

Depresyon, kronik stres, obezite ve kan yağlarında artış döngüsel olarak ilerleyen bir süreçtir. MCT'lerin bu özellikleri sayesinde, depresyon, kronik stres ve obezite arasındaki kısır döngünün kırılmasını sağlayabileceği öngörülmektedir (Birk ve Brannon, 2004).

ÇALIŞMANIN AMACI

Bu çalışmanın amacı, iki farklı yağ türünün (Krill ve Hindistan cevizi yağı) yüksek yağlı diyetle veya kontrol diyeti ile birlikte tüketildiğinde obezite, depresyon, beyin ve kandaki inflamatuvar süreçler üzerindeki etkilerini saptamaktır.

ÇALIŞMANIN HİPOTEZİ

Bu çalışmada test edilecek hipotezler:

Hipotez 1: H0: Yüksek yağlı diyetle birlikte alınan Krill yağı veya Hindistan cevizi yağının, kontrol diyeti veya yüksek yağlı diyete göre, depresyon üzerinde olumlu etkisi yoktur.

H1: Yüksek yağlı diyetle birlikte alınan Krill yağı veya Hindistan cevizi yağının, kontrol diyeti veya yüksek yağlı diyete göre, depresyon üzerinde olumlu etkisi vardır.

Hipotez 2: H0: Yüksek yağlı diyetle birlikte alınan Krill yağı veya Hindistan cevizi yağının; kontrol diyeti veya yüksek yağlı diyete göre, kan ve beyin dokusundaki oksidatif belirteçler ile ilgili göstergeler üzerine olumlu etkisi yoktur.

H1: Yüksek yağlı diyetle birlikte alınan Krill yağı veya Hindistan cevizi yağının; kontrol diyeti veya yüksek yağlı diyetle göre, kan ve beyin dokusundaki oksidatif belirteçler ile ilgili göstergeler üzerine olumlu etkisi vardır.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

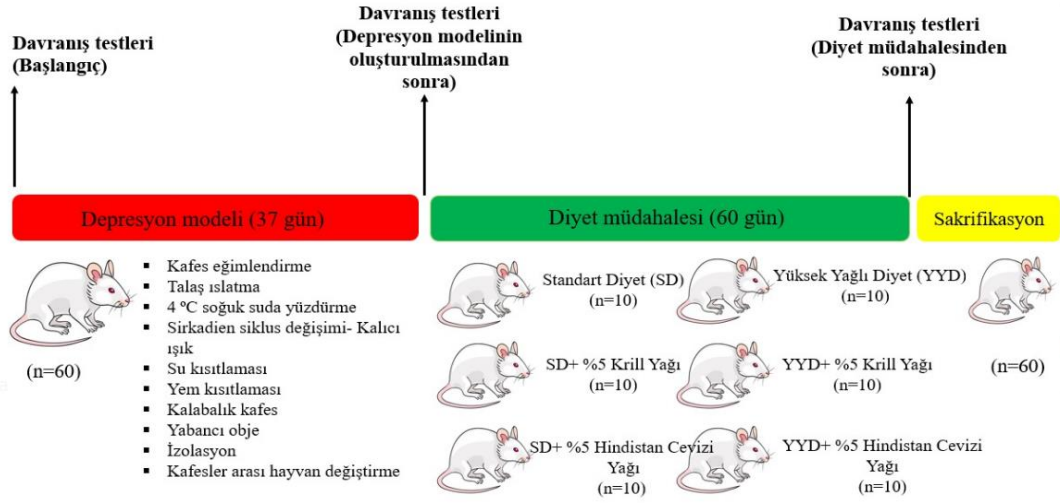
3.1. DENEY HAYVANLARI ve ÇALIŞMA PLANI

Bu çalışma, deney hayvanlarında depresyon modelinin oluşturulması ve diyet müdahalesi olmak üzere temel olarak iki başlık altında gerçekleştirilmiştir.

Çalışma, ağırlıkları 125-150 g arasında değişen 5 haftalık, 60 adet erkek Sprague-Dawley cinsi rat ile gerçekleştirilmiştir. Projenin kabulü ile birlikte Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinden (DEKAM) alınan ratlar 19-21 °C sabit sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık/karanlık dönemlerin bulunduğu, özel hazırlanmış otomatik olarak klimatize edilen odalarda bir haftalık aklimatizasyona tabi tutulmuştur. Bu süreçte ratlar normal pellet cinsi yem ve su ile beslenmiştir ve her kafeste 5 rat bulunmuştur. Hayvanların deney aşamasına kadar mümkün olduğu kadar stressiz ortamda barınmaları sağlanmıştır.

Bir haftalık aklimatizasyondan sonra depresyon modelini içeren deneyin ilk aşaması başlatılmıştır. Beş hafta süren depresyon modelinin sonunda sekiz hafta süren diyet müdahalesi başlatılmıştır. Bu sürece geçmeden önce hayvanların vücut ağırlıkları tartılmış ve ağırlıkları birbirine yakın ratlar her grupta 10 rat olacak şekilde gruplandırılmıştır. Diyet müdahalesi süresince araştırmacı tarafından ratların vücut ağırlıkları ve tükettikleri yem miktarları 3 günde bir ölçülmüş ve kaydedilmiştir. 13 haftanın sonunda ratlar sakrifiye edilmiştir.

Çalışma planı şekil 4’te görsel olarak özetlenmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma planı

Çalışmanın etik kurul raporu, 11.05.2022 tarihinde 22/088 Karar No ile Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alınmıştır (EK – 1). Çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından TDK-2022-12064 proje kodu ile desteklenmiştir.

3.2. DEPRESYON MODELİNİN OLUŞTURULMASI

Hayvanlarda depresyon modelinin oluşturulmasında kronik öngörülemez hafif stres modeli uygulanmıştır. Kronik öngörülemez hafif stres (CUMS) modeli, günümüzde en yaygın kullanılan, etkili ve güvenilir kemirgen depresyon modelidir (Antoniuk ve ark., 2019). Bu modelde, araştırmacılar, çeşitli stres etmenlerini rastgele sıralarlar (Burstein ve Doron, 2018). Tüm stresörlerin uygulanmasının en az iki hafta sürmesi ve döngünün tekrarlanması gereklidir (Burstein ve Doron, 2018). Depresyon belirtilerinin net olarak gözlenmesi için önerilen süre ise 30 gündür (Burstein ve Doron, 2018). Modelin ana teması, "anhedoni" gelişimine dayalı olarak hayvanlarda gerginliğe bağlı gelişen stres durumunu saptamaktır (Antoniuk ve ark., 2019).

Çalışmada depresyon modeli olarak, López-López ve ark. (2016) tarafından tanımlanan kronik öngörülemez stres prosedürü aşağıda belirtildiği gibi uygulanmıştır.

- 1) Kafes eğitimi: Deney hayvanlarının kafesleri 45 derecelik açı ile 5 saat boyunca eğitilmiştir.

- 2) Talaş ıslatma: Deney hayvanlarının kafeslerindeki talaşlar ıslatılmış ve 12 saat boyunca bu şekilde bırakılmıştır.
- 3) 4 °C soğuk suda yüzdürme: 15 dakika süreyle hayvanlar soğuk suda yüzdürülmüştür.
- 4) Sirkadien siklus değişimi- Kalıcı ışık: 24 saat süreyle sirkadien siklus bozulmuş ve deney hayvanlarının bulunduğu odanın ışığı açılmıştır.
- 5) Su kısıtlaması: Deney hayvanlarına 12 saat boyunca su verilmemiştir.
- 6) Yem kısıtlaması: Deney hayvanlarına 12 saat boyunca yem verilmemiştir.
- 7) Kalabalık kafes: Deney hayvanları 24 saat boyunca kafeslerde normalden fazla hayvan olacak şekilde sıkıştırılmıştır.
- 8) Yabancı obje: Deney hayvanlarının kafeslerine 5 saat boyunca duracak yabancı obje bırakılmıştır.
- 9) İzolasyon: Deney hayvanlarının her biri 24 saat boyunca izolasyona tâbi tutulmuştur.
- 10) Kafesler arası hayvan değiştirme: Her bir kafesteki bulunan deney hayvanlarının yerleri 12 saat süre ile değiştirilmiştir.

Depresyon modelinin oluşturulmasında kullanılan bazı yöntemlere ait örnekler aşağıda sıralanmıştır.



Şekil 3.2. Depresyon modelinin oluşturulması- Kafes eğimlendirme



Şekil 3.3. Depresyon modelinin oluşturulması- 4 °C soğuk suda yüzdürme



Şekil 3.4. Depresyon modelinin oluşturulması- Yabancı obje

Sıralanan stres maruziyetlerinin tamamı günün farklı saatlerinde uygulanmış ve art arda iki gün aynı stresörün uygulanmamasına dikkat edilmiştir. Deney hayvanları bu süreçte (yem kısıtlamasının olduğu stresör günü hariç) standart pellet cinsi yemlerini tüketmeye devam etmiştir. Bu süreç 5 hafta sürmüştür.

Deney hayvanlarında depresyonun gelişip gelişmediği “Açık Alan Testi”, “Sükroz Tercih Testi” ve “Zorlu Yüzme Testi”ni içeren fizyolojik davranış testleri ile

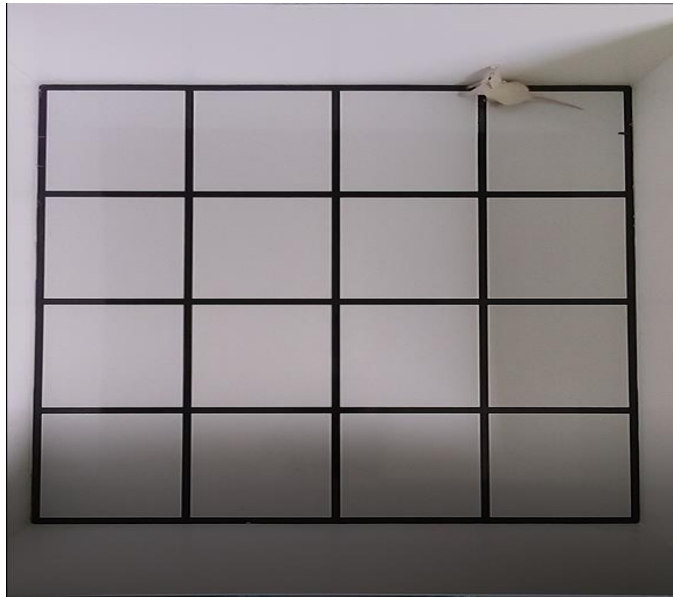
değerlendirilmiştir. Davranış testleri; depresyon modeli başlangıcında, sonunda ve diyet müdahalesinin sonunda olmak üzere çalışma süresince üç kere tekrarlanmış ve elde edilen veriler karşılaştırılmıştır.

3.3. DAVRANIŞ TESTLERİ

Davranış testleri; depresyon modelinin başlangıcında, sonunda ve diyet müdahalesinin sonunda olmak üzere çalışma süresince üç kere tekrarlanmıştır. Üç uygulamada da davranış testlerinin tamamlanması iki gün sürmüştür.

3.3.1 Açık Alan Testi

Deney hayvanlarında davranış parametrelerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan fizyolojik bir değerlendirme yöntemidir (Krauter ve ark., 2019). Ratlar için özel ebatlarda pleksiglastan yapılmış, kare şeklinde tabanı eşit karelere çizgi ile ayrılmış düzeneğe yapılmıştır (Krauter ve ark., 2019). Bir köşeye bırakılan deney hayvanının dört ekstremitesi ile geçtiği çizgi sayısı (lokomotor aktivite), arka ekstremiteleri üzerinde yükselerek etrafı koklama ve keşfetme davranışı (şahlanma), temizlenme davranışlarının (tımarlanma) süre ve sayısı video ile kaydedilmiştir (Krauter ve ark., 2019). Otonomik fonksiyonların göstergesi olarak ise 5 dakika içinde yaptığı defekasyon sayısı değerlendirilmiştir (Krauter ve ark., 2019). Her bir hayvandan sonra açık alan düzeneğinin içi %20'lik alkolle temizlenmiştir.



Şekil 3.5. Açık alan testi düzeneği

3.3.2. Sükroz Tercih Testi

Deney hayvanlarında anhedoninin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan testlerden biridir (Sarkisova ve ark., 2010). Sükroz tercih testinde, hayvanlar 24 saatlik yem ve su yoksunluğunun ardından test kafeslerine yerleştirilmiş ve 1 saat süreyle hem %20 sükroz içeren test solüsyonuna hem de içme suyuna maruz bırakılarak 15 dakika boyunca sıvı alımı ve sükroz tüketimleri (%20 sükroz) kaydedilmiştir (Sarkisova ve ark., 2010). Sükroz alımını önceden tartılmış bir şişenin yeniden tartılmasıyla gerçekleştirilmiştir (Sarkisova ve ark., 2010). Sükroz tüketiminin azalması anlamına gelen anhedoni, hayvanlarda depresif benzeri bir durumun yaygın kabul edilen bir göstergesidir (Sarkisova ve ark., 2010). $[\text{Sükroz alımı (g)} / \text{toplam sıvı alımı (g)}]$ formülü ile her bir hayvan için su yerine sükroz tüketimi tercihi (preference sucrose) hesaplanmıştır (Sarkisova ve ark., 2010).



Şekil 3.6. Sükroz tercih testi düzeneği

3.3.3. Zorlu Yüzme Testi

Deney hayvanlarında depresyon modelinin oluşturulması ve değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan testlerden biridir (Yankelevitch-Yahav ve ark., 2015). Ratlar, 45 cm yüksekliğinde 30 cm çapında pleksiglastan yapılmış silindir şeklinde bir kabın içinde yüzdürülmüştür (Yankelevitch-Yahav ve ark., 2015). Deney hayvanlarının zıplayarak suyun dışına çıkmalarına ve kuyruklarını suyun dibine değdirerek destek almalarına izin verilmemiştir (Yankelevitch-Yahav ve ark., 2015). Su her hayvan yüzdükten sonra değiştirilmiş ve sıcaklığı 23-26 °C arasında tutulmuştur (Yankelevitch-Yahav ve ark., 2015). Sıçanlar 1.gün 15 dakika boyunca yüzdürüldükten sonra kurularak kafeslerine konulmuştur (Yankelevitch-Yahav ve ark., 2015). 2. gün 6 dakikalık zorlu yüzmeye tabi

tutulmuş ve yüzdükleri süre bir kamera vasıtası ile kayıt alınmıştır (Yankelevitch-Yahav ve ark., 2015). Testin sonuçları, hayvanın tamamen hareketsiz kaldığı toplam süre (immobilizasyon) esas alınarak değerlendirilmiştir (Yankelevitch-Yahav ve ark., 2015).



Şekil 3.7. Zorlu yüzme testi düzeneği

3.4. DİYET MÜDAHALESİ

Beş hafta süren depresyon müdahalesinin sonlanması ile birlikte davranış testleri tekrarlanmış, ardından hayvanların vücut ağırlığı ölçülerek ağırlıkları birbirine yakın ratlar her grupta 10 rat olacak şekilde gruplandırılmıştır.

Deney grupları aşağıda belirtildiği gibidir:

Tablo 3.1. Her Bir Gruptaki Hayvan Sayısı ve Deney Müdahalesi Grupları

Hayvan sayısı (n)	Deney Müdahalesi Grubu
10	Kontrol grubu = Standart Diyet (SD)
10	Standart Diyet (SD) + %5'lik Krill Yağı (SD+KY)
10	Standart Diyet (SD) + %5'lik Hindistan cevizi yağı (SD+MCT)
10	Enerjinin yaklaşık %60'ı yağdan gelen yüksek yağlı yem formülasyonu = Yüksek yağlı diyet (YYD)
10	YYD + %5'lik Krill Yağı (YYD+KY)
10	YYD + %5'lik Hindistan cevizi yağı (YYD+MCT)

Yemlerin içerikleri, yakın zamanlı, benzer bir çalışma olan Son ve ark., (2022) tarafından gerçekleştirilen çalışmadaki yemlerin içerikleri örnek alınarak ve hazırlama kolaylığını etkileyeceğini düşünülerek piyasadaki hazır yemlerin içerikleri değerlendirilerek araştırmacı tarafından belirlenmiştir. Yemler özel olarak hazırlanmış ve “Arden Araştırma ve Deney Laboratuvarı”ndan temin edilmiştir. Hindistan cevizi yağı ve Krill yağı yem hazırlığı sürecinde oksidasyondan etkilenmemesi ve mümkün olduğunca en düşük düzeyde ısıya maruz kalması amacıyla yeme en son eklenmiştir. Deneyde kullanılan yemlerin içerikleri aşağıdaki tablodaki gibidir.

Tablo 3.2. Deney Müdahalesinde Kullanılan Yemlerin İçerikleri

	SD	SD+KY	SD+ MCT**	YYD*	YYD+KY	YYD+MCT
İçindekiler	g/kg	g/kg	g/kg	g/kg	g/kg	g/kg
Kazein	200	200	200	200	200	200
L-sistin veya L-metionin	3	3	3	3	3	3
Mısır Nişastası	150	150	150	150	150	150
Sükroz	500	500	500	500	500	500
Selüloz	50	50	50	50	50	50
Mısır özü Yağı	50	50	50	270	270	270
Vitamin Karışımı	10	10	10	10	10	10
Mineral Karışımı	35	35	35	35	35	35
Kolin Bitartarat	2	2	2	2	2	2
		+ 50 g Krill Yağı	+ 50 g Hindistan Cevizi Yağı		+ 50 g Krill Yağı	+ 50 g Hindistan Cevizi Yağı

*Enerjinin yaklaşık %60'ı yağdan gelmektedir.

** Hindistan cevizi yağı %5 oranında MCT içermektedir.



Standart Diyet



SD + %5'lik Krill Yağı



SD + %5'lik Hindistan cevizi yağı



Yüksek Yağlı Diyet



YYD + %5'lik Krill Yağı



YYD + %5'lik Hindistan Cevizi Yağı

Şekil 3.8. Diyet Müdahalesinde Kullanılan Yemlere Ait Görseller

Yemlere eklenen Krill yağı ve Hindistan cevizi yağının analiz raporu sırasıyla EK-2 ve EK-3’de verilmiştir. Yemler, deney boyunca -20°C’de saklanmıştır. Diyet müdahalesi sürecinde, araştırmacı tarafından ratların vücut ağırlıkları ve tükettikleri yem miktarları her gün aynı saatte (10:00-11:00) olmak üzere 3 günde bir ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Sekiz hafta süren deney müdahalesinin sonucunda deney hayvanları yeniden “Açık Alan Testi”, “Sükroz Tercih Testi” ve “Zorlu Yüzme Testi”ne tâbi tutulmuştur. Bu aşamadan elde edilen veriler, depresyon modeli öncesi ve sonrasında elde edilen veriler ile karşılaştırılmıştır. Davranış testlerinin tamamlanmasının ardından ratlar kurbanı edilmektedir.

3.5. HİSTOLOJİK ve İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZLER

Deneysel süreci tamamlanan ratlar ketamin + xylazin anestezisi altında dekapite edilmiştir. Dekapite ratlardan elde edilen dokular %4’lük formaldehid çözeltisi içine alınmıştır. Formaldehit solüsyonunda 72 saat bekleyen dokular musluk suyunda 1 saat yıkandıktan sonra artan alkol serilerinden geçirilerek sudan kurtarılmış ve ksilol ile şeffaflandırıldıktan sonra parafine gömülerek bloklanmıştır. Yapılan bu işlemler Tablo 3.3’de ayrıntılı olarak ifade edilmiştir.

Tablo 3.3. Işık Mikroskobu Doku Hazırlama Tekniği (Kaymak, 2019)

Sıra	Yapılan işlem	Süre	Sıra	Yapılan işlem	Süre
1	Musluk suyu	1 saat	9	%50 Ksilen- Alkol	10 dakika
2	%50 Alkol	1 saat	10	%70 Ksilen-Alkol	10 dakika
3	%70 Alkol	1 saat	11	Ksilen	20 dakika
4	%80 Alkol	1 saat	12	Ksilen	20 dakika
5	%96 Alkol	1 saat	13	Ksilen	20 dakika
6	Absolu Alkol	1 saat	14	Eriyik parafin	1 gece
7	Absolu Alkol	1 saat	15	Bloklama	
8	Absolu Alkol	1 saat			

Parafin bloklardan 5 µm’luk seri kesitler alınarak lamlara yayılmıştır. Elde edilen kesitlerden standart histolojik yöntemler ile parafin uzaklaştırılmış ve kesitler dereceli alkol serilerinden geçirilerek sulandırılmıştır. Genel histolojik yapıyı görmek amacıyla kesitler, hematoksilin-eozin (H+E) (Tablo 7) boyası ile boyanarak önce artan alkol serilerinden daha sonra da ksilolden geçirilerek incelenmiştir. Kesitlerin fotoğrafları Leica mikroskop ile 20x ve 40x büyütmede çekilerek analiz edilmiştir.

Tablo 3.4: Hematoksilin-Eozin Boyama Tekniği (Kaymak, 2019)

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Etüv (60 °C)	2 saat	13	Akarsu	5 dakika
2	Ksilen I	20 dakika	14	Eozin	3-5 dakika
3	Ksilen II	20 dakika	15	Akarsu	5 dakika
4	Ksilen III	20 dakika	16	%50 Alkol	10 dakika
5	Absolu Alkol I	20 dakika	17	%70 Alkol	10 dakika
6	Absolu Alkol II	20 dakika	18	%80 Alkol	10 dakika
7	%96 Alkol	20 dakika	19	%96 Alkol	10 dakika
8	%80 Alkol	20 dakika	20	Absolu Alkol I	10 dakika
9	%70 Alkol	20 dakika	21	Absolu Alkol II	10 dakika
10	%50 Alkol	20 dakika	22	Ksilen I	20 dakika
11	Akarsu	5 dakika	23	Ksilen II	20 dakika
12	Hematoksilin	5-8 dakika	24	Kapatma	

3.5.1. İmmünohistokimyasal Boyama Protokolü

İmmünohistokimyasal değerlendirme için parafin bloklardan 5 µm’luk seri kesitler alınarak polilizin kaplı lamlara yayılmıştır. Hazırlanan lamaların parafini standart histolojik yöntemler kullanılarak ksilol ile uzaklaştırılmış ve lamalar dereceli alkol serilerinden geçirilip sulandırılmıştır. Primer antikorların optimizasyonu sağlandıktan sonra üretici firmanın talimatları doğrultusunda standart protokol uygulanarak immünohistokimyasal boyama işlemleri yapılmıştır (Tablo 8). Hazırlanan preperatlardan Leica mikroskop ile 40x büyütmede fotoğraflar çekilmiş ve Image J programında antikorların yoğunluk ölçümü yapılmıştır.

Tablo 3.5. İmmünohistokimyasal Boyama Tekniği (Kaymak, 2019)

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Etüv (60 °C)	2 saat	18	Sekonder Antikor	10 dakika
2	Ksilen I	20 dakika	19	PBS	3x5 dakika
3	Ksilen II	20 dakika	20	Strepta Avidin	10 dakika
4	Ksilen III	20 dakika	21	PBS	3x5 dakika
5	Absolu Alkol I	20 dakika	22	DAB	1-5 dakika
6	Absolu Alkol II	20 dakika	23	Distile Su	2x3 dakika
7	%96 Alkol	20 dakika	24	Gill Hematoksilen	45 saniye
8	%70 Alkol	20 dakika	25	Akarsu	5 dakika
9	%50 Alkol	20 dakika	26	%50 Alkol	10 dakika
10	Distile Su	2x5 dakika	27	%70 Alkol	10 dakika
11	Hidrojen	12 dakika	28	%96 Alkol	10 dakika
12	Distile Su	2x5 dakika	29	Absolu Alkol I	10 dakika
13	Sitrat Buffer	2x15 dakika	30	Absolu Alkol II	10 dakika
14	PBS	2x5 dakika	31	Ksilen I	20 dakika
15	Serum Blok	10 dakika	32	Ksilen II	20 dakika
16	Primer Antikor	1 gece	33	Kapatma	
17	PBS	3x5 dakika			

3.6. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesi için “SPSS 24.0 for Windows” istatistik paket programından yararlanılmıştır (Ghasemi ve Zahediasl, 2012). Tanımlayıcı istatistik analizi olarak ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SS), medyan ($\tilde{x}$) ve alt - üst değerleri kullanılmıştır (Ghasemi ve Zahediasl, 2012). Parametrik veriler ortalama ($\bar{x}$) $\pm$ standart sapma, parametrik olmayan veriler ise medyan (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu “Shapiro-Wilk”, “Kolmogorov-Smirnov” ve histogram grafikleri ile değerlendirildikten sonra parametrik verilere “Tek Yönlü Varyans Analizi”, non-parametrik verilere ise “Kruskal-Wallis” testi uygulanmıştır (Ghasemi ve Zahediasl, 2012). Gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu durumlarda ($p<0.05$), Tek Yönlü ANOVA için uygun post hoc yöntemi (varyans homojenliği durumunda Tukey testi, varyans homojenliği olmaması durumunda Tamhane T2 testi), Kruskal-Wallis için Dunn-Bonferroni testi kullanılmıştır. (Ghasemi ve Zahediasl, 2012). Tekrarlı ölçümlerde parametrik veriler için “Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi”, non-parametrik veriler için “Friedman Testi” yapılmıştır (Ghasemi ve Zahediasl, 2012). Gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu durumlarda ($p<0,05$),

"Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi" için uygun post hoc yöntemi (The Greenhouse - Geisser test sonucu kontrol edilerek ikili karşılaştırma yapılmıştır), Kruskal-Wallis için Dunn-Bonferroni testi kullanılmıştır. Veriler, 0.05 anlamlılık düzeyinde ve %95 güven aralığında değerlendirilmiştir (Ghasemi ve Zahediasl, 2012). Şekillerin çizimi, GraphPad Prism 7.04 programında gerçekleştirilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışma; 60 adet, erkek, Sprague-Dawley cinsi rat üzerinde yürütülmüştür. Verilerin tamamı; başlangıç, diyet müdahalesi sonu, depresyon müdahalesi sonu ve diyet müdahalesi grupları (SD, SD+KY, SD+MCT, YYD, YYD+KY, YYD+MCT) olmak üzere iki başlık altında incelenmiştir.

4.1. Deney Gruplarına Göre Ratların Vücut Ağırlığına İlişkin Bulgular

Tablo 10'da deney gruplarına göre ratların vücut ağırlığına ilişkin bulgular verilmiştir. Diyet müdahalesi başlangıç vücut ağırlığı ortalamasının SD grubunda 225.10 ± 6.36 g, ortancasının 225.10 (220.60 - 229.60) g; SD+KY grubunda 203.30 ± 1.83 g, ortancasının 202.30 (201.00 - 203.60) g; SD+MCT grubunda 216.40 ± 0.55 g, ortancasının 216.40 (216.00 - 216.80) g; YYD grubunda 214.50 ± 4.94 g, ortancasının 214.50 (211.00 - 218.00) g; YYD+KY grubunda 187.90 ± 4.66 g; 187.90 (187.60 - 191.20) g; YYD+MCT grubunda ise 190.90 ± 3.81 g; ortancasının 190.90 (188.20 - 193.60) g olduğu saptanmıştır. Diyet müdahalesi başlangıç vücut ağırlığı bakımından SD, SD+KY, YYD+KY, YYD+MCT grupları; SD+MCT, YYD+KY, YYD+MCT grupları; YYD, YYD+KY grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($F=25.456$, $p<0.001$).

Diyet müdahalesi 1. Ay sonu vücut ağırlığı ortalamasının SD grubunda 325.50 ± 17.96 g, ortancasının 325.50 (312.80 - 338.20) g; SD+KY grubunda 330.90 ± 18.80 g, ortancasının 330.90 (317.60 - 344.20) g; SD+MCT grubunda 348.30 ± 13.71 g; ortancasının 348.30 (338.60 - 358.00); YYD grubunda 349.70 ± 20.22 g; ortancasının 349.70 (335.40 - 364.00) g; YYD+KY grubunda 337.20 ± 23.19 g; ortancasının 337.20 (320.80 - 353.60) g; YYD+MCT grubunda ise 322.50 ± 11.45 g; ortancasının 322.50

(314.40 - 330.60) g olduğu saptanmıştır. Diyet müdahalesi 1. Ay sonu vücut ağırlığı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($F=0.813$, $p>0.05$).

Diyet müdahalesi sonu vücut ağırlığı ortalamasının SD grubunda 338.30 ± 14.28 g, ortancasının 338.30 (328.20 - 348.40) g; SD+KY grubunda 443.70 ± 161.36 g, ortancasının 443.70 (329.60 - 557.80) g; SD+MCT grubunda 367.70 ± 19.94 g, ortancasının 367.70 (353.60 - 381.80) g; YYD grubunda 370.40 ± 31.39 g, ortancasının 370.40 (348.20 - 392.60) g; YYD+KY grubunda 375.30 ± 18.52 g, ortancasının 375.30 (362.20 - 388.40) g; YYD+MCT grubunda ise 358.70 ± 1.83 g, ortancasının 358.70 (357.40 - 360.00) g olduğu saptanmıştır. Diyet müdahalesi sonu vücut ağırlığı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($F=3.5385$, $p>0.05$).

Sekiz haftalık diyet müdahalesi süresince ağırlık artışı ortalamasının SD grubunda 113.20 ± 7.91 g, ortancasının 113.20 (107.60 - 118.80); SD+KY grubunda 241.40 ± 159.52 g, ortancasının 251.40 (128.60 - 354.20) g; SD+MCT grubunda 151.30 ± 20.50 g, ortancasının 151.30 (136.80 - 165.80) g, YYD grubunda 155.90 ± 36.34 g, ortancasının 155.90 (130.20 - 181.60); YYD+KY grubunda 187.40 ± 13.85 g, ortancasının 187.40 (177.60 - 197.20) g; YYD+MCT grubunda ise 167.80 ± 1.97 g, ortancasının 167.80 (166.40 -169.20) g olduğu saptanmıştır. Ağırlık artışı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($F=6.2308$, $p>0.05$).

Ağırlık artış oranının SD grubunda %50.22; SD+KY grubunda %118.71; SD+MCT grubunda %69.90; YYD grubunda %72.42; YYD+KY grubunda %100.00; YYD+MCT grubunda ise %87.89 olduğu saptanmıştır. Ağırlık artış oranı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($F=4212.690$, $p<0.001$). Ağırlık artış oranı yüksekten düşüğe sırasıyla SD+KY, YYD+KY, YYD+MCT, YYD, SD+MCT, SD şeklindedir.

Tablo 4.1. Deney Gruplarına Göre Ratların Vücut Ağırlığına İlişkin Bulgular

	SD (n=10)		SD + KY (n=10)		SD+MCT (n=10)		YYD (n=10)		YYD+KY (n=10)		YYD+MCT (n=10)		p	F
	$\bar{X} \pm SS$	Medya n (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medya n (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medya n (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medya n (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medya n (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medya n (Alt- Üst)		
Diyet müdahalesi başlangıç vücut ağırlığı (g)*	225.10±6.36 ^a	225.10 (220.60 - 229.60)	203.30±1.83 ^a	202.30 (201.00 - 203.60)	216.40±0.55 ^b	216.40 (216.00 - 216.80)	214.50±4.94 ^c	214.50 (211.00 - 218.00)	187.90±4.66 ^{a,b,c}	187.90 (187.60 - 191.20)	190.90±3.81 ^{a,b}	190.90 (188.20 - 193.60)	0.001	25.456
Diyet müdahalesi 1. Ay sonu vücut ağırlığı (g)*	325.50±17.96	325.50 (312.80 - 338.20)	330.90±18.80	330.90 (317.60 - 344.20)	348.30±13.71	348.30 (338.60 - 358.00)	349.70±20.22	349.70 (335.40 - 364.00)	337.20±23.19	337.20 (320.80 - 353.60)	322.50±11.45	322.50 (314.40 - 330.60)	0.58	0.813
Diyet müdahalesi sonu vücut ağırlığı (g)**	338.30±14.28	338.30 (328.20 - 348.40)	443.70±161.36	443.70 (329.60 - 557.80)	367.70±19.94	367.70 (353.60 - 381.80)	370.40±31.39	370.40 (348.20 - 392.60)	375.30±18.52	375.30 (362.20 - 388.40)	358.70±1.83	358.70 (357.40 - 360.00)	0.61	3.5385
Ağırlık artışı (g)**	113.20±7.91	113.20 (107.60 - 118.80)	241.40±159.52	251.40 (128.60 - 354.20)	151.30±20.50	151.30 (136.80 - 165.80)	155.90±36.34	155.90 (130.20 - 181.60)	187.40±13.85	187.40 (177.60 - 197.20)	167.80±1.97	167.80 (166.40 - 169.20)	0.28	6.2308
Ağırlık artış oranı (%)***	50.22		118.71		69.90		72.42		100.00		87.89		<0.001	4212.690

*Tek yönlü varyans analizi, ^{a,b,c} Post – Hoc test Tamhane T²; p<0.05; a,b,c aynı satırda aynı harfli gruplar arasında anlamlı farklılık vardır.

**Kruskal-Wallis

*** Kruskal-Wallis, post hoc test Dun-Bonferonni. Grupların tamamında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Deneyin başında ve sonunda grupların vücut ağırlıkları arasındaki fark yüzde olarak vurgulanmak istendiğinden ve $\tilde{x}$ (Min-Maks) değeri verilmemiştir.

4.2. Ratların Ölçüm Aralığı ve Deney Gruplarına Göre Yem Tüketim Miktarlarına İlişkin Bulgular

Diyet müdahalesi sürecinde, araştırmacı tarafından ratların tükettikleri yem miktarları her gün aynı saatte (10:00-11:00) olmak üzere üç günde bir ölçülmüş ve kaydedilmiştir. 0-1. Süreci kapsayan 17-20 Ağustos tarih aralığında ratların ortalama yem tüketim miktarı SD grubunda 456.50 ± 3.53 g, SD+KY grubunda 400.50 ± 16.26 g, SD+MCT grubunda 420.00 ± 5.65 g, YYD grubunda 402.50 ± 38.89 g, YYD+KY grubunda 408.50 ± 12.02 g, YYD+MCT grubunda ise 466.00 ± 5.65 gramdır. 0-1. Süreçte ratların yem tüketim miktarları bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır ($F=4.894$, $p<0.05$). Yem tüketim miktarı yüksekten düşüğe sırasıyla YYD+MCT, SD, SD+MCT, YYD+KY, YYD, SD+KY şeklindedir.

4-5. Süreci kapsayan 31 Ağustos – 4 Eylül tarih aralığında ratların ortalama yem tüketim miktarı, SD grubunda 356.00 ± 31.11 g, SD+KY grubunda 397.50 ± 30.40 g, SD+MCT grubunda 324.00 ± 53.74 g, YYD grubunda 277.00 ± 77.78 g, YYD+KY grubunda 381.50 ± 26.16 g, YYD+MCT grubunda 211.00 ± 14.14 gramdır. 4-5. Süreçte SD+KY grubu ile YYD+MCT grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($F=5.062$, $p<0.05$). SD+KY grubundaki yem tüketim miktarı, YYD+MCT grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir.

5-6. Süreci kapsayan 4-7 Eylül tarih aralığında ratların ortalama yem tüketim miktarı, SD grubunda 380.00 ± 18.38 g, SD+KY grubunda 334.50 ± 55.86 g, SD+MCT grubunda 315.50 ± 27.57 g, YYD grubunda 250.50 ± 34.64 g, YYD+KY grubunda 323.00 ± 7.07 g, YYD+MCT grubunda ise 229.50 ± 9.19 gramdır. 5-6. Süreçte SD, YYD ve YYD+MCT grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($F=6.740$, $p<0.05$). Yem tüketim miktarı yüksekten düşüğe sırasıyla SD, YYD ve YYD+MCT şeklindedir.

6-7. Süreci kapsayan 7-11 Eylül tarih aralığında ratların ortalama yem tüketim miktarı, SD grubunda 368.50 ± 13.43 g, SD+KY grubunda 438.00 ± 29.69 g, SD+MCT grubunda 344.00 ± 16.97 g, YYD grubunda 256.00 ± 25.45 g, YYD+KY grubunda 387.50 ± 9.19 g, YYD+MCT grubunda ise 287.00 ± 9.89 gramdır. 6-7. Süreçte gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($F=24.510$, $p<0.001$). Gruplar arasındaki farklılık yüksekten düşüğe sırasıyla SD, YYD+MCT, YYD; SD+KY, SD+MCT, YYD+MCT, YYD; YYD+KY, YYD; YYD+KY, YYD+MCY şeklindedir.

7-8. Süreci kapsayan 11-14 Eylül tarih aralığında ratların ortalama yem tüketim miktarı, SD grubunda 338.50 ± 3.53 g, SD+KY grubunda 338.50 ± 3.53 g, SD+MCT grubunda 374.00 ± 24.04 g, YYD grubunda 468.50 ± 45.96 g, YYD+KY grubunda 385.50 ± 7.77 g, YYD+MCT grubunda ise 271.50 ± 54.44 gramdır. 7-8. Süreçte gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($F=8.565$, $p<0.05$). YYD grubunun ortalama yem tüketim miktarı SD+KY ve YYD+MCT grubundan anlamlı olarak daha yüksektir.

8-9. Süreci kapsayan 14-17 Eylül tarih aralığında ratların ortalama yem tüketim miktarı, SD grubunda 321.50 ± 21.92 g, SD+KY grubunda 336.00 ± 33.94 g, SD+MCT grubunda 397.00 ± 56.56 g, YYD grubunda 239.00 ± 42.42 g, YYD+KY grubunda 363.50 ± 20.50 g, YYD+MCT grubunda ise 193.00 ± 46.66 gramdır. 8-9. Süreçte gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($F=7.788$, $p<0.05$). Gruplar arasındaki farklılık yüksekten düşüğe sırasıyla SD+MCT, YYD, YYD+MCT ve YYD+KY, YYD+MCT şeklindedir.

9-10. Süreci kapsayan 17-21 Eylül tarih aralığında ratların ortalama yem tüketim miktarı, SD grubunda 401.50 ± 9.19 g, SD+KY grubunda 403.50 ± 67.17 g, SD+MCT grubunda 358.50 ± 12.02 g, YYD grubunda 503.50 ± 26.16 g, YYD+KY grubunda 467.50 ± 2.12 g, YYD+MCT grubunda ise 365.50 ± 40.30 gramdır. 9-10. Süreçte gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($F=5.623$, $p<0.05$). YYD grubundaki yem tüketim miktarı, SD+MCT ve YYD+MCT grubundan anlamlı olarak yüksektir.

14-15. Süreci kapsayan 5-9 Ekim tarih aralığında ratların ortalama yem tüketim miktarı, SD grubunda 893.50 ± 23.33 g, SD+KY grubunda 1140.50 ± 198.69 g, SD+MCT grubunda 659.50 ± 44.54 g, YYD grubunda 1147.50 ± 71.41 g, YYD+KY grubunda 872.50 ± 30.40 g, YYD+MCT grubunda ise 1126.50 ± 188.79 gramdır. 14-15. Süreçte gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($F=5.644$, $p<0.05$). SD+MCT grubundaki yem tüketim miktarı, SD+KY ve YYD grubundan anlamlı olarak düşüktür.

Tablo 4.2. Ratların Ölçüm Aralığı ve Deney Gruplarına Göre Yem Tüketim Miktarları (g)

Süreç	SD (n=10)	SD+KY (n=10)	SD+MCT (n=10)	YYD (n=10)	YYD+KY (n=10)	YYD+MCT (n=10)		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	p	F
0-1* 17-20 Ağustos	456.50 ± 3.53 ^a	400.50 ± 16.26 ^a	420.00 ± 5.65 ^a	402.50 ± 38.89 ^a	408.50 ± 12.02 ^a	466.00 ± 5.65 ^a	0.039	4.894
1-2* 20-24 Ağustos	420.50 ± 30.40	503.50 ± 248.19	329.00 ± 46.66	404.50 ± 47.37	517.00 ± 16.97	348.00 ± 220.61	0.690	0.623
2-3* 24-27 Ağustos	404.00 ± 16.97	430.00 ± 15.55	460.50 ± 36.06	464.50 ± 173.24	472.50 ± 50.20	363.50 ± 30.40	0.697	0.611
3-4* 27-31 Ağustos	485.00 ± 18.38	431.00 ± 50.91	486.00 ± 94.75	401.00 ± 52.32	493.00 ± 14.14	389.50 ± 105.35	0.492	0.995
4-5* 31 Ağustos-4 Eylül	356.00 ± 31.11	397.50 ± 30.40 ^a	324.00 ± 53.74	277.00 ± 77.78	381.50 ± 26.16	211.00 ± 14.14 ^a	0.037	5.062
5-6* 4 Eylül-7 Eylül	380.00 ± 18.38 ^a	334.50 ± 55.86	315.50 ± 27.57	250.50 ± 34.64 ^a	323.00 ± 7.07	229.50 ± 9.19 ^a	0.019	6.740
6-7* 7 Eylül-11 Eylül	368.50 ± 13.43 ^a	438.00 ± 29.69 ^b	344.00 ± 16.97 ^b	256.00 ± 25.45 ^{a,b,c}	387.50 ± 9.19 ^{c,d}	287.00 ± 9.89 ^{a,b,d}	0.001	24.510
7-8* 11 Eylül-14 Eylül	338.50 ± 3.53	314.00 ± 26.87 ^a	374.00 ± 24.04	468.50 ± 45.96 ^{a,b}	385.50 ± 7.77	271.50 ± 54.44 ^b	0.011	8.565
8-9* 14 Eylül-17 Eylül	321.50 ± 21.92	336.00 ± 33.94	397.00 ± 56.56 ^a	239.00 ± 42.42 ^a	363.50 ± 20.50 ^b	193.00 ± 46.66 ^{a,b}	0.013	7.788
9-10* 17 Eylül-21 Eylül	401.50 ± 9.19	403.50 ± 67.17	358.50 ± 12.02 ^a	503.50 ± 26.16 ^{a,b}	467.50 ± 2.12	365.50 ± 40.30 ^b	0.029	5.623
10-11* 21 Eylül-25 Eylül	413.50 ± 26.16	407.00 ± 87.68	376.50 ± 53.03	333.00 ± 89.09	417.50 ± 3.53	359.00 ± 21.21	0.637	0.711
11-12* 25 Eylül-29 Eylül	432.50 ± 12.02	400.50 ± 36.06	391.00 ± 11.31	467.50 ± 13.43	466.00 ± 1.41	400.50 ± 47.37	0.078	3.534
12-13* 29 Eylül-2 Ekim	450.50 ± 13.43	501.50 ± 178.89	461.00 ± 2.82	515.00 ± 49.49	512.50 ± 71.41	488.50 ± 60.10	0.950	0.202
13-14* 2 Ekim-5 Ekim	530.00 ± 70.71	504.00 ± 175.36	469.50 ± 14.84	569.50 ± 0.70	510.50 ± 70.28	488.50 ± 60.10	0.881	0.325
14-15* 5 Ekim-9 Ekim	893.50 ± 23.33	1140.50 ± 198.69 ^a	659.50 ± 44.54 ^{a,b}	1147.50 ± 71.41 ^b	872.50 ± 30.40	1126.50 ± 188.79	0.029	5.644

*Tek yönlü varyans analizi, ^{a,b,c} Post – Hoc test Tamhane T²; p<0.05; a,b,c aynı satırda aynı harfli gruplar arasında anlamlı farklılık vardır.

4.3. Davranış Testlerine İlişkin Bulgular

4.3.1. Açık Alan Testi

Açık alan testinde ratların merkezde geçirdikleri süre ortalamasının başlangıçta 2.00 ± 2.26 sn/5dk, ortancasının 1.50 (0.00 - 5.00) sn/5dk; depresyon müdahalesi sonunda 2.00 ± 3.32 sn/5dk, ortancasının 0.00 (0.00 - 16.00) sn/5dk; diyet müdahalesi sonunda ise 8.53 ± 7.87 sn/5dk, ortancasının 7.00 (0.00 - 31.00) sn/5dk olduğu saptanmıştır. Merkezde geçirilen süre bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık vardır ($F=10.9032$, $p<0.05$). Diyet müdahalesi sonunda merkezde geçirilen süre, başlangıç ve depresyon müdahalesi sonuna kıyasla anlamlı olarak yüksektir.

Açık alan testinde ratların periferde geçirdikleri süre ortalamasının başlangıçta 298.00 ± 2.26 sn/5dk, ortancasının 298.50 (295.00 - 300.00); depresyon müdahalesi sonunda 297.70 ± 3.73 sn/5dk, ortancasının 300.00 (284.00 - 300.00) sn/5dk; diyet müdahalesi sonunda ise 296.46 ± 23.12 sn/5dk, ortancasının 294.50 (269.00 - 396.00) sn/5dk olduğu saptanmıştır. Periferde geçirilen süre bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık vardır ($F=11.290$, $p<0.05$). Diyet müdahalesi sonunda periferde geçirilen süre, başlangıç ve depresyon müdahalesi sonuna kıyasla anlamlı olarak düşüktür.

Dört ekstremitte ile geçilen çizgi sayısı ortalamasının başlangıçta 36.62 ± 23.74 , ortancasının 36.00 (0.00 - 66.00); depresyon müdahalesi sonunda 9.23 ± 5.12 , ortancasının 25.00 (2.00 - 67.00); diyet müdahalesi sonunda ise 38.31 ± 22.77 , ortancasının 38.31 ± 22.77 olduğu saptanmıştır. Dört ekstremitte ile geçilen çizgi sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($F=2.387$, $p>0.05$).

Etrafı koklama-keşfetme (şahlanma) davranışı ortalamasının başlangıçta 12.75 ± 5.39 sayı/5dk, ortancasının 14.00 (4.00 - 18.00) sayı/5dk; depresyon müdahalesi sonunda 9.23 ± 5.12 sayı/5dk, ortancasının 10.00 (2.00 - 20.00) sayı/5dk; diyet müdahalesi sonunda ise 13.86 ± 6.09 sayı/5dk, ortancasının 13.00 (3.00 - 27.00) sayı/5dk olduğu saptanmıştır. Etrafı koklama-keşfetme (şahlanma) davranışı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($F=3.250$, $p>0.05$).

Temizlenme (tımarlanma) davranışı ortalamasının başlangıçta 3.25 ± 2.18 sayı/5dk, ortancasının 2.50 (1.00 - 7.00) sayı/5dk; depresyon müdahalesi sonunda 2.17 ± 1.58

sayı/5dk, ortancasının 2.00 (0.00 - 6.00) sayı/5dk; diyet müdahalesi sonunda ise 2.39 ± 1.66 sayı/5dk, ortancasının 2.00 (0.00 - 6.00) sayı/5dk olduğu saptanmıştır. Temizlenme (tımarlanma) davranışı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($F=0.071$, $p>0.05$).

Defekasyon sayısı ortalamasının başlangıçta 3.12 ± 2.41 , ortancasının 4.00 (0.00 - 6.00); depresyon müdahalesi sonunda 3.73 ± 1.63 , ortancasının 3.50 (1.00 - 8.00), diyet müdahalesi sonunda ise 3.60 ± 1.78 , ortancasının 4.00 (0.00 - 7.00) olduğu saptanmıştır. Defekasyon sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($F=1.652$, $p>0.05$).



Tablo 4.3. Sürece Göre Açık Alan Testi Davranış Değerleri

	Merkezde geçirilen süre (sn/5dk)*		Periferde geçirilen süre (sn/5dk)		Dört ekstremit ile geçilen çizgi sayısı		Etrafı koklama-keşfetme (şahlanma) davranışı (sayı/5dk)		Temizlenme (tımarlanma) davranışı (sayı/5dk)		Defekasyon sayısı	
Süreç	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)
Başlangıç	2.00 ±2.26 ^a	1.50 (0.00 - 5.00)	298.00±2.26 ^b	298.50 (295.00 - 300.00)	36.62±23.74	36.00 (0.00 - 66.00)	12.75±5.39	14.00 (4.00 - 18.00)	3.25±2.18	2.50 (1.00 - 7.00)	3.12±2.41	4.00 (0.00 - 6.00)
Depresyon müdahalesi sonu	2.00±3.32 ^b	0.00 (0.00 - 16.00)	297.70±3.73 ^a	300.00 (284.00 - 300.00)	29.35±19.34	25.00 (2.00 - 67.00)	9.23±5.12	10.00 (2.00 - 20.00)	2.17±1.58	2.00 (0.00 - 6.00)	3.73±1.63	3.50 (1.00 - 8.00)
Diyet müdahalesi sonu	8.53±7.87 ^{a,b}	7.00 (0.00 - 31.00)	296.46±23.12 ^{a,b}	294.50 (269.00 - 396.00)	38.31±22.77	40.00 (0.00 - 96.00)	13.86±6.09	13.00 (3.00 - 27.00)	2.39±1.66	2.00 (0.00 - 6.00)	3.60±1.78	4.00 (0.00 - 7.00)
p	0.004		0.004		0.303		0.197		0.965		0.438	
F	10.9032		11.290		2.387		3.250		0.071		1.652	

*Friedman Testi, ^{a,b} Post – Hoc test Dun-Bonferonni; p<0.05; a,b, aynı sütunda aynı harfli gruplar arasında anlamlı farklılık vardır.

Deney gruplarına göre ratların davranış değerleri incelendiğinde merkezde geçirilen süre ortalamasının SD grubunda 12.10 ± 6.82 sn/5 dk, ortancasının 10.00 (3.00 - 28.00) sn/5 dk; SD+KY grubunda 6.22 ± 8.21 sn/5 dk, ortancasının 2.00 (0.00 - 20.00); SD+MCT grubunda 14.80 ± 7.46 sn/5 dk, ortancasının 15.00 (5.00 - 25.00); YYD grubunda 4.11 ± 4.53 sn/5 dk, ortancasının 2.00 (0.00 - 14.00); YYD+KY grubunda 4.80 ± 3.88 sn/5 dk, ortancasının 4.00 (0.00 - 11.00); YYD+MCT grubunda ise 8.50 ± 9.92 sn/5 dk, ortancasının 4.00 (0.00 - 31.00) olduğu saptanmıştır. Merkezde geçirilen süre bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($F=17.2899$, $p<0.05$). SD grubundaki ratların merkezde geçirdikleri süre, SD+KY, YYD, SD+MCT ve YYD+KY grubundan; SD+MCT grubundaki ratların merkezde geçirdikleri süre SD+KY grubundan; SD+MCT grubundaki ratların merkezde geçirdikleri süre YYD grubundaki ratların merkezde geçirdikleri süreden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Periferde geçirilen süre ortalamasının SD grubunda 286.90 ± 6.88 sn/5 dk, ortancasının 288.00 (272.00 - 297.00) sn/5 dk; SD+KY grubunda 293.77 ± 8.21 sn/5 dk, ortancasının 298.00 (280.00 - 300.00) sn/5 dk; SD+MCT grubunda 285.20 ± 7.46 sn/5 dk, ortancasının 285.00 (275.00 - 295.00); YYD grubunda 295.88 ± 4.53 sn/5 dk, ortancasının 298.00 (286.00 - 300.00); YYD+KY grubunda 305.20 ± 29.99 sn/5 dk, ortancasının 297.00 (289.00 - 390.00); YYD+MCT grubunda ise 311.50 ± 41.48 sn/5 dk, ortancasının 297.50 (269.00 - 396.00) sn/5 dk olduğu saptanmıştır. Periferde geçirilen süre bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($F=20.141$, $p<0.05$). YYD+KY grubundaki ratların periferde geçirdikleri sürenin SD+MCT ve SD grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. SD grubundaki ratların periferde geçirdikleri süre, SD+KY, YYD, YYD+MCT grubundaki ratların periferde geçirdikleri süreden anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Dört ekstremitte ile geçilen çizgi sayısı ortalamasının SD grubunda 45.90 ± 18.49 , ortancasının 47.00 (13.00 - 74.00); SD+KY grubunda 36.88 ± 33.23 , ortancasının 20.00 (2.00 - 94.00); SD+MCT grubunda 48.70 ± 19.03 , ortancasının 45.00 (25.00 - 96.00); YYD grubunda 31.88 ± 18.75 , ortancasının 35.00 (5.00 - 66.00); YYD+KY grubunda 31.50 ± 27.19 , ortancasının 31.50 (0.00 - 90.00); YYD+MCT grubunda ise 34.20 ± 27.19 , ortancasının 29.50 (11.00 - 58.00) olduğu saptanmıştır. Dört ekstremitte ile geçilen çizgi

sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($F=4.858$, $p>0.05$).

Etrafı koklama-keşfetme (şahlanma) davranışı ortalamasının SD grubunda 13.20 ± 5.47 sayı/5dk, ortancasının 11.50 (3.00 - 23.00) sayı/5dk; SD+KY grubunda 15.33 ± 8.38 sayı/5dk, ortancasının 14.00 (6.00 - 27.00) sayı/5dk; SD+MCT grubunda 13.10 ± 5.52 sayı/5dk, ortancasının 13.00 (5.00 - 21.00) sayı/5dk; YYD grubunda 12.22 ± 6.18 sayı/5dk, ortancasının 12.00 (5.00 - 27.00); YYD+KY grubunda 12.90 ± 5.89 sayı/5dk, ortancasının 12.50 (5.00 - 22.00) sayı/5dk; YYD+MCT grubunda ise 16.40 ± 5.42 sayı/5dk, ortancasının 15.50 (7.00 - 27.00) olduğu saptanmıştır. Etrafı koklama-keşfetme (şahlanma) davranışı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($F=0.667$, $p>0.05$).

Temizlenme (tımarlanma) davranışı ortalamasının SD grubunda 1.90 ± 1.66 sayı/5dk, ortancasının 1.50 (0.00 - 5.00) sayı/5dk; SD+KY grubunda 1.88 ± 1.36 sayı/5dk, ortancasının 2.00 (0.00 - 4.00) sayı/5dk; SD+MCT grubunda 3.10 ± 2.51 sayı/5dk, ortancasının 3.00 (0.00 - 6.00) sayı/5dk; YYD grubunda 2.77 ± 0.97 sayı/5dk, ortancasının 3.00 (1.00 - 4.00) sayı/5dk; YYD+KY grubunda 2.40 ± 1.64 sayı/5dk, ortancasının 2.50 (0.00 - 5.00); YYD+MCT grubunda ise 2.30 ± 1.41 sayı/5dk, ortancasının 2.50 (0.00 - 4.00) olduğu saptanmıştır. Temizlenme (tımarlanma) davranışı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($F=5.528$, $p>0.05$).

Defekasyon sayısı ortalamasının SD grubunda 4.60 ± 1.89 , ortancasının 5.00 (1.00 - 7.00); SD+KY grubunda 3.33 ± 2.12 , ortancasının 3.00 (0.00 - 6.00); SD+MCT grubunda 3.30 ± 1.94 , ortancasının 4.00 (0.00 - 5.00); YYD grubunda 3.77 ± 1.48 , ortancasının 4.00 (2.00 - 6.00); YYD+KY grubunda 2.80 ± 1.93 , ortancasının 3.00 (0.00 - 5.00); YYD+MCT grubunda ise 3.80 ± 1.03 , ortancasının 4.00 (2.00 - 5.00) olduğu saptanmıştır.

Defekasyon sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($F=3.641$, $p>0.05$).

Tablo 4.4. Deney Gruplarına Göre Açık Alan Testi Davranış Değerleri

	SD (n=10)		SD+KY (n=10)		SD+MCT (n=10)		YYD (n=10)		YYD+KY (n=10)		YYD+MCT (n=10)			
Davranışlar	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	p	F
Merkezde geçirilen süre (sn/5 dk)*	12.10±6.82 a,c,e	10.00 (3.00 - 28.00)	6.22±8.21 a,b	2.00 (0.00 - 20.00)	14.80±7.46 b,d,e	15.00 (5.00 - 25.00)	4.11±4.53 c,d	2.00 (0.00 - 14.00)	4.80±3.88 e	4.00 (0.00 - 11.00)	8.50±9.92	4.00 (0.00 - 31.00)	0.004	17.289
Periferde geçirilen süre (sn/5 dk)*	286.90±6.88 b,c,d,e	288.00 (272.00 - 297.00)	293.77±8.21 ^d	298.00 (280.00 - 300.00)	285.20±7.46 ^a	285.00 (275.00 - 295.00)	295.88±4.53 ^e	298.00 (286.00 - 300.00)	305.20±29.99 ^{a,b}	297.00 (289.00 - 390.00)	311.50±41.48 ^c	297.50 (269.00 - 396.00)	0.001	20.141
Dört ekstremitte ile geçilen çizgi sayısı*	45.90±18.49	47.00 (13.00 - 74.00)	36.88±33.23	20.00 (2.00 - 94.00)	48.70±19.03	45.00 (25.00 - 96.00)	31.88±18.75	35.00 (5.00 - 66.00)	31.50±27.19	31.50 (0.00 - 90.00)	34.20±27.19	29.50 (11.00 - 58.00)	0.231	4.858
Etrafı koklama- keşfetme (şahlanma) davranışı (sayı/5dk)**	13.20±5.47	11.50 (3.00 - 23.00)	15.33±8.38	14.00 (6.00 - 27.00)	13.10±5.52	13.00 (5.00 - 21.00)	12.22±6.18	12.00 (5.00 - 27.00)	12.90±5.89	12.50 (5.00 - 22.00)	16.40±5.42	15.50 (7.00 - 27.00)	0.650	0.667
Temizlenme (tımarlanma) davranışı (sayı/5dk)*	1.90±1.66	1.50 (0.00 - 5.00)	1.88±1.36	2.00 (0.00 - 4.00)	3.10±2.51	3.00 (0.00 - 6.00)	2.77±0.97	3.00 (1.00 - 4.00)	2.40±1.64	2.50 (0.00 - 5.00)	2.30±1.41	2.50 (0.00 - 4.00)	0.659	5.528
Defekasyon sayısı*	4.60±1.89	5.00 (1.00 - 7.00)	3.33±2.12	3.00 (0.00 - 6.00)	3.30±1.94	4.00 (0.00 - 5.00)	3.77±1.48	4.00 (2.00 - 6.00)	2.80±1.93	3.00 (0.00 - 5.00)	3.80±1.03	4.00 (2.00 - 5.00)	0.383	3.641

*Kruskal-Wallis testi, ^{a,b,c,d,e} Post – Hoc test Dunn-Bonferroni; p<0.05; a,b,c,d,e aynı satırda aynı harfli gruplar arasında anlamlı farklılık vardır.

** Tek yönlü varyans analizi

4.3.2. Zorlu Yüzme Testi

Tablo 13.1’de sürece göre ratların zorlu yüzme testi davranış değerleri verilmiştir. Sürece göre hareketsiz kalınan süre değerlendirildiğinde hareketsiz kalınan süre ortalamasının başlangıçta 25.75 ± 11.24 sn/5 dk, ortancasının 22.00 (14.00 - 48.00) sn/5 dk; depresyon müdahalesi sonunda 33.75 ± 13.27 sn/5 dk, ortancasının 35.00 (9.00 - 60.00) sn/5 dk ve diyet müdahalesi sonunda 25.24 ± 14.25 sn/5 dk, ortancasının 22.00 (6.00 - 59.00) sn/5 dk olduğu saptanmıştır. Hareketsiz kalınan süre, süreçler arasında anlamlı farklılık göstermektedir ($F=6.250$, $p>0.05$). Diyet müdahalesi sonunda ratların hareketsiz kaldıkları süre, depresyon müdahalesi sonuna kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür.

Tablo 4.5. Sürece Göre Zorlu Yüzme Testi Davranış Değerleri

Süreç	Hareketsiz kalınan süre (sn/5 dk)*	
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)
Başlangıç	25.75 ± 11.24	22.00 (14.00 - 48.00)
Depresyon müdahalesi sonu	33.75 ± 13.27^a	35.00 (9.00 - 60.00)
Diyet müdahalesi sonu	25.24 ± 14.25^a	22.00 (6.00 - 59.00)
p	0.044	
F	6.250	

*Friedman Testi, ^a Post – Hoc test Dun-Bonferonni; $p<0.05$; a, aynı sütunda aynı harfli gruplar arasında anlamlı farklılık vardır.

Deney gruplarına göre ratların davranış değerleri değerlendirildiğinde hareketsiz kalınan süre ortalamasının SD grubunda 22.87 ± 10.76 sn/5 dk, ortancasının 21.50 (9.00 - 41.00) sn/5 dk; SD+KY grubunda 44.62 ± 10.04 sn/5 dk, ortancasının 45.50 (27.00 - 58.00) sn/5 dk; SD+MCT grubunda 22.87 ± 8.89 sn/5 dk, ortancasının 40.50 (27.00 - 49.00) sn/5 dk; YYD grubunda 35.87 ± 13.52 sn/5 dk, ortancasının 35.50 (15.00 - 60.00) sn/5 dk; YYD+KY grubunda 35.87 ± 13.52 sn/5 dk, ortancasının 35.50 (15.00 - 60.00) sn/5 dk; YYD+MCT grubunda ise 37.62 ± 11.63 sn/5 dk, ortancasının 41.50 (16.00 - 51.00) sn/5 dk olduğu saptanmıştır. Deney gruplarına göre hareketsiz kalınan süre bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. SD+KY grubundaki ratların hareketsiz kaldıkları süre, SD ve SD+MCT grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablo 4.6. Deney Gruplarına Göre Zorlu Yüzme Testi Davranış Değerleri

	SD (n=10)		SD+KY (n=10)		SD+MCT (n=10)		YYD (n=10)		YYD+KY (n=10)		YYD+MCT (n=10)			
Davranışlar	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)	p	F
Hareketsiz kalınan süre (sn/5 dk)*	22.87±10.76 ^a	21.50 (9.00 - 41.00)	44.62±10.04 ^{a,b}	45.50 (27.00 - 58.00)	22.87±8.89 ^b	40.50 (27.00 - 49.00)	35.87±13.52	35.50 (15.00 - 60.00)	35.87±13.52	35.50 (15.00 - 60.00)	37.62±11.63	41.50 (16.00 - 51.00)	0.001	5.243

*Tek yönlü varyans analizi, ^a Post – Hoc test Tukey; p<0.05; a,b aynı satırda aynı harfli gruplar arasında anlamlı farklılık vardır.

4.3.3. Sükroz Tercih Testi

Tablo 14.1’de sürece göre ratların sükroz tercih testindeki sükrozlu ve normal su tüketim miktarı verilmiştir. Sükrozlu su tüketim miktarı ortalaması başlangıçta 207.75±122.04 g/500cc, ortancası 172.50 (66.00 - 452.00) g/500cc; depresyon müdahalesi sonunda 283.00±47.07 g/500cc, ortancası 263.00 (209.00 - 359.00) g/500cc; diyet müdahalesi sonunda ise 197.09±72.72 g/500cc, ortancası 191.00 (79.00 - 272.00) g/500cc’dir. Sükrozlu su tüketim miktarı, süreçler arasında anlamlı farklılık göstermektedir (F=5.5826, p<0.05). Depresyon müdahalesi sonunda tüketilen sükrozlu su miktarı, başlangıç ve diyet müdahalesi sonuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir.

Normal su tüketim miktarı ortalaması başlangıçta 84.83±29.31 g/500cc, ortancası 82.50 (33.00 - 120.00) g/500cc; depresyon müdahalesi sonunda 179.91±125.37 g/500cc, ortancası 128.00 (103.00 - 543.00) g/500cc; diyet müdahalesi sonunda ise 73.27±90.50 g/500cc, ortancası 52.00 (13.00 - 341.00) g/500cc olarak saptanmıştır. Normal su tüketim miktarı bakımından süreçler arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır (F=17.167, p<0.001). Depresyon müdahalesi sonunda tüketilen normal su miktarı, başlangıç ve diyet müdahalesi sonuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablo 4.7. Sürece Göre Sükrozlu ve Normal Su Tüketim Miktarı

	Sükrozlu su tüketim miktarı (g/500cc)*		Normal su tüketim miktarı (g/500cc)**	
Süreç	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt-Üst)
Başlangıç	207.75±122.04 ^a	172.50 (66.00 - 452.00)	84.83±29.31 ^b	82.50 (33.00 - 120.00)
Depresyon müdahalesi sonu	283.00±47.07 ^{a,b}	263.00 (209.00 - 359.00)	179.91±125.37 ^{a,b}	128.00 (103.00 - 543.00)
Diyet müdahalesi sonu	197.09±72.72 ^b	191.00 (79.00 - 272.00)	73.27±90.50 ^a	52.00 (13.00 - 341.00)
p	0.011		<0.001	
F	5.5826		17.167	

*Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, ^{a,b} Post – Hoc test Dun Bonferonni; p<0.05; a,b aynı sütunda aynı harfli gruplar arasında anlamlı farklılık vardır. **Friedman analizi

4.3.3.1. Deney Gruplarına Göre Sükrozlu ve Normal Su Tüketim Miktarı

Tablo 14.2’de deney gruplarına göre ratların sükrozlu ve normal su tüketim miktarı verilmiştir. Sükrozlu su tüketim miktarı ortalamasının SD grubunda 303.66 ± 48.39 g, ortancasının 301.00 (246.00 - 373.00) g; SD+KY grubunda 166.80 ± 91.91 g, ortancasının 155.00 (66.00 - 261.00) g; SD+MCT grubunda 255.16 ± 82.13 g, ortancasının 253.50 (116.00 - 341.00) g; YYD grubunda 233.00 ± 86.29 g, ortancasının 240.00 (102.00 - 359.00); YYD+KY grubunda 210.16 ± 138.46 g, ortancasının 196.50 (79.00 - 452.00) g; YYD+MCT grubunda ise 203.66 ± 61.00 g, ortancasının 174.50 (152.00 - 299.00) g olduğu saptanmıştır. Sükrozlu su tüketim miktarı, deney grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$, $F = 1.580$).

Normal su tüketim miktarı ortalamasının SD grubunda 77.66 ± 39.67 g, ortancasının 92.00 (13.00 - 111.00) g; SD+KY grubunda 82.80 ± 42.70 g, ortancasının 70.00 (43.00 - 132.00) g; SD+MCT grubunda 113.33 ± 87.12 g, ortancasının 102.50 (27.00 - 276.00) g; YYD grubunda 170.66 ± 188.77 g, ortancasının 117.00 (28.00 - 543.00) g; YYD+KY grubunda 150.33 ± 113.89 g, ortancasının 128.50 (33.00 - 341.00) g; YYD+MCT grubunda ise 82.83 ± 24.11 g, 71.00 (63.00 - 115.00) g olduğu saptanmıştır. Normal su tüketim miktarı, deney grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$, $F = 2.493$).

Tablo 4.8. Deney Gruplarına Göre Sükrozlu ve Normal Su Tüketim Miktarı

	SD (n=10)		SD+KY (n=10)		SD+MCT (n=10)		YYD (n=10)		YYD+KY (n=10)		YYD+MCT (n=10)			
Davranışlar	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	p	F
Sükrozlu su tüketim miktarı (g)*	303.66±48.39	301.00 (246.00 - 373.00)	166.80±91.91	155.00 (66.00 - 261.00)	255.16±82.13	253.50 (116.00 - 341.00)	233.00±86.29	240.00 (102.00 - 359.00)	210.16±138.46	196.50 (79.00 - 452.00)	203.66±61.00	174.50 (152.00 - 299.00)	0.197	1.580
Normal su tüketim miktarı (g)**	77.66±39.67	92.00 (13.00 - 111.00)	82.80±42.70	70.00 (43.00 - 132.00)	113.33±87.12	102.50 (27.00 - 276.00)	170.66±188.77	117.00 (28.00 - 543.00)	150.33±113.89	128.50 (33.00 - 341.00)	82.83±24.11	71.00 (63.00 - 115.00)	0.778	2.493

*Tek yönlü varyans analizi

**Kruskal-Wallis testi

4.4. Biyokimyasal Bulgular

Tablo 15’te deney gruplarına göre ratların bazı biyokimyasal bulguları verilmiştir. C-reaktif protein seviyesi ortalamasının SD grubunda 0.11 ± 0.04 mg/L, ortancasının 0.11 (0.05 - 0.22) mg/L; SD+KY grubunda 0.06 ± 0.06 mg/L, ortancasının 0.04 (0.00 - 0.22) mg/L; SD+MCT grubunda 0.10 ± 0.06 mg/L, ortancasının 0.10 (0.01 - 0.18) mg/L; YYD grubunda 0.11 ± 0.08 mg/L, 0.13 (0.00 - 0.25) mg/L; YYD+KY grubunda 0.06 ± 0.05 mg/L, ortancasının 0.05 (0.00 - 0.14) mg/L; YYD+MCT grubunda ise 0.09 ± 0.07 mg/L, ortancasının 0.08 (0.00 - 0.23) olduğu saptanmıştır. C-reaktif protein seviyesi, deney grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$, $F = 5.729$).

Kortizol düzeyi ortalamasının SD grubunda 1.25 ± 0.25 µg/dL, ortancasının 1.25 (0.86 - 1.74) µg/dL; SD+KY grubunda 0.78 ± 0.35 µg/dL, ortancasının 0.80 (0.26 - 1.25) µg/dL; SD+MCT grubunda 0.89 ± 0.41 µg/dL, ortancasının 0.97 (0.28 - 1.39) µg/dL; YYD grubunda 0.85 ± 0.28 µg/dL, ortancasının 0.81 (0.46 - 1.42) µg/dL; YYD+KY grubunda 1.02 ± 0.37 µg/dL, ortancasının 0.93 (0.57 - 1.67) µg/dL; YYD+MCT grubunda ise 1.11 ± 0.67 µg/dL, ortancasının 1.00 (0.15 - 2.56) olduğu saptanmıştır. Kortizol düzeyi, deney grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$, $F = 1.590$). Çalışmada ratların insülin değerleri de incelenmiştir ancak insülin değeri tüm ratlarda ölçülemeyecek kadar düşük ($< 0,400$ µIU/mL) bulunduğundan değerlendirilememiştir.

Tablo 4.9. Deney gruplarına göre ratların bazı biyokimyasal bulguları

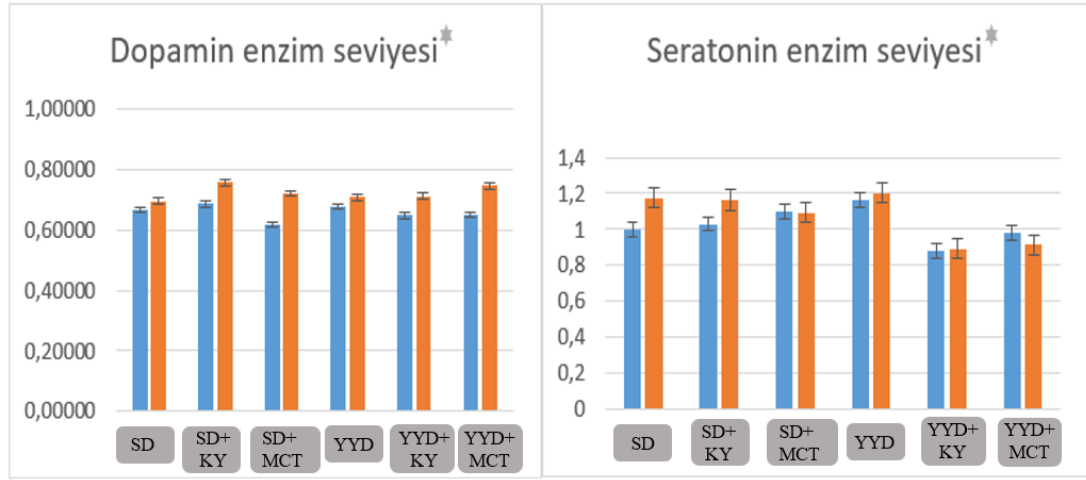
	SD (n=10)		SD+KY (n=10)		SD+MCT (n=10)		YYD (n=10)		YYD+KY (n=10)		YYD+MCT (n=10)			
Parametreler	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (Alt- Üst)	p	F
C-reaktif protein (mg/L)*	0.11±0.04	0.11 (0.05 - 0.22)	0.06±0.06	0.04 (0.00 - 0.22)	0.10±0.06	0.10 (0.01 - 0.18)	0.11±0.08	0.13 (0.00 - 0.25)	0.06±0.05	0.05 (0.00 - 0.14)	0.09±0.07	0.08 (0.00 - 0.23)	0.333	5.729
Kortizol (µg/dL) **	1.25±0.25	1.25 (0.86 - 1.74)	0.78±0.35	0.80 (0.26 - 1.25)	0.89±0.41	0.97 (0.28 - 1.39)	0.85±0.28	0.81 (0.46 - 1.42)	1.02±0.37	0.93 (0.57 - 1.67)	1.11±0.67	1.00 (0.15 - 2.56)	0.180	1.590

*Kruskal-Wallis testi

**Tek yönlü varyans analizi

4.5. Dopamin ve Serotonin Enzim Seviyeleri

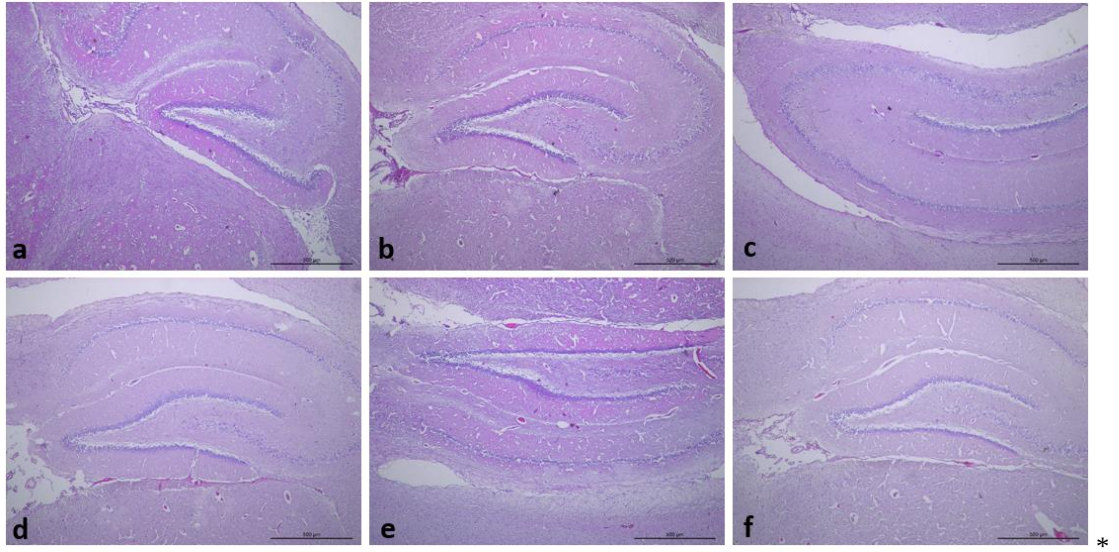
Şekil 12’de deney gruplarına göre depresyon modeli (mavi renk ile ifade edilmiştir) ve diyet müdahalesi sonunda elde edilen (turuncu renk ile ifade edilmiştir) kan serum dopamin ve serotonin enzim seviyelerinin karşılaştırmalı istatistiksel analizi yer almaktadır. Deney müdahalesi ile enzim seviyelerinde artış gözlense de gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı ($p>0.05$) değildir (Sırasıyla $p=0.318$, $p=0.257$)



Şekil 4.1. Deney Gruplarına göre Depresyon Modeli ve Diyet Müdahalesi Sonrası Dopamin ve Serotonin Düzeyleri*Tek yönlü varyans analizi

4.6. Beyin Dokularının Sagital Kesitlerin Genel Histolojik Gösterimi

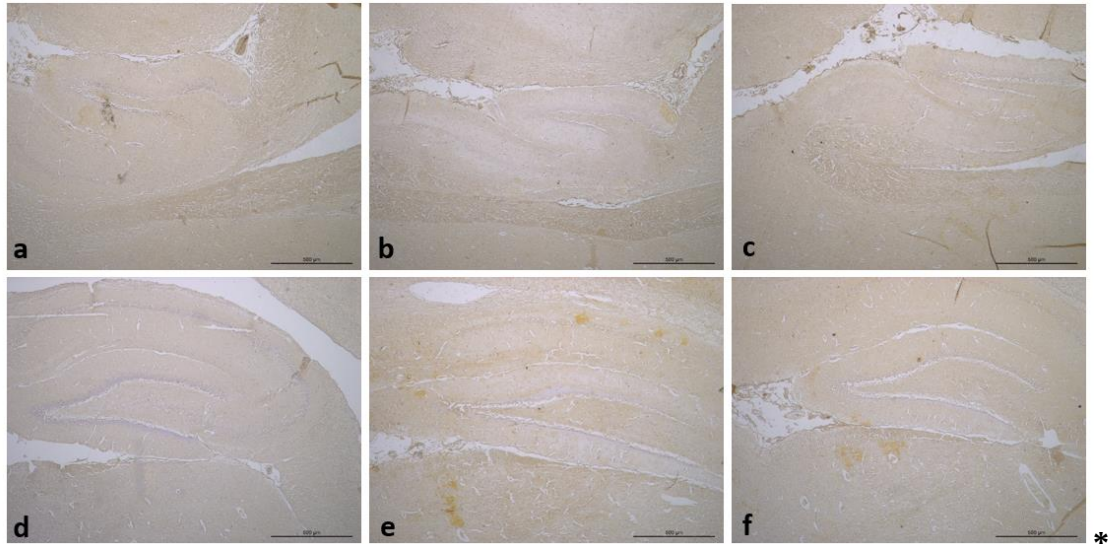
Şekil 13’te deney gruplarına ait beyin dokularının sagital kesitlerinin genel histolojik gösterimi yer almaktadır. Şekilde; a:SD, b:SD+KY, c:SD+MCT, d:YYD, e:YYD+KY, f:YYD+MCT grubu temsil etmektedir.



Şekil 4.2. Deney Gruplarına Ait Beyin Dokularının Sagital Kesitlerin Genel Histolojik Gösterimi*Hematoksilen-Eozin boyama, $\times 4$; ölçek çubuğu, 500 μm

4.7. Beyin Dokularının Sagital Kesitlerinde BDNF Ekspresyonu

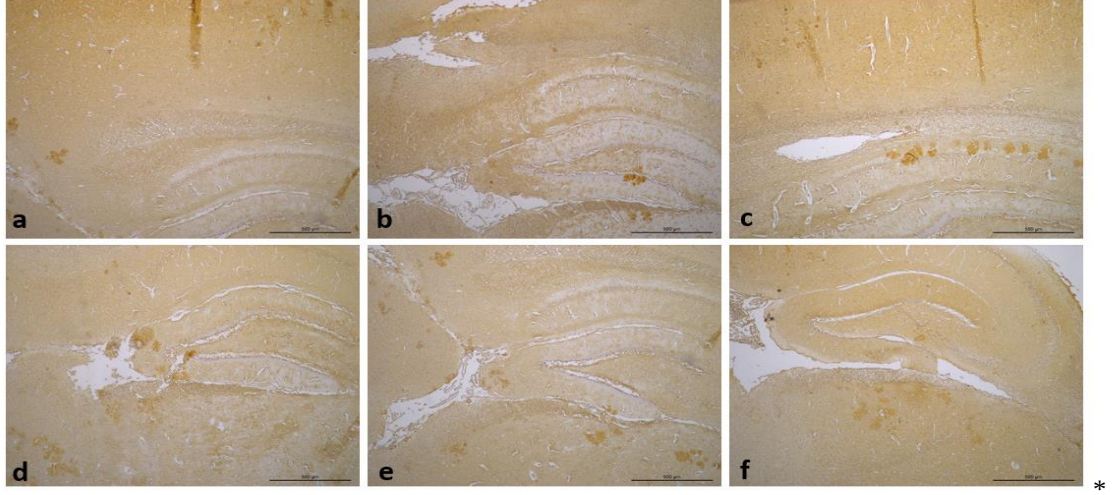
En yüksek BDNF ekspresyon düzeyine SD+MCT ve YYD+KY grubunda rastlanılmıştır fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.218$). Şekilde; a:SD, b:SD+KY, c:SD+MCT, d:YYD, e:YYD+KY, f:YYD+MCT grubu temsil etmektedir.



Şekil 4.3. Deney Gruplarına Ait Beyin Dokularının Sagital Kesitlerinde BDNF Protein Ekspresyonunun Gösterimi. İmmünohistokimyasal boyama, $\times 4$; ölçek çubuğu, 500 μm

4.8. Beyin Dokularının Sagital Kesitlerinde mTOR Ekspresyonu

En yüksek mTOR protein ekspresyon seviyesi YYD+KY grubunda saptanmıştır fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.157$). Şekilde; a:SD, b:SD+KY, c:SD+MCT, d:YYD, e:YYD+KY, f:YYD+MCT grubu temsil etmektedir.

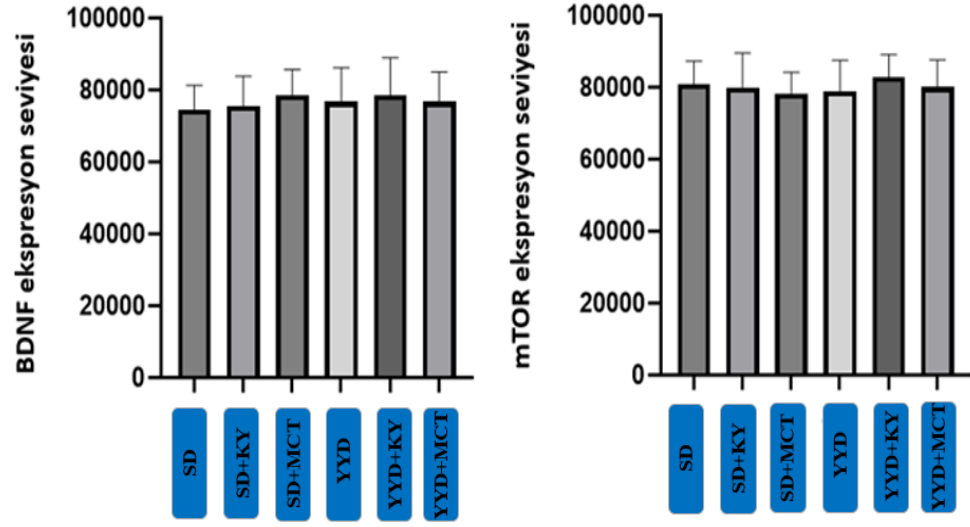


Şekil 4.5. Deney Gruplarına Ait Beyin Dokularının Sagital Kesitlerinde mTOR Protein Ekspresyonunun Gösterimi (İmmünohistokimyasal boyama, $\times 4$; ölçek çubuğu, 500 μm)

4.9. Beyin Dokusu Kesitlerinde BDNF ve mTOR İmmünreaktivite Ölçümleri

En yüksek BDNF ekspresyonu SD+MCT ve YYD+KY grubunda saptanmıştır fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$).

YYD+KY grubu en yüksek mTOR protein ekspresyonuna sahip gruptur fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanamamıştır ($p>0.05$)



Şekil 4.6. Deney Gruplarından Elde Edilen Beyin Dokusu Kesitlerinde BDNF ve mTOR İmmünreaktivite Ölçümlerinin İstatistiksel Analizi

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Temmuz 2022 – 2024 yılları arasında iki farklı yağ türünün (Krill ve Hindistan cevizi yağı) yüksek yağlı diyet veya kontrol diyeti ile birlikte tüketildiğinde obezite, depresyon, beyin ve kandaki inflamatuvar süreçler üzerindeki etkilerini saptamak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Depresyonun hem insanlarda hem de hayvanlarda birçok hastalık ile birlikte görülebilen güçlü bir komorbidite olduğu bilinmektedir (Becker ve ark., 2021). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, insanlardaki ilgili mekanizmaların aydınlatılması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada; depresyon, farklı diyet müdahaleleri, davranışsal parametreler ve histolojik-immünohistokimyasal analizler arasındaki ilişki kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir.

5.1. Deney Gruplarına Göre Ratların Vücut Ağırlığına İlişkin Bulgular

Çalışmada, Hindistan cevizi yağı ile beslenen gruptaki ratların ağırlık artış oranının Krill yağı ile beslenen gruba kıyasla önemli ölçüde, anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 10). Uzun zincirli yağ asitleri veya MCT içeren yem tüketen sıçanların vücut ağırlığındaki değişimin karşılaştırıldığı bir çalışmada; visseral yağ kütlesinin MCT grubunda önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır (Suzuki ve ark., 2020). MCT'lerin obez sıçanlardaki etkilerini araştıran yakın tarihli bir başka çalışmada, MCT'lerin ağırlık kaybettirici bir etkiye sahip olduğu ve plazma ve karaciğer lipit seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur (Xia ve ark., 2022). MCT'ler termojenezi hızlandırarak, tokluğu artırarak ve adipositlerde yağ birikimini azaltarak vücut yağ depoları üzerinde azaltıcı etkiye sahiptir (Birk ve Brannon, 2004). MCT'lerin bahsedilen özelliklerinin bu sonuçta rol oynadığı düşünülmektedir.

5.2. Sürece göre Davranış Testlerine İlişkin Bulgular

Çalışmada açık alan testi kapsamında; merkezde ve periferde geçirilen süre, dört ekstremita ile geçilen çizgi sayısı, şahlanma, tımarlanma davranışı ve defekasyon sayısı değerlendirilmiştir. Stres düzeyi düşük hayvanların, kutunun merkezî, açık alanında daha fazla zaman geçirme eğiliminde; stres düzeyi yüksek hayvanların ise daha çok köşelerde zaman geçirdiği bilinmektedir (Kraeuter ve ark., 2019). İmmobilizasyon ile stres oluşturulan farelerde melatonin-fluoksetin kombinasyonunun etkilerinin araştırıldığı bir tez çalışmasında, immobilizasyon stresine maruz bırakılan farelerin merkezi alanda geçirdikleri sürenin daha az, periferde geçirdikleri sürenin daha fazla olduğu saptanmıştır (İnci Çamçı, 2016). Ueno ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada; farelerin bir kısmı araştırmacı tarafından her gün el ile sevilmiş bir kısmı ise kontrol grubu olarak atanmıştır. Üç haftalık deney sürecinin sonunda gerçekleştirilen açık alan testinde iki parametre değerlendirilmiş, hayvanların katettikleri mesafe ve merkezde geçirdikleri süre bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır (Ueno ve ark., 2020). Bu çalışmada, diyet müdahalesinin iyileştirici gücü ile birlikte ratların merkezde geçirdikleri sürenin arttığı, periferde geçirilen sürenin azaldığı saptanmıştır (Tablo 12.1, $p<0.05$).

Açık alan testinde araştırılan bir diğer parametre de ratların etrafı araştırmak ve bilgi edinmek amacıyla gösterdiği keşif davranışdır. Stres durumunda bu davranışın sıklığı azalmaktadır (Pruet ve Belzung 2003). Yapılan bir çalışmada, prenatal stres uygulanan grubun arka ekstremita yükselme hareketini kontrol grubuna oranla daha az yaptığı görülmüştür (Nater ve ark., 2006). Bu çalışmada da depresyon ile birlikte bu hareketlerin azaldığı, diyet müdahalesi sonucunda yeniden artış gösterdiği saptanmıştır fakat bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır. Otonomik fonksiyonların göstergesi olan defekasyon sayısı, anksiyete davranışı gözlenen hayvanlarda artış göstermektedir (Campos ve ark., 2013). Kendileri açısından yeni ve tehlikeli bir ortama giren ratlar korku ve anksiyete tepkilerini dışkılama ile göstermektedir (Chikahisa ve ark., 2007). Yeni alan korkusunun bir diğer göstergesi de dışkılamanın özellikle açık alan düzeneğinin köşelerinde gerçekleşmesi ve ratların merkezden ziyade periferde zaman geçirmeleridir (Yanık, 2016). Deney sürecinde depresyondaki ratların dışkılarının daha çok köşelerde olduğunun gözlemlenmesi ile bu bilgiler ile paralel

niteliktedir. Çalışmada, en yüksek defekasyon sayısı depresyon sürecinde hesaplanmıştır. Fakat bu fark, istatistiksel açıdan anlamlı değildir (Tablo 12.1, $p>0.05$).

Açık alan testinin yapıldığı yerdeki koku, ses, laboratuvar koşulları gibi faktörlerin tamamı hayvanların stres düzeyini dolayısıyla deney sonuçlarını etkileyebilir ek olarak hayvanların kafesten açık alana geçmeleri onlar için “yeni bir çevre” ile ilişkili bir stres faktörüdür (Krauter ve ark., 2019). Bu durum, deney müdahalesinden bağımsız stres ve anksiyete ile ilgili faktörleri etkileyebilir (Krauter ve ark., 2019). Bu etkenler, parametreler ve sonuçlar arasındaki istatistiksel anlam farklılığını açıklayabilir.

Çalışmamızda beklenildiği gibi depresyon müdahalesi sonucunda deney hayvanlarının suda hareketsiz olarak geçirdiği sürenin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (Tablo 13.1, $p<0.05$). Buna karşın, çalışmamızın amacı ile benzer olarak stresin hayvanlar üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise suda hareketsiz kalınan süre bakımından stresli gruptaki hayvanlar ile kontrol grubundaki hayvanlar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (Ueno ve ark., 2020). Benzer şekilde, antidepresanların fareler üzerindeki etkilerinin zorunlu yüzme testi ile değerlendirilmesinin amaçlandığı 2018 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, kontrol ve deney grubu arasında suda hareketsiz kalınan süre bakımından anlamlı farklılık saptanamamıştır (Suman ve ark., 2018). Bahsedilen bu çalışmalardan farklı olarak, antidepresanların etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise suda hareketsiz olarak geçirilen sürenin deney grubunda anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (Tanyeri ve ark., 2018). Ratların zorunlu yüzme testine karşı duyarlılığı; test öncesi ön koşullandırma, tedavi programı ve yolları, deneysel tasarım ve laboratuvar ortamı gibi birçok çevresel faktörden etkilenebilmektedir (Qi ve ark., 2016). Sonuçlar arasındaki farklılıklar, bahsedilen etkenlere atfedilebilir.

Sükroz tercih testi, depresyonun temel belirtilerinden biri olan anhedoninin değerlendirilmesinden sıklıkla kullanılan güvenilir bir davranış testidir (Sarkisova ve ark., 2010). Kemirgenlerin tatlı yiyecek veya solüsyonlara karşı doğuştan ilgileri vardır (Serchov ve ark., 2016). Depresyon durumunda ise tatlı tatların tüketiminin azalması beklenmektedir (Serchov ve ark., 2016). Depresyon ile ilişkili semptomların yaş ve cinsiyete etkisinin değerlendirildiği adölesan fareler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada anhedoni ile beraber sükroz tercih indeksinin de anlamlı olarak azaldığı

saptanmıştır (Eltokhi ve ark., 2021). Çalışmamızın dizaynı ile benzer şekilde kronik öngörülemeyen hafif stres modeli ile depresyon oluşturulan ratlarda gerçekleştirilen bir diğer çalışmada da kontrol grubunun sükröz tercih yüzdesinin depresyon grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Chen ve ark., 2019). Çalışmada beklenen ve bahsedilen bulguların aksine en yüksek sükröz tüketim oranına depresyon müdahalesi sonunda rastlanılmıştır (Tablo 14.1, $p<0.05$). Bu noktada, stresin iştah üzerindeki etkisi göz ardı edilmemelidir. Çünkü literatürde ratların kronik strese bağlı olarak iştahlarının artabileceği bildirilmektedir (Patterson ve Abizaid, 2013). Ratların sükröz tüketim oranlarının depresyon sürecinde artması ve diyet müdahalesi sonucunda azalmasında bu durumun rolü olabileceği düşünülmektedir.

5.3. Deney Gruplarına göre Davranış Testlerine İlişkin Bulgular

Diyet gruplarına göre davranış testi verileri değerlendirildiğinde ise, açık alan testinde yer alan altı parametrenin yalnızca ikisinde (merkezde geçirilen süre, periferde geçirilen süre) ve zorunlu yüzme testinde diyet grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla Tablo 12.2 ve Tablo 13.2, $p<0.05$). Bu farklılıklar şu şekilde özetlenebilir. Merkezde geçirilen süre yüksekten düşüğe doğru sırası ile $SD+MCT>SD>SD+KY>YYD+KY>YYD$; periferde geçirilen süre düşükten yükseğe doğru sırası ile $SD+MCT<SD<SD+KY<YYD<YYD+KY<YYD+MCT$ şeklindedir. İmmobilizasyon süresi bakımından sıralama yapıldığında ise bu sürenin anlamlı olarak en az $SD+MCT$ grubunda olduğu, bu grubu SD grubunun takip ettiği en yüksek immobilizasyon süresinin ise $SD+KY$ grubunda olduğu gözlemlenmektedir. İmmobilizasyon süresi bakımından diğer gruplar arasında (YYD , $YYD+KY$, $YYD+MCT$) anlamlı farklılık söz konusu değildir. İki veri birlikte değerlendirildiğinde $SD+MCT$ ve SD grubunun diyet müdahalesinde istendik sonuca ulaşmada öne çıkan iki grup olduğu söylenebilir. Vücut ağırlığına ilişkin veriler ile birlikte değerlendirildiğinde, $SD+MCT$ grubunun en az ağırlık kazanımına sahip grup olması ise geçmiş başlıklarda sıklıkla değinildiğini gibi MCT 'lerin ağırlık kazanımı, inflamasyon ve depresyon döngüsündeki rolüne atfedilebilir (Valente ve ark., 2018). $SD+KY$ grubunun en yüksek immobilizasyon süresine sahip olmasında ise en yüksek vücut ağırlığına sahip grup olmasının etken olduğu düşünülmektedir.

Yüksek yağlı diyet ile indüklenerek obezite oluşturulan farelerde MCT yağ asitlerinin insülin direnci ve inflamasyon üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; fareler normal diyet, yüksek yağlı diyet ve MCT supleme edilmiş yüksek yağlı diyet grubu olmak üzere üçe ayrılmıştır (Geng ve ark., 2016). Yüksek yağlı diyet alan grup ile karşılaştırıldığında, MCT suplementasyonu alan gruptaki farelerin vücut ağırlığı ve beyaz yağ doku artışının anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır (Geng ve ark., 2016). Buna ek olarak, MCT suplementasyonunun glikoz intoleransını düzelttiği ve insülin seviyesini azalttığı gözlenmiştir (Geng ve ark., 2016).

Farelerde stres maruziyetine karşı balık yağı ve Krill yağının antidepresan benzeri etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, hayvanlar stres oluşturulması amacıyla doğal ışığa maruz bırakılmış ardından 14 gün boyunca farelere balık yağı ve Krill yağı suplementasyonu yapılmıştır (Zadeh-Ardabili ve ark., 2019). Antidepresan etki kuyruk süspansiyon testi (TST) ve zorunlu yüzme testi (FST) ile değerlendirilmiş, beyin dokusunda antioksidan enzimler ve oksidatif stres belirteçleri ölçülmüştür (Zadeh-Ardabili ve ark., 2019). Davranış testleri sonunda, balık yağı ve Krill yağı suplementasyonu alan grupta kontrol grubuna kıyasla zorunlu yüzme testindeki immobilizasyon süresinin anlamlı ölçüde azaldığı, kuyruk süspansiyon testinde ise tırmanma süresinin anlamlı ölçüde arttığı saptanmıştır (Zadeh-Ardabili ve ark., 2019).

Obezite ve yüksek yağlı diyet tüketimi; kronik, düşük dereceli nöroinflamasyon ve bilişsel bozukluk ile ilişkilidir (Andraka ve ark., 2020). Buna ek olarak, yüksek yağlı diyet tüketiminin bir sonucu olarak depresyon ve anksiyete belirtileri de sıklıkla rapor edilmektedir (Andraka ve ark., 2020). Bu süreçte etkin rol oynayan mekanizmalar henüz net olarak anlaşılamamış olsa da yüksek yağlı diyet tüketimi ile beyin inflamasyonu arasında güçlü bir korelasyon olduğu bilinmektedir (Andraka ve ark., 2020). İnflamasyon sırasında sürekli olarak artan oksidatif stres belirteçleri bir dizi makroskopik ve mikroskopik olayı da beraberinde getirmektedir (Andraka ve ark., 2020). Bu nedenle, farmasötik müdahaleler veya diyet takviyesi yoluyla nöroinflamasyonu durdurmaya yönelik yöntemlerinin keşfedilmesi kritik önem taşımaktadır (Andraka ve ark., 2020). Literatürdeki artan kanıtlar, nöroinflamasyonun önlenmesi veya tersine çevrilmesi için potansiyel uygulanabilir bir diyet seçeneği olarak deniz bazlı, uzun zincirli, omega-3 (n-3) çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) anti-inflamatuar özelliklerine işaret etmektedir (Andraka ve ark., 2020). Krill yağının EPA

ve DHA içeriğinin fosfolipit formunda olması içeriğindeki omega-3 yağ asitlerinin bağırsak ve beyindeki biyoyararlanım ve emilimini artırır (Andraka ve ark., 2020). Buna ek olarak, Krill yağı, endojen olarak sentezlenmeyen, beyin sağlığı ve bilişsel işlevler için faydalı olduğu kanıtlanmış astaksantin ve kolin içermektedir (Andraka ve ark., 2020). Bu özel içeriği sayesinde Krill yağının endokannabinoid sistem aracılığıyla metabolizma, davranış, inflamatuvar süreçler, oksidatif stres ve bilişsel işlevleri önemli ölçüde etkileyici özelliklere sahip olduğu söylenebilir (Andraka ve ark., 2020).

Çalışmamızın amaçlarından biri de Krill yağının yüksek yağlı diyetin neden olduğu nöroinflamatuvar süreçlerdeki etkisini değerlendirmektir. Bir diğer deyişle, “Krill yağı yüksek yağlı beslenmede dâhi bu olumlu özelliklerini gerçekleştirebiliyor mu?” sorusunun yanıtını bulmaktır. Bu amaçla benzer bir şekilde gerçekleştirilen ve farelerde yüksek yağlı diyet ile indüklenen obezite ve beyin inflamasyonuna karşı Krill yağının koruyucu etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; fareler 10 hafta boyunca yüksek yağlı diyet ile beslenmiş ardından farelere 4 hafta boyunca oral olarak 100, 200 veya 500 mg/kg/gün dozlarında Krill yağı uygulanmıştır (Kim ve ark., 2021). Bilişsel yetenekleri değerlendirmek için deney sonunda fareler T-maze, yeni nesne tanıma testi ve Morris su labirenti testi gibi davranış testlerine tâbi tutulmuştur (Kim ve ark., 2021). Yüksek yağlı diyet grubundaki farelerin hem uzamsal bellek hem de yeni nesne bilişsel yeteneklerinde bozulmalar saptanmıştır (Kim ve ark., 2021). Bununla birlikte; 100, 200 veya 500 mg/kg/gün dozlarında Krill yağı uygulamasının yeni rota ve yeni nesne keşfini artırarak uzamsal hafıza yeteneğini ve yeni nesne bilişini geliştirdiği gözlenmiştir (Kim ve ark., 2021). Bu süreçlere ek olarak, yüksek yağlı diyet tüketiminin ROS, lipid peroksidasyonu ve NO seviyelerini anlamlı ölçüde yükselttiği saptanmıştır, bu durum yüksek yağlı diyetin beyinde oksidatif stresi arttırdığının kanıtı niteliğindedir (Kim ve ark., 2021). Krill yağı uygulaması; ROS seviyelerini, lipid peroksidasyonunu ve NO'yu azaltarak oksidatif stresi hafifletmiştir (Kim ve ark., 2021). Bahsedilen çalışmada Krill yağının yüksek yağlı diyetin olumsuz etkilerini önlemede etkin olduğu sonucunu vurgularken çalışmamızdaki davranış testlerinde bu bulgu karşımıza çıkmamıştır. Bu durum hayvanların stres maruziyetine verdiği yanıtı atfedilebilir. Stres, tıpkı insanlar da olduğu gibi ratlarda da davranış süreçlerinde farklılıklara, beklenmeyen davranış yanıtları ve tepkilerine yol açmaktadır (Joëls ve ark., 2018).

Özetle, davranış testleri açısından incelendiğinde MCT veya Krill yağı standart diyet ile birlikte verildiğinde istenilen olumlu etkileri sağlarken, yüksek yağlı diyet ile birlikte verildiğinde ise bu durum gerçekleşmemiştir. Stres maruziyetinin, verilen dozun miktarı/süresinin ve/veya yüksek yağlı diyetin olumsuz etkilerinin daha baskın olmasının bu süreçte etkisi olabilir. MCT yağ asitlerinin Krill yağına göre etkisinin daha belirgin olmasında ise ağırlık kaybettirici etkisinin rol oynadığı söylenebilir.

5.4. Deney Gruplarına göre Bazı Biyokimyasal Bulgular

Deney gruplarına göre bazı biyokimyasal bulgular başlığı altında ratlara ait C-reaktif protein (mg/L) ve kortizol ($\mu\text{g/dL}$) değerleri incelenmiştir (Tablo 15). Çalışmada ratların insülin değerleri de incelenmiştir ancak insülin değeri tüm ratlarda ölçülemeyecek kadar düşük ($<0,400 \mu\text{IU/mL}$) bulunduğu değerlendirilememiştir. En yüksek CRP seviyesi YYD grubunda saptanırken en düşük CRP değerlerine Krill yağı alan gruplarda rastlanılmıştır. En yüksek kortizol değerine SD grubunda rastlanırken en düşük kortizol değeri SD+KY grubundadır. CRP (mg/L) ve kortizol ($\mu\text{g/dL}$) inflamasyon ile ilişkili belirteçlerdir. Hafif kilolu hipertrigliseridemik bireylerde Krill yağı ve saflaştırılmış omega 3 etil ester PUFA'ların kısa süreli trigliserid düşürücü etkinliğini karşılaştırıldığı çift kör, randomize klinik bir çalışmada, katılımcılara günde iki kez 1000 mg omega 3 etil ester PUFA içeren ve günde iki kez 500 mg Krill yağı içeren takviyeler verilmiştir. Çalışmada katılımcıların yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri de incelenmiştir. Çalışma sonucunda, her iki tedavinin de hs-CRP seviyelerini başlangıçtan itibaren önemli ölçüde azalttığı ($p<0.05$), ancak Krill yağının esterleştirilmiş omega 3 PUFA'lara göre bu süreçte daha etkin olduğu saptanmıştır (Cicero ve ark., 2016). Literatür taramasında Krill yağı ile kortizol arasındaki ilişkiyi doğrudan araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Krill yağının CRP (mg/L) ve kortizol ($\mu\text{g/dL}$) üzerindeki bu olumlu etkisini anti-inflamatuvar özelliği ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Ulven ve Holven, 2015). Fakat çalışmada her iki parametre açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu durum, diyet müdahalesi ile verilen doz miktarından ve/veya çalışmanın süresinde kaynaklanıyor olabilir. Gelecek çalışmalarda bu faktörler dikkate alınarak planlanan sonuçlar elde edilebilir.

5.5. Deney Gruplarına göre Dopamin ve Serotonin Enzim Seviyeleri

Deney gruplarına göre depresyon modeli ve diyet müdahalesi sonunda elde edilen kan serum dopamin ve serotonin enzim seviyelerinde diyet müdahalesi ile birlikte artış gözlenirse de gruplar arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır ($p>0.05$) (Şekil 12).

Ratlar üzerinde hiperaljezi ve depresyon komorbiditelerinde monoamin nörotransmitterleri, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen hormonları ve inflamasyon sitokinlerine ait değişiklikleri incelemeyi araştıran yakın zamanlı bir çalışmada; depresyon grubundaki ratların raphe çekirdeğinde 5-HT ve dopamin seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p<0.05$) daha düşük olduğu bulunmuştur (Zhao ve ark., 2022). Benzer şekilde literatürdeki bir diğer çalışmada da depresif semptomları olan Parkinsonlu ratların beyin çekirdeklerindeki dopamin ve serotonin düzeyinin normalin altında olduğu saptanmıştır (Schintu ve ark., 2020).

Sosyal yenilgiye uğratılan sıçanlarda kümülatif dopamin salınımı ve davranışsal parametrelerin incelendiği bir çalışmada, dopamin yoksunluğu ile depresif davranış belirtilerinin (zorunlu yüzmeye testinde immobilizasyon gibi) anlamlı olarak ($p>0.05$) artış gösterdiği saptanmıştır (Nemets ve ark., 2022). Depresyon durumunda kan ve beyin dopamin seviyesi düşüklüğü, birçok araştırma sonucunda göze çarpan bir bilgidir (Khadrawy ve ark., 2021; Nemets ve ark., 2022; Schintu ve ark., 2020; Zhao ve ark., 2022;).

Besin takviyesi ve vitamin-mineral suplementasyonunun depresyon üzerinde etkilerinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde;

Çinko ve folik asit suplementasyonunun depresyon üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; çinko ve folik asit suplementasyonun beyinde 5-HT, dopamin ve norepinefrin seviyelerini artırarak, Trk B ve BDNF'nin up-regülasyonunu uyararak depresyon semptomlarının iyileştirdiği saptanmıştır (Dou ve ark., 2018). Ratlar üzerinde kurkuminin depresyon tedavisindeki etkisinin irdelendiği bir diğer çalışmada, depresif gruptaki ratların korteks ve hipokampusundaki dopamin ve serotonin seviyesinin suplementasyon grubuna kıyasla göre anlamlı olarak ($p<0.05$) daha düşük olduğu saptanmıştır (Khadrawy ve ark., 2021).

Serotonerjik sistem ve bununla ilişkili 5-HT, amino asitler (örneğin triptofan [TRP]) ve enzimler (triptofan hidroksilaz [TPH]) depresyon patolojisiyle yakından ilişkilidir (Lee ve ark.,2020). Triptofan hidroksilaz 2 mRNA (TPH2) ekspresyonu ve beyin serotonin konsantrasyonu ile stres, anksiyolitik davranışlar ve depresyon arasındaki ilişkinin irdelendiği bir rat çalışmasında; stresin hipokampus, striatum ve raphe çekirdeklerindeki 5-HT konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığı ve raphe çekirdeklerindeki TPH2 için mRNA ve protein ekspresyon seviyelerini anlamlı ölçüde ($p<0.05$) düşürdüğü saptanmıştır (Wang ve ark., 2019). Hipotiroidizm ile depresif bulgular arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, depresif belirtiler ile birlikte ratlarda kuyruk asma ve zorunlu yüzme testinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak ($p<0.05$) daha uzun süre hareketsiz kalındığı, bu süreçle korele olarak hipokampus ve prefrontal kortekste 5-HT düzeyinin anlamlı olarak düşüş gösterdiği saptanmıştır (Jin ve ark., 2021).

Bu çalışmanın tasarımı ile benzer şekilde, kronik öngörülemez hafif stresle indüklenerek depresyon oluşturulan ratların davranış testlerinde depresif gruptaki ratların sükröz tercihinde düşüş, artmış immobilizasyon süresi ile birlikte serum kortikosteron seviyelerinde yükselme, serum ve hipokampal serotonin seviyelerinde anlamlı olarak azalma ($p<0.05$) saptanmıştır. Aynı zamanda kronik stresin hipokampüste BDNF ekspresyon düzeyini önemli ($p<0.05$) ölçüde düşürdüğü gözlenmiştir. Ek olarak; kronik stres, hipokampal malondialdehit düzeyini depresyon grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak ($p<0.05$) arttırırken hipokampal glutatyon ve serum total antioksidan kapasite düzeylerini önemli ölçüde ($p<0.05$) azaltmıştır (Abd El-Fattah ve ark., 2018). Çalışmalar, depresyon durumunda kan ve beyin serotonin seviyesinde düşüş gerçekleştiğine ve bu düşüşün davranış testlerine yansıdığına işaret etmektedir.

Besin takviyelerinin depresyon üzerinde etkilerinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde;

Öngörülemez hafif stresle depresyon oluşturulan ratlarda pre ve probiyotik takviyesinin serotonin metabolizması üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, depresyon grubundaki ratların frontal korteks ve hipokampüsteki 5-HT seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p<0.05$) daha düşük olduğu, probiyotik takviyesinin 5-HT seviyesinin arttırılmasında olumlu etkisi olduğu saptanmıştır (Li ve

ark., 2019). İntroperitoneal lipopolisakkarit enjeksiyonu ile depresyon oluşturulan ratlarda geleneksel Çin tıbbında yaygın olarak kullanılan *Lily bulb* ve *Rehmannia decoction*'un tedavi edici etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, depresif fenotipteki ratların kontrol grubuna kıyasla prefrontal korteks 5-HT seviyelerinin anlamlı olarak ($p<0.05$) daha düşük olduğu ve bitkisel tedavi protokolleri ile prefrontal kortekste 5-HT seviyesinin yükseltilebileceği vurgulanmıştır (Chi ve ark., 2022). Kaküle yağının depresyon üzerindeki tedavi edici etkilerinin araştırıldığı yakın zamanlı bir çalışmada, rezerpin ile depresyon oluşturulan ratlarda depresif gruptaki ratların serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi beyin monoamin nörotransmitter seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak ($p<0.05$) daha düşük olduğu, malondialdehit ve nitrik oksit gibi oksidatif stres parametrelerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ek olarak, depresif grupta BDNF ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak ($p<0.05$) daha düşük seviyede olduğu saptanmıştır (Abdel-Rasoul ve ark., 2023). Bu çalışmada, diyet müdahalesi ile birlikte dopamin ve serotonin seviyesinin artış gösterdiği saptansa da bu artış istatistiksel açıdan anlamlı ($p>0.05$) bulunamamıştır. Diyet müdahalesinin süresi, yemlere eklenen Krill ve MCT yağ asidi miktarı ve/veya hayvanların stres düzeyindeki farklılıklar gibi etkenler bu sonuçta rol oynayabilir.

5.6. Deney Gruplarına göre BDNF Protein Ekspresyonu

Çalışmada, deney gruplarına göre BDNF protein ekspresyonu değerlendirildiğinde en yüksek en yüksek BDNF ekspresyonu SD+MCT ve YYD+KY grubunda saptanmıştır fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 14 ve 16).

Literatür taramasında BDNF protein ekspresyonu ile depresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların birçoğunda besin takviyelerinin süreçteki etkinliğinin araştırıldığı gözlenmiştir. Kronik immobilizasyon stresi ile depresyon oluşturulan ratlarda arı poleninin antidepresif etkilerinin araştırıldığı yakın zamanlı bir çalışmada, hipokampal dokudaki nörolojik ve biyokimyasal değişiklikleri değerlendirmek amacıyla BDNF, interlökin 1 beta (IL-1 β) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) düzeyleri ve beyindeki malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH) seviyeleri değerlendirilmiştir. Davranış testi sonuçlarına göre, arı poleni anksiyete benzeri davranışları azaltmış ancak depresyon benzeri davranışları etkilememiştir. Ayrıca arı poleninin hipokampal

dokularda oksidatif stresi ve lipid peroksidasyonunu azaltırken nöroinflamasyonu baskıladığı ve hipokampüsteki BDNF seviyesini önemli ölçüde yükselttiği saptanmıştır (Saral ve ark., 2022). İntroperitoneal lipopolisakkarit enjeksiyonu ile depresyon oluşturulan ratlarda kuarsetinin anti-depresif etkilerinin incelendiği bir çalışmada, depresif gruptaki ratların prefrontal korteks ve hipokampuslerinde eksprese edilen BDNF ve p-TrkB düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak ($p<0.05$) daha düşük olduğu ve kuarsetinin TrkB aracılığı ile BDNF ekspresyonunu arttırarak depresif belirtileri azalttığı gözlemlenmiştir (Fang ve ark., 2020). Diyabetik depresif ratlarda berberin ve ginsenoid takviyesinin BDNF ve davranış testi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada, depresyon grubundaki ratların kontrol grubuna kıyasla kortizol ve adrenokortikotropik hormon seviyelerinin anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksek, BDNF ekspresyonunun anlamlı olarak ($p<0.05$) daha düşük olduğu saptanmıştır. Müdahale sonucunda suplementasyonun BDNF ekspresyonunu pozitif yönde, anlamlı ($p<0.05$) etkilediği saptanmıştır (Zhang ve ark., 2021). Zorlu yüzme testi ve kronik öngörülemez hafif stres ile depresyon oluşturulan ratlarda sarımsak yağının antidepresif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, kronik sarımsak yağı suplementasyonunun kan serotonin ve dopamin seviyelerini anlamlı derecede ($p<0.05$) yükselttiği, BDNF ve CREB ekspresyonunu arttırarak monoamin nörotransmitter modülasyonu ve BDNF ile ilişkili sinyal yolu üzerinden anti-depresif etki gösterdiği gözlenmiştir (Huang ve ark., 2019). Depresif ratlarda *Cinnamomum zeylanicum* ekstresinin BDNF ve reseptörü üzerine etkilerinin değerlendirilmesinin amaçlandığı bir çalışmada, suplementasyon yapılan ratların kontrol grubuna göre sükrözlü su içme eğilimlerinin daha fazla olduğu ve zorlu yüzme testinde immobilizasyon sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Bu duruma ek olarak, suplementasyon grubunun prefrontal korteksindeki BDNF protein ve TrkB gen ekspresyon seviyelerinde de anlamlı artış saptanmıştır (Aryanezhad ve ark., 2021). Kronik hafif stres ile depresyon oluşturulan ratlarda genisteinin anti-depresif etkilerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, genistein takviyesinin sükröz tercih oranını, lokomotor aktiviteyi ve monoamin düzeylerini anlamlı ($p<0.05$) ölçüde arttırdığı ve serum kortizol seviyelerini düşürdüğü ($p<0.05$) saptanmıştır. Bununla birlikte, genistein takviyesi alan grupta kontrol grubuna kıyasla BDNF mRNA ifadesinin önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir (Chang ve ark., 2021).

Diyet müdahalesindeki farklılıklar ile BDNF protein ekspresyonu ve depresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde;

Hiperkalorik diyet ile duygudurum bozuklukları ve BDNF arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, ratlar kontrol diyeti ve hiperkalorik diyet grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Davranış testlerinde hiperkalorik diyet alan gruptaki ratların zorlu yüzme testindeki immobilizasyon süresinin anlamlı olarak ($p<0.05$) daha fazla, artı labirent testine verdikleri yanıtın anlamlı olarak ($p<0.05$) daha az olduğu gözlenmiştir. Buna ek olarak, hiperkalorik diyet grubunun hipokampuslarındaki BDNF ekspresyonlarının anlamlı olarak ($p<0.05$) daha az olduğu saptanmıştır. Çalışma, hiperkalorik diyetin neden olduğu yağ dokusundaki artışın, hipokampal BDNF ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olduğunu, depresyon ve anksiyete benzeri davranışlarda artışa neden olduğunu göstermektedir (Malheiros ve ark., 2021). Tam tahıl ve rafine tahıl tüketiminin ratlarda davranış değişikliği ve BDNF, NT-3 düzeyi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tam tahıl tüketen gruptaki ratların kontrol gruba kıyasla davranış testlerinde (yükseltilmiş labirent ve zorlu yüzme testi) anlamlı yönde ($p<0.05$) istendik davranışlar gösterdiği ve hem hipokampus hem de prefrontal kortekslerindeki BDNF, NT-3, norepinefrin, dopamin ve serotonin düzeylerinin önemli ölçüde ($p<0.05$) daha yüksek olduğu saptanmıştır (Elesawy ve ark., 2021). Literatürde taranan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, besin takviyesi ve diyet müdahalelerinin BDNF ekspresyonu üzerine olumlu etkileri olduğu gözlenmektedir. Fakat çalışmamızda BDNF ekspresyonu bakımından diyet müdahalesi grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu farklılık diyet müdahalesinin süresi, yemlere eklenen Krill ve/veya MCT yağ asidi gibi değişkenlerin yanı sıra özellikle hayvanların stres düzeyi ve strese verdikleri yanıt farklılığı ile açıklanabilir. Duygudurum bozukluklarında insan prefrontal korteksindeki steroid biyosentetik yolaklardaki değişikliklerin detaylı bir şekilde anlatıldığı bir derlemede, duygudurum bozukluğu olan hastaların beyin, serebral spinal sıvı ve plazmalarında değişen steroid seviyeleri bildirilmiştir (Qi ve ark., 2018). Stres ve stres yanıtı olarak kortizol seviyesinde gerçekleşen yükseliş sonucunda BDNF ekspresyonu istenilen düzeyde gerçekleştirilememiş veya baskılanmış olabilir.

5.7. Deney Gruplarına göre mTOR Protein Ekspresyonu

Çalışmada, en yüksek mTOR protein ekspresyon seviyesi YYD+KY grubunda saptanmıştır fakat deney grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır ($p>0.05$) (Şekil 15 ve 17).

Literatürde mTOR ve depresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, süreci çoğunlukla nörojeniz üzerinden yorumlamıştır. Yüksek doz kortikosteron uygulanarak depresyon ve anksiyete geliştirilen ratlarda lavanta yağının nörojeniz üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; kronik, yüksek doz kortikosteron uygulamasının nörojenizi ve BDNF düzeyini anlamlı olarak ($p<0.05$) azalttığı, lavanta yağı suplemante edilen grupta ise yüksek kortikosteron koşulları altında dâhi olgunlaşmamış nöronların dendritik karmaşıklığının arttığı (nöroplastisite ve nörojeniz) ve BDNF düzeyinin anlamlı derecede ($p<0.05$) yükseldiği saptanmıştır (Sánchez-Vidaña ve ark., 2019). Kronik öngörülemez hafif stresle depresyon oluşturulan ratlarda taurinin hipokampusdaki nöral kök hücrelerde nörojeniz ve apoptoz üzerindeki düzenleyici etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, taurin suplemantasyonun BDNF ekspresyonu ve nöral kök hücrelerin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını anlamlı olarak ($p<0.05$) artırabileceği gösterilmiştir. Taurinin bu koruyucu etkisini BDNF/ERK/CREB sinyal yolunun up-regülasyonunu gerçekleştirerek sağladığı öne sürülmüştür. Buna ek olarak, taurinin antioksidatif yeteneğine bağlı olarak kronik öngörülemez hafif stres tarafından indüklenen anormal apoptozu da inhibe edebileceği sonucuna ulaşılmıştır (Wu ve ark., 2022). İkarinin anti-depresif etkilerini saptamaya yönelik gerçekleştirilen bir çalışmada, altı hafta süreyle belirli stresörler uygulanarak (kronik öngörülemez hafif stres modeli) depresyon oluşturulan ratlara, bu sürecin ardından yedi gün boyunca her gün subkutanöz 120 mg/kg ikarin uygulanmıştır. Sonuç olarak; ikarinin depresif semptomları, öğrenme ve hafıza işlev bozukluğunu, işlevsiz nörojenizi ve depresyonlu sıçanların dentat girusundaki nöronal kaybı hafiflettiği saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışmada, ikarinin bu etkisini PI3K-Akt ve interlökin-17 sinyalizasyon yolları aracılığı ile gerçekleştirdiği ifade edilmiştir (Zeng ve ark.,2022). Morina balığı karaciğer yağının anti-depresan etkilerinin araştırıldığı yakın zamanlı bir çalışmada, ratlara 15 gün boyunca stres uygulanmış ve depresyon gelişen ratlara morina balığı karaciğer yağı suplemante edilmiştir. Suplemantasyon uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla hipokampüsteki toplam antioksidan (TAO), süperoksit dismutaz (SOD)

seviyelerinin ve nöroenezin önemli ölçüde daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0.001$) (Shet ve ark.,2023). Kronik öngörülemeyen hafif stresle depresyon oluşturulan ratlarda tatlı kabağın etken maddesi *L. Cucurbita pepo*'nun anti-depresif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, suplementasyon alan grupta kontrol grubuna kıyasla zorunlu yüzme testindeki immobilizasyon süresinin, kortikosteron, TNF- α , IL-6 ve malondialdehit düzeyinin anlamlı ölçüde azaldığı; kontrol grubunda ise SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz seviyesinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Bu sürece ek olarak, suplementasyonun hipokampusün dentat girusunda gözlenen dejeneratif ve atrofik değişiklikleri belirgin şekilde hafiflettiği ve nöroenez süreci ile pozitif ilişkili glial fibriler asidik proteinin (GFAP) immünoekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır (Ayuob ve ark., 2021).

Genel olarak incelenen çalışmalarda çeşitli suplementasyonların nöroenez üzerine olumlu etkileri göze çarpmaktadır. Çalışmamızda, deney grupları arasında mTOR ekspresyonu açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır. Bu durum, deney hayvanlarının stres seviyesindeki farklılık ile açıklanabilir. Strese yanıt olarak salınan glukokortikoidler birçok faydalı homeostatik fonksiyona hizmet etmektedir, glukokortikoid düzensizliği ise bilişsel bozukluklar ve depresif hastalıklarla yakından ilişkilidir. Stres ve glukokortikoidler, hipokampüste (stres hormonu reseptörü açısından yoğun) nöroenez güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Azalmış nöroenez ise anksiyete ve depresyon patogenezinde rol oynamaktadır (Snyder ve ark.,2011). Özetle; stres, tıpkı insanlarda olduğu gibi kemirgenlerde de biyokimyasal yanıt ve davranışsal parametrelerde farklılıklara neden olmaktadır (Joëls ve ark., 2018). Depresyon ve diyet müdahalesinin süresi, yemlere eklenen Krill ve/veya MCT yağ asidi gibi değişkenler de sonuçlar arasındaki farklılıkta rol oynayabilir.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı, depresyon ve strese verilen yanıtlardaki farklılığın çalışma bulgularının yorumlanmasını zorlaştırmasıdır. Gelecek çalışmalar, stres ve inflamasyona verilen yanıtın daha objektif yorumlanabilmesi için inflamasyon belirteçlerine ilişkin daha fazla kan bulgusu (tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) gibi) eklenerek ve/veya endoplazmik retikulum stresi gibi stres hattına ilişkin hücre düzeyinde araştırmalar gerçekleştirilerek güçlendirilebilir.

Çalışmada MCT kaynağı olarak doğrudan MCT yağı kullanılabilirdi. Ancak çalışmanın yapıldığı bölgede MCT yağına erişimin zor ve maliyetli olması sebebiyle alternatif MCT yağ asidi kaynaklarına yönelindi ve Hindistan cevizi yağının içerik bilgileri doğrultusunda planlanan yem %5 MCT içerecek şekilde diyet müdahalesi oluşturuldu. Bu durum, çalışmanın sınırlılıkları arasında değerlendirilebilir.

Çalışmanın güçlü yönleri ise şu şekilde ifade edilebilir:

Avrupa Birliği tarafından "yeni bir gıda" olarak etiketlenen Krill yağının popülaritesi her geçen gün artmaktadır. Literatürdeki mevcut bilgiler Krill yağının ruh sağlığını, glikoz toleransını, antiaterosklerotik aktivite aracılığı ile kardiyovasküler sağlığı, anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğunu ve menstrüel sağlığı olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Ancak bildirilen tüm olası olumlu etkilere rağmen alandaki uzman kuruluşların (Food and Drug Administration (FDA) - European Food Safety Authority (EFSA)) çalışma eksikliği nedeniyle Krill yağının insanlarda hastalıkların tedavisinde kullanımı konusunda endişesi devam etmektedir. İnsanlara uygulanacak tedavi protokollerinin belirlenmesi için deney hayvanları üzerinde çalışmalar yapılması zorunludur (Adıgüzel ve Tel., 2015). Planlanan çalışma, Krill yağının depresyon gibi nörolojik hastalıklarda önleyici ve tedavi edici kullanımını sorgulayarak ve bu süreçlerde Krill yağını kullanarak literatüre katkı sağlamayı hedeflemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiş olsa da Krill yağı alan grupta elde edilen düşük CRP ve kortizol seviyeleri inflamasyon açısından olumlu bir gösterge olarak kabul edilebilir.

MCT yağ asitleri genel olarak termojenezi artırma ve ağırlık kazanımını azaltma/ağırlık kaybettirme üzerindeki etkileriyle bilinmektedir. Bu özelliklerine ek olarak, bu çalışmada depresyon-obezite ekseninde davranışlar üzerindeki olumlu etkileri somut olarak gözlemlenmiştir. Depresyon gibi nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır; bu doğrultuda ilgili hastalıkların tedavisine yönelik tıbbi besinlerin ön plana çıkarılması gerekmektedir. Bu çalışmanın sonuçları ile MCT'ler nörodejeneratif hastalıklar, davranış ve obezite üzerindeki etkileri açısından değerlendirilebilir.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma depresyon, obezite, farklı diyet müdahaleleri, bazı inflamatuvar belirteçler ve davranışsal parametreler arasındaki ilişkiyi kapsamlı bir şekilde değerlendiren ilk rapordur.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Araştırmanın sonuçları aşağıda sıralanmıştır.

- Çalışma; 60 adet, erkek, Sprague-Dawley cinsi rat üzerinde yürütülmüştür. Verilerin tamamı; başlangıç, diyet müdahalesi sonu, depresyon müdahalesi sonu ve diyet müdahalesi grupları (SD, SD+KY, SD+MCT, YYD, YYD+KY, YYD+MCT) olmak üzere iki başlık altında incelenmiştir.
- Ratların vücut ağırlığına ilişkin bulgular değerlendirildiğinde; vücut ağırlığı artış oranı yüksekten düşüğe doğru sırası ile SD+KY>YYD+KY>YYD+MCT>YYD>SD+MCT>SD şeklindedir ($p<0.05$).
- Davranış testlerine ilişkin bulgular değerlendirildiğinde; sürece göre açık alan testi verilerinde merkezde geçirilen süre diyet müdahalesi sonucunda anlamlı olarak artarken ($p<0.05$), periferde geçirilen süre diyet müdahalesi sonucunda anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$). Dört ekstremita ile geçilen çizgi sayısı, etrafi koklama-keşfetme (şahlanma) davranışı, temizlenme (tımarlanma) davranışı ve defekasyon sayısı bakımından süreçler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).
- Davranış testlerine ilişkin bulgular değerlendirildiğinde; sürece göre zorlu yüzme testi verilerinde diyet müdahalesi sonucunda hareketsiz kalınan süre anlamlı olarak azalırken ($p<0.05$), depresyon müdahalesi sonucunda bu sürenin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır ($p<0.05$).
- Davranış testlerine ilişkin bulgular değerlendirildiğinde; sürece göre sükröz tercih testi verilerinde depresyon müdahalesi sonucunda sükrözlü su tüketim miktarının anlamlı olarak arttığı ($p<0.05$), diyet müdahalesi sonucunda sükrözlü su tüketim miktarının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0.05$). En yüksek normal su tüketim miktarına depresyon müdahalesi sonucunda ($p<0.05$), en

düşük normal su tüketim miktarına diyet müdahalesi sonucunda rastlanılmıştır ($p<0.04$).

- Deney gruplarına göre açık alan testi davranış değerleri incelendiğinde, testte yer alan altı parametrenin yalnızca ikisinde (merkezde geçirilen süre, periferde geçirilen süre) anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Merkezde geçirilen süre yüksekten düşüğe doğru sırası ile $SD+MCT>SD>SD+KY>YYD+KY>YYD$; periferde geçirilen süre düşükten yükseğe doğru sırası ile $SD+MCT<SD<SD+KY<YYD<YYD+KY<YYD+MCT$ şeklindedir.
- Deney gruplarına göre zorlu yüzme testi davranış değerleri incelendiğinde, immobilizasyon süresi bakımından üç grupta anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Hareketsiz kalınan süre düşükten yükseğe doğru sırası ile $SD+MCT<SD<SD+KY$ şeklindedir.
- Deney gruplarına göre sükröz tercih testi verileri incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılığa rastlanılmamıştır ($p>0.05$).
- Deney gruplarına göre ratların bazı biyokimyasal bulguları değerlendirildiğinde CRP ve kortizol düzeyi bakımından deney grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Çalışmada ratların insülin değerleri de incelenmiştir ancak insülin değeri tüm ratlarda ölçülemeyecek kadar düşük ($<0,400 \mu IU/mL$) bulunduğu için değerlendirilememiştir.
- Deney gruplarına göre ratların dopamin ve serotonin enzim seviyesi değerlendirildiğinde, diyet müdahalesi ile birlikte enzim seviyelerinde artış gözlenirse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$).
- En yüksek BDNF ekspresyon düzeyi $SD+MCT$ ve $YYD+KY$ grubunda saptanmıştır fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır ($p>0.05$).
- En yüksek mTOR protein ekspresyon seviyesi $YYD+KY$ grubunda saptanmıştır fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$).
- Davranış testleri, ağırlık kazanım oranı ve BDNF protein ekspresyon seviyesi sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; diyet müdahalesinin depresif belirtileri azaltmadaki etkilerinin en fazla $SD+MCT$ grubunda gözlemlendiği söylenebilir.

Depresyon ve strese verilen yanıtta farklılık, çalışma bulgularının yorumlanmasını oldukça zorlaştırmıştır. Gelecek çalışmalar, stres ve inflamasyona verilen yanıtın daha

objektif yorumlanabilmesi için inflamasyon belirteçlerine ilişkin daha fazla kan bulgusu (tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) gibi) eklenerek ve/veya endoplazmik retikulum stresi gibi stres hattına ilişkin hücre düzeyinde araştırmalar gerçekleştirilerek güçlendirilebilir.

Temin edilebilen bölgelerde çalışmalarda doğrudan MCT yağ asidi kullanılabilir. Bu çalışmada MCT yağı doğrudan temin edilemediği için yemlere eklenen MCT, hindistan cevizi yağının içeriği ve konsantrasyonundan hesaplanmıştır. Doğrudan MCT yağının kullanılması daha etkili sonuçlar sağlayabilir.

Diyet müdahalesinde kullanılan yağ asidi oranı (%5) ve diyet süresi (60 gün), Krill yağından beklenen etkinin gözlenememesindeki faktörler olabilir. Gelecekteki çalışmalarda, farklı konsantrasyonda diyet müdahaleleri ve farklı müdahale süreleri test edilebilir.

Yağların depresyon, inflamasyon ve obezitedeki rollerini daha iyi anlamak ve yağları medikal tedavi süreçlerine dahil etmek için alanda gerçekleştirilecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- Abd El-Fattah AA, Fahim AT, Sadik NAH, Ali BM. Resveratrol and dimethyl fumarate ameliorate depression-like behaviour in a rat model of chronic unpredictable mild stress. *Brain Res*, 2018; 1701: 227-236.
- Abdel-Rasoul AA, Saleh NA, Hosny EN, El-Gizawy MM, Ibrahim EA. Cardamom oil ameliorates behavioral and neuropathological disorders in a rat model of depression induced by reserpine. *J Ethnopharmacol*, 2023: 308; 116254.
- Adıgüzel Tel K, Işgın K, Pekcan G. Krill oil supplementation and new scientific evidences. *Bes Diy Derg*, 2015;43(3): 258-263.
- Agabio R, Trogu E, Pani PP. Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018; 4(4); CD008581.
- Ali AH, Zou X, Abed SM, Korma SA, Jin Q, Wang X. Natural phospholipids: Occurrence, biosynthesis, separation, identification, and beneficial health aspects. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019; 59(2); 253-275.
- Amate L, Gil A, Ramírez M. Feeding infant piglets formula with long-chain polyunsaturated fatty acids as triacylglycerols or phospholipids influences the distribution of these fatty acids in plasma lipoprotein fractions. *J Nutr*, 2001; 131(4): 1250-1255.
- Anacker C, Cattaneo A, Luoni A, Musaelyan K, Zunszain PA, Milanese E, Rybka J, Berry A, Cirulli F, Thuret S, Price J, Riva MA, Gennarelli M, Pariante CM. Glucocorticoid related molecular signaling pathways regulating hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 2013; 38; 872–883.
- Andraka JM, Sharma N, Marchalant Y. Can Krill oil be of use for counteracting neuroinflammatory processes induced by high fat diet and aging? *Neurosci Res*, 2020;157;1-14.

- Antoniuk S, Bijata M, Ponimaskin E, Wlodarczyk J. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019; 99; 101-116.
- Appleton KM, Rogers PJ, Ness AR. Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood. *Am J Clin Nutr*, 2010; 91(3); 757-770.
- Appleton KM, Sallis HM, Perry R, Ness AR, Churchill R. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: 2015(11); CD004692.
- Arulselvan P, Fard MT, Tan WS, Gothai S, Fakurazi S, Norhaizan ME, Kumar SS. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*, 2016: 2016; 5276130.
- Aryanezhad M, Abdi M, Amini S, Hassanzadeh K, Valadbeigi E, Rahimi K, Izadpanah E, Moloudi MR. *Cinnamomum zeylanicum* extract has antidepressant-like effects by increasing brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its receptor in prefrontal cortex of rats. *Avicenna J Phytomed*, 2021; 11(3); 302-313.
- Assunção ML, Ferreira HS, dos Santos AF, Cabral CR Jr, Florêncio TM. Effects of dietary coconut oil on the biochemical and anthropometric profiles of women presenting abdominal obesity. *Lipids*, 2009; 44(7); 593-601.
- Ayuob N, Shaker SA, Hawuit E, Al-Abbas NS, Shaer NA, Al Jaouni S, Mahdi MR. *L. Cucurbita pepo* alleviates chronic unpredictable mild stress via modulation of apoptosis, neurogenesis, and gliosis in rat hippocampus. *Oxid Med Cell Longev*, 2021: 2021; 6662649.
- Banni S, Carta G, Murru E, Cordeddu L, Giordano E, Sirigu AR, Berge K, Vik H, Maki KC, Di Marzo V, Griinari M. Krill oil significantly decreases 2-arachidonoylglycerol plasma levels in obese subjects. *Nutr Metab (Lond)*, 2011; 8(1); 7.
- Bastard J-P, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Fève B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*, 2006; 17(1); 4-12.
- Becker M, Pinhasov A, Ornoy A. Animal models of depression: What can they teach us about the human disease? *Diagnostics (Basel)*, 2021; 11(1); 123.

- Bengtson Nash SM, Schlabach M, Nichols PD. A nutritional-toxicological assessment of Antarctic Krill oil versus fish oil dietary supplements. *Nutrients*, 2014; 6(9); 3382-402
- Bioresources NTa. Neptune Krill Oil (100% Pure NKO(R)) Material Specification Sheet. Laval, Canada 2011a.
- Birk RZ, Brannon PM. Regulation of pancreatic lipase by dietary medium chain triglycerides in the weanling rat. *Pediatr Res*, 2004; 55(6); 921-926.
- Bjorntorp P, Rosmond R. Obesity and cortisol. *Nutrition*, 2000; 16; 924–936.
- Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 2012; 17(12); 1272-1282.
- Bunea R, El Farrah K, Deutsch L. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the clinical course of hyperlipidemia. *Altern Med Rev*, 2004; 9(4); 420–428.
- Burstein O, Doron R. The unpredictable chronic mild stress protocol for inducing anhedonia in mice. *J Vis Exp*, 2018; (140); 58184.
- Cai YZ, Mei Sun, Jie Xing, Luo Q, Corke H. Structure-radical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants. *Life Sci*, 2006; 78(25); 2872-2888.
- Campos AC, Fogaça MV, Aguiar DC, Guimarães FS. Animal models of anxiety disorders and stress. *Braz J Psychiatry*, 2013; 35(2); 101-111.
- Carlezon WA Jr, Mague SD, Parow AM, Stoll AL, Cohen BM, Renshaw PF. Antidepressant-like effects of uridine and omega-3 fatty acids are potentiated by combined treatment in rats. *Biol Psychiatry*, 2005; 57(4); 343-350.
- Casey DA. Depression in older adults: A treatable medical condition. *Prim Care*, 2017; 44(3); 499-510.
- Chang M, Zhang L, Dai H, Sun L. Genistein acts as antidepressant agent against chronic mild stress-induced depression model of rats through augmentation of brain-derived neurotrophic factor. *Brain Behav*, 2021; 11(8); e2300.
- Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci*, 2003; 4(4); 299-309.

- Chen YP, Wang C, Xu JP. Chronic unpredictable mild stress induced depression-like behaviours and glutamate-glutamine cycling dysfunctions in both blood and brain of mice. *Pharm Biol*, 2019; 57(1); 280-286.
- Chi X, Xue X, Pan J, Wu J, Shi H, Wang Y, Lu Y, Zhang Z, Ma K. Mechanism of lily bulb and Rehmannia decoction in the treatment of lipopolysaccharide-induced depression-like rats based on metabolomics study and network pharmacology. *Pharm Biol*, 2022; 60(1): 1850-1864.
- Chikahisa S, Sano A, Kitaoka K, Miyamoto K, Sei H. Anxiolytic effect of music depends on ovarian steroid in female mice. *Behav Brain Res*, 2007; 179(1); 50-59.
- Cholewinski T, Pereira D, Moerland M, Jacobs GE. MTORC1 signaling as a biomarker in major depressive disorder and its pharmacological modulation by novel rapid-acting antidepressants. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2021; 11: 20451253211036814.
- Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med*, 2007; 357(4); 370–379.
- Cicero AF, Rosticci M, Morbini M, Cagnati M, Grandi E, Parini A, Borghi C. Lipid-lowering and anti-inflammatory effects of omega 3 ethyl esters and Krill oil: a randomized, cross-over, clinical trial. *Arch Med Sci*, 2016; 12(3); 507-512.
- Copeland WE, Shanahan L, Worthman C, Angold A, Costello EJ. Cumulative depression episodes predict later C-reactive protein levels: a pro-spective analysis. *Biol Psychiatry*, 2012; 71; 15–21.
- Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol*, 2005; 19(1); 59-65.
- Cunningham E. Are Krill oil supplements a better source of n-3 fatty acids than fish oil supplements? *J Acad Nutr Diet*, 2012; 112(2); 344.
- D McCorvy J, L Roth B. Structure and function of serotonin G protein coupled receptors. *Pharmacol Ther*, 2015; 150: 129–142.
- Davis L, Uezato A, Newell JM, Fraizer E. Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 2008; 21(1); 14-18.
- DebMandal M, Mandal S. Coconut (*Cocos nucifera* L.: Arecaceae): in health promotion and disease prevention. *Asian Pac J Trop Med*, 2011; 4(3); 241-247.

- Deen A, Visvanathan R, Wickramarachchi D, Marikkar N, Nammi S, Jayawardana BC, Liyanage R. Chemical composition and health benefits of coconut oil: an overview. *J Sci Food Agric*, 2021; 101(6); 2182-2193.
- Deutsch L. Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *J Am Coll Nutr*, 2007; 26(1); 39–48.
- Deverts DJ, Cohen S, DiLillo VG, Lewis CE, Kiefe C, Whooley M, Matthews KA. Depressive symptoms, race, and circulating C-reactive protein: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Psychosom Med*, 2010; 72; 734–741.
- Dou M, Gong A, Liang H, Wang Q, Wu Y, Ma A, Han L. Improvement of symptoms in a rat model of depression through combined zinc and folic acid administration via up-regulation of the Trk B and NMDA. *Neurosci Lett*, 2018; 683; 196-201.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim HK, Lanctot KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 2010; 67; 446–457.
- Du Z, Lovly CM. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Mol Cancer*, 2018; 17(1): 58.
- Duivis HE, de Jonge P, Penninx BW, Na BY, Cohen BE, Wholey BA. Depressive symptoms, health behaviors, and subsequent inflammation in patients with coronary heart disease: prospective findings from the heart and soul study. *Am J Psychiatry*, 2011; 168; 913–920.
- Dulloo AG, Fathi M, Mensi N, Girardier L. Twenty-four-hour energy expenditure and urinary catecholamines of humans consuming low-to-moderate amounts of medium-chain triglycerides: a dose-response study in a human respiratory chamber. *Eur J Clin Nutr*, 1996; 50(3); 152-158.
- Dyall SC. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. *Front Aging Neurosci*, 2015; 7; 52.
- Egeland M, Zunszain PA, Pariante CM. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nat Rev Neurosci*, 2015; 16(4): 189.
- Elesawy BH, Alsanie WF, Algahtany MA, Al-Ashkhari JM, Alyarobi AK, Sakr HF. Whole and refined grains change behavior and reduce brain derived

- neurotrophic factor and neurotrophin-3 in rats. *J Food Biochem*, 2021; 18; e13867.
- Eltokhi A, Kurpiers B, Pitzer C. Baseline depression-like behaviors in wild-type adolescent mice are strain and age but not sex dependent. *Front Behav Neurosci*, 2021; 15; 759574.
- Fang K, Li HR, Chen XX, Gao XR, Huang LL, Du AQ, Jiang C, Li H, Ge JF. Quercetin alleviates LPS-induced depression-like behavior in rats *via* regulating BDNF-related imbalance of copine 6 and trem1/2 in the hippocampus and PFC. *Front Pharmacol*, 2020; 10; 1544.
- Gamoh S, Hashimoto M, Yanagimoto K, Katakura M. Krill-derived phospholipids rich in n-3 fatty acid improve spatial memory in adult rats. *J Agric Sci*, 2011; 3; 3–12.
- Gamoh S, Hashimoto M, Hossain S, Masumura S. Chronic administration of docosahexaenoic acid improves the performance of radial arm maze task in aged rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001; 28(4); 266-270.
- Gamoh S, Hashimoto M, Sugioka K, Shahdat Hossain M, Hata N, Misawa Y, Masumura S. Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory-related learning ability in young rats. *Neuroscience*, 1999; 93(1); 237-241.
- Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep*, 2005; 28(10); 1289–1296.
- Ganji V, Kies CV. Psyllium husk fiber supplementation to the diets rich in soybean or coconut oil: hypocholesterolemic effect in healthy humans. *Int J Food Sci Nutr*, 1996; 47(2); 103-110.
- Gao AX, Xia TC, Mak MS, Zhu KY, Dong TT, Tsim KW. A Herbal mixture of sesame semen nigrum and longan arillus induces neurite outgrowth in cultured neurons and shows anti-depression in chronic mild stress-induced rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022; 2022: 8809546.
- Geng C, Skaikh AS, Han W, Chen D, Guo J, Jiang P. Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2019; 28(4); 689-694.

- Geng S, Zhu W, Xie C, Li X, Wu J, Liang Z, Xie W, Zhu J, Huang C, Zhu M, Wu R, Zhong C. Medium-chain triglyceride ameliorates insulin resistance and inflammation in high fat diet-induced obese mice. *Eur J Nutr*, 2016;55(3);931-940.
- Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: A guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab*, 2012; 10(2); 486–489.
- Glatt CE, Lee FS. Common polymorphisms in the age of research domain criteria (RDoC): Integration and translation. *Biol Psychiatry*, 2016; 79(1): 25-31.
- Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, Drago F, Caraci F. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*, 2014 ;9(5); e96905.
- Guedes AC, Amaro HM, Malcata FX. Microalgae as sources of carotenoids. *Mar Drugs*, 2011; 9(4); 625–644.
- Gumuslu E, Mutlu O, Kokturk S, Ulak G, Eraldemir FC, Tatar OC, Yasar AB, Tanyeri P, Akar F, Erden F. Effects of asenapine and paliperidone on depression, anxiety and analgesy in mice: Alterations in brain neurotrophic factors, neurogenesis, and blood enzyme levels. *Chin J Physiol*, 2018; 61(5): 280-292.
- Hall ED, Andrus PK, Yonkers PA. Brain hydroxyl radical generation in acute experimental head injury. *J Neurochem*, 1993; 60(2); 588-594.
- Hammen C. Risk factors for depression: An autobiographical review. *Annu Rev Clin Psychol*, 2018; 14; 1-28.
- Hashim SA, Tantibhedyangkul P. Medium chain triglyceride in early life: effects on growth of adipose tissue. *Lipids*, 1987; 22(6); 429-434.
- Helvacı Çelik F, Hocaoglu Ç. “Major depresif bozukluk” tanımı, etiyolojisi ve epidemiyolojisi: Bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 2016; 6(1): 51-66.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 2009; 71; 171–1864.
- Huang YJ , Lu KH , Lin YE , Panyod S , Wu HY , Chang WT , Sheen LY . Garlic essential oil mediates acute and chronic mild stress-induced depression in rats via modulation of monoaminergic neurotransmission and brain-derived neurotrophic factor levels. *Food Funct*, 2019; 10(12); 8094-8105.

- Huber GM, Vasantha Rupasinghe HP, Shahidi F. Inhibition of oxidation of omega-3 polyunsaturated fatty acids and fish oil by quercetin glycosides. *Food Chemistry*, 2009; 117(2); 290–295.
- Hussein G, Sankawa U, Goto H, Matsumoto K, Watanabe H. Astaxanthin, a carotenoid with potential in human health and nutrition. *J Nat Prod*, 2006; 69(3); 443–449.
- IBM Statistics SPSS 24.0 for Windows
- Illam SP, Narayanankutty A, Raghavamenon AC. Polyphenols of virgin coconut oil prevent pro-oxidant mediated cell death. *Toxicol Mech Methods*, 2017; 27(6); 442-450.
- İnci Çamçı M. Farelerde Oluşturulan İmmobilizasyon Stres Modelinde Melatonin-Fluoksetin Kombinasyonunun Etkilerinin Araştırılması., Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır 2016; s.:30-34.
- Jin W. Regulation of BDNF-TrkB signaling and potential therapeutic strategies for Parkinson's disease. *J Clin Med*, 2020; 9: 257.
- Jin Z, Ling J, Yu J, He M, Ni P, Zhang F, Wang Y. Serotonin 2A receptor function and depression-like behavior in rats model of hypothyroidism. *Exp Brain Res*, 2021; 239(8): 2435-2444.
- Joëls M, Karst H, Sarabdjitsingh RA. The stressed brain of humans and rodents. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018;223(2);e13066.
- Ju IG, Hong SM, Yun SW, Huh E, Kim DH, Kim SY, Oh MS. CCL01, a novel formulation composed of *Cuscuta* seeds and *Lactobacillus paracasei* NK112, enhances memory function *via* nerve growth factor-mediated neurogenesis. *Food Funct*, 2021; 12(21): 10690-10699.
- Kalueff AV, Tuohimaa P. Experimental modeling of anxiety and depression. *Acta Neurobiol Exp*, 2004; 64; 439-448.
- Kang HJ, Voleti B, Hajszan T, Rajkowska G, Stockmeier CA, Licznarski P, Lepack A, Majik MS, Jeong LS, Banasr M, Son H, Duman RS. Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nat Med*, 2012; 18(9): 1413-1417.
- Kaymak E. Hipoksi ile Oluşturulan Deneysel Pulmoner Arter Hipertansiyonunda Pulmoner Arter Düz Kas Hücrelerindeki Kalsiyum Homeostazisi Üzerine

- Chloroquine'in Etkisi., Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, 2019; s.: 34-36.
- Khadrawy YA, Hosny EN, Magdy M, Mohammed HS. Antidepressant effects of curcumin-coated iron oxide nanoparticles in a rat model of depression. *Eur J Pharmacol*, 2021; 908: 174384.
- Kırdağ M, Sel T, Altıntaş A. Hücre sinyal proteinleri ve biyo-haberleşme. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2019; 2(2): 48-55.
- Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: Depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry*, 2015; 172; 1075–1091.
- Kielb S, Koo HP, Bloom DA, Faerber GJ. Nephrolithiasis associated with the ketogenic diet. *J Urol*, 2000; 164(2); 464-466.
- Kim JH, Seo HJ, Pang QQ, Kwon YR, Kim JH, Cho EJ. Protective effects of Krill oil on high fat diet-induced cognitive impairment by regulation of oxidative stress. *Free Radic Res*, 2021;55(7);799-809.
- Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol*, 2019 Jan; 39(1): 31-59.
- Koçak B, Öney B. Obezitenin inflamasyon ile ilişkisi. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 2021; 3(3); 174 -177.
- Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior. *Methods Mol Biol*, 2019; 1916; 99-103.
- Krill oil. Monograph. *Altern Med Rev*, 2010; 15(1); 84-86.
- Kwantes JM, Grundmann O. A brief review of Krill oil history, research, and the commercial market. *J Diet Suppl*, 2015; 12(1); 23-35.
- Lang UE, Beglinger C, Scheweinfurth N, Walter M, Borgwardt S. Nutritional aspects of depression. *Cell Physiol Biochem*, 2015; 37(3); 1029-1043.
- Lee B, Choi GM, Sur B. Silibinin prevents depression-like behaviors in a single prolonged stress rat model: the possible role of serotonin. *BMC Complement Med Ther*, 2020; 20(1); 70.
- Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry*, 2005; 20; 302–306.

- Li H, Wang P, Huang L, Li P, Zhang D. Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model. *Neurogastroenterol Motil*, 2019; 31(10): e13677.
- Li J, Wu H, Liu Y, Liu Y. High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR. *Exp Anim* 2020; 69(3): 326-335.
- Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*, 2010; 329(5994): 959-964.
- Li N, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol Psychiatry*, 2011; 69(8): 754-61.
- Liau KM, Lee YY, Chen CK, Rasool AH. An open-label pilot study to assess the efficacy and safety of virgin coconut oil in reducing visceral adiposity. *ISRN Pharmacol*, 2011; 2011; 949686.
- Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: Focus on neuroinflammation. *Mol Neurobiol*, 2019; 56(5): 3295-3312.
- Lin PY, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry*, 2010; 68(2): 140-147.
- Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*, 2012; 139; 230–239.
- López-López AL, Jaime HB, Escobar Villanueva MDC, Padilla MB, Palacios GV, Aguilar FJA. Chronic unpredictable mild stress generates oxidative stress and systemic inflammation in rats. *Physiol Behav*, 2016; 161; 15-23.
- Maki KC, Reeves MS, Farmer M, Griinari M, Berge K, Vik H, Hubacher R, Rains TM. Krill oil supplementation increases plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in overweight and obese men and women. *Nutr Res*, 2009; 29(9); 609-615.

- Maldonado-Bouchard S, Peters K, Woller SA, Madahian B, Faghihi U, Patel S, Bake S, Hook MA. Inflammation is increased with anxiety- and depression-like signs in a rat model of spinal cord injury. *Brain Behav Immun*, 2016; 51; 176-195.
- Malheiros RT, Delgado HO, Felber DT, Kraus SI, Dos Santos ARS, Manfredini V, da Silva MD. Mood disorders are associated with the reduction of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus in rats submitted to the hipercaloric diet. *Metab Brain Dis*, 2021 ; 36(1): 145-151.
- Malheiros RT, Delgado HO, Felber DT, Kraus SI, Dos Santos ARS, Manfredini V, da Silva MD. Mood disorders are associated with the reduction of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus in rats submitted to the hipercaloric diet. *Metab Brain Dis*, 2021: 36(1); 145-151.
- Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*, 2018: 392(10161); 2299-2312.
- Marina AM, Man YB, Nazimah SA, Amin I. Antioxidant capacity and phenolic acids of virgin coconut oil. *Int J Food Sci Nutr*, 2009: 60(2); 114-123.
- Marten B, Pfeuffer M, Schrezenmeir J, Medium-chain triglycerides. *Int Dairy J*, 2006: 16(11); 1374–1382.
- Massrieh W. Health benefits of omega-3 fatty acids from Neptune Krill oil. *Lipid Tech*, 2008: 20; 108–111.
- Mastronuzzi T, Grattagliano I. Nutrition as a Health Determinant in elderly patients. *Curr Med Chem*, 2019: 26(19); 3652-3661.
- Mathews SA, Oliver WT, Phillips OT, Odle J, Diersen-Schade DA, Harrell RJ. Comparison of triglycerides and phospholipids as supplemental sources of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids in piglets. *J Nutr*, 2002: 132(10); 3081-3089.
- Matsuda H, Wang T, Managi H, Yoshikawa M. Structural requirements of flavonoids for inhibition of protein glycation and radical scavenging activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2003: 11(24); 5317–5323.
- Matthews KA, Schott LL, Bromberger JT, Cyranowski JM, Everson-Rose SA, Sowers M. Are there bidirectional associations between depressive symptoms and C-reactive protein in midlife women? *Brain Behav Immun*, 2010: 24; 96–101.
- McHugh RK, Weiss RD. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Res*, 2019: 40(1); arcr.v40.1.01.

- McNamara RK, Hahn CG, Jandacek R, Rider T, Tso P, Stanford KE, Richtand NM. Selective deficits in the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2007 : 62(1); 17-24.
- McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Dwivedi Y, Pandey GN. Selective deficits in erythrocyte docosahexaenoic acid composition in adult patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2010; 126(1-2); 303-311.
- Miki W. Biological functions and activities of animal carotenoids. *Pure and Applied Chemistry*, 1991; 63(1); 141–146.
- Milaneschi Y, Simmons WK, Rossum EFC, Penninx BWJH. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Molecular Psychiatry*, 2019; 24; 18–33.
- Mondal AC, Fatima M. Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment. *Int J Neurosci*, 2019; 129(3); 283-296.
- Mumme K, Stonehouse W. Effects of medium-chain triglycerides on weight loss and body composition: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet*, 2015; 115(25); 249-263.
- Nater UM, Abbruzzese E, Krebs M, Ehlert U. Sex differences in emotional and psychophysiological responses to musical stimuli. *Int J Psychophysiol*, 2006; 62(2); 300-308.
- Nemets H, Nemets B, Apter A, Bracha Z, Belmaker RH. Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. *Am J Psychiatry*, 2006 : 163(6); 1098-1100.
- Nemets VV, Deal AL, Sobolev VE, Grinevich VP, Gainetdinov RR, Budygin EA. Short-term consequences of single social defeat on accumbal dopamine and behaviors in rats. *Biomolecules*, 2022; 13(1): 35.
- Ng ACT, Delgado V, Borlaug BA, Bax JJ. Diabesity: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. *Nat Rev Cardiol*, 2021; 18(4); 291-304.

- Nicol S, Foster J, Kawaguchi S. The fishery for Antarctic Krill—recent developments. *Fish and Fisheries*, 2012; 13(1); 30 – 40.
- Nieuwenhuizen AG, Rutters F. The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in the regulation of energy balance. *Physiol Behav*, 2008; 94; 169–177.
- Omar MH, Mullen W, Crozier A. Identification of proanthocyanidin dimers and trimers, flavone C-glycosides, and antioxidants in *Ficus deltoidea*, a Malaysian herbal tea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011; 59(4); 1363–1369.
- Ota KT, Liu RJ, Voleti B, Maldonado-Aviles JG, Duric V, Iwata M, Dutheil S, Duman C, Boikess S, Lewis DA, Stockmeier CA, DiLeone RJ, Rex C, Aghajanian GK, Duman RS. REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior. *Nat Med*, 2014; 20(5): 531-535.
- Özbayer C, Yağcı E, Kurt H. Obezite, Tip 2 diyabet ve insülin direnci arasındaki bağlantı: İnflamasyon. *Tıp Fakültesi Klinikleri*, 2018; 1(2); 27-36.
- Patterson ZR, Abizaid A. Stress induced obesity: lessons from rodent models of stress. *Front Neurosci*, 2013; 7; 130.
- Piche ME, Tchernof A, Despres JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res*, 2020; 126(11); 1477-1500.
- Pottala JV, Talley JA, Churchill SW, Lynch DA, von Schacky C, Harris WS. Red blood cell fatty acids are associated with depression in a case-control study of adolescents. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2012; 86(4-5); 161-165.
- Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology*, 2003; 463(1-3); 3-33.
- Qi CC, Ding YQ, Zhou JN. Biological factors influencing the mice forced swim test. *J Neurol Neuromedicine*, 2016; 1(4); 21-24.
- Qi XR, Luchetti S, Verwer RWH, Sluiter AA, Mason MRJ, Zhou JN, Swaab DF. Alterations in the steroid biosynthetic pathways in the human prefrontal cortex in mood disorders: A post-mortem study. *Brain Pathol*, 2018; 28(4); 536-547.
- Quakinin SS, Barreira DB, Gois CJ. Depression and Obesity: Integrating the role of stress, neuroendocrine dysfunction and inflammatory pathways. *Front Endocrinol*, 2018; 9; 431.

- Reis R, Sipahi H. İnflamasyon ve depresyon. Hacettepe University J of the Faculty of Pharma, 2017; 37(1); 52-62.
- Robertson B, Burri L, Berge K. Genotoxicity test and subchronic toxicity study with Superba™ Krill oil in rats. Toxicol Rep, 2014; 1; 764-776.
- Rocco ML, Soligo M, Manni L, Aloe L. Nerve growth factor: Early studies and recent clinical trials. Curr Neuropharmacol, 2018; 16(10): 1455-1465.
- Salles FH, Soares PS, Wiener CD, Mondin TC, da Silva PM, Jansen K, de Mattos Souza LD, da Silva RA, Oses JP. Mental disorders, functional impairment, and nerve growth factor. Psychol Res Behav Manag, 2019; 22(10): 9-15.
- Sampalis F, Bunea R, Pelland MF, Kowalski O, Duguet N, Dupuis S. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. Altern Med Rev, 2003; 8(2); 171–179.
- Sánchez-Vidaña DI, Po KK, Fung TK, Chow JK, Lau WK, So PK, Lau BW, Tsang HW. Lavender essential oil ameliorates depression-like behavior and increases neurogenesis and dendritic complexity in rats. Neurosci Lett, 2019; 701; 180-192.
- Santiago LJ, Abrol R. Understanding G protein selectivity of muscarinic acetylcholine receptors using computational methods. Int J Mol Sci, 2019; 20; 5290.
- Saral Ö, Şahin H, Saral S, Alkanat M, Akyıldız K, Topçu A, Yılmaz A. Bee pollen increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor and suppresses neuroinflammation in adult rats with chronic immobilization stress. Neurosci Lett, 2022; 766; 136342.
- Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. Lancet, 2010; 376(9740); 540-550.
- Saraymen R. İnsan Sperm Akrozininin Saflaştırılması ve Bazı Kinetik Özelliklerinin İncelenmesi,. Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 1995; s.: 35-45.
- Sarkisova KY, Kuznetsova GD, Kulikov MA, Van Luijtelaaar G. Spike–wave discharges are necessary for the expression of behavioral depression- like symptoms. Epilepsia, 2010; 51(1); 146- 160.

- Schintu N, Zhang X, Stroth N, Mathé AA, Andrén PE, Svenningsson P. Non-dopaminergic alterations in depression-like FSL rats in experimental parkinsonism and l-dopa responses. *Front Pharmacol*, 2020; 11: 304.
- Serchov T, van Calker D, Biber K. Sucrose preference test to measure anhedonic behaviour in mice. *Bio-protocol*, 2016: 6(19); e1958.
- Serefko A, Szopa A, Wlaz P, Nowak G, Radziwon-Zaleska M, Skalski M, Poleszak E. Magnesium in depression. *Pharmacol Rep*, 2013: 65(3); 547-554.
- Shet D, Kumar NA, Gokul M, Kini RD, Marathe A, Kollampare S, Blossom V. Protective role of cod liver oil on hippocampal oxidative damage and neuronal count in Wistar rat model of comorbid depression. *Open Vet J*, 2023;13(4);473-480.
- Snyder JS, Soumier A, Brewer M, Pickel J, Cameron HA. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*, 2011: 476(7361); 458-461.
- Son HK, Kim BH, Lee J, Park S, Oh CB, Jung S, Lee JK, Ha JH. Partial replacement of dietary fat with Krill oil or coconut oil alleviates dyslipidemia by partly modulating lipid metabolism in lipopolysaccharide-injected rats on a high-fat diet. *Int J Environ Res Public Health*, 2022: 19(2); 843.
- Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*, 2004: 141(11); 846–850.
- St-Onge MP, Bourque C, Jones PJ, Ross R, Parsons WE. Medium- versus long-chain triglycerides for 27 days increases fat oxidation and energy expenditure without resulting in changes in body composition in overweight women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003: 27(1); 95-102.
- Suman PR, Zerbinatti N, Theindl LC, Domingues K, Lino de Oliveira C. Failure to detect the action of antidepressants in the forced swim test in Swiss mice. *Acta Neuropsychiatr*, 2018: 30(3); 158-167.
- Sung MH, Liao FH, Chien YW. Medium-Chain triglycerides lower blood lipids and body weight in streptozotocin-induced Type 2 diabetes rats. *Nutrients*, 2018 : 10(8); 963.

- Suzuki E, Oshima M, Sonotsuka M, Hayashitani H, Ohtani S, Kishida K. Effects of medium chain triglycerides intake on lipid metabolism and intestinal disaccharidase activities in rats. *Yakugaku Zasshi*, 2020; 140(8); 1051-1061.
- Tamura T, Sugihara G, Okita K, Mukai Y, Matsuda H, Shiwaku H, Takagi S, Daisaki H, Tateishi U, Takahashi H. Dopamine dysfunction in depression: application of texture analysis to dopamine transporter single-photon emission computed tomography imaging. *Transl Psychiatry*, 2022; 12(1): 309.
- Tanyeri MH, Büyükokuroğlu ME, Tanyeri P, Mutlu O, Akar F, Ulak G, Erden BF. Desipramin, venlafaksin ve bupropionun farelerdeki depresyon ve anksiyete üzerine etkilerinin zorunlu yüzme testi ve yükseltilmiş artı labirent testi ile değerlendirilmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 2018; 8(4): 820-829.
- Tata DA, Anderson BJ. The effects of chronic glucocorticoid exposure on dendritic length, synapse numbers, and glial volume in animal models: implications for hippocampal volume reductions in depression. *Physiol Behav*, 2010; 99; 186–193.
- Tuncer Z, Kozacı LD. Büyüme faktörleri, reseptörleri ve sinyal iletim yolları. *Karataş Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2022; 3(3); 91-107.
- Türkiye Büyük Millet Meclisi Obezite ile Mücadele Yöntemleri ve Önlemleri Komisyonu. Erişim: [<https://www.tbmm.gov.tr/Tutanaklar/Komisyon-Tutanaklari-Sonuc>] Erişim Tarihi: 26.06.2022
- Ueno H, Takahashi Y, Suemitsu S, Murakami S, Kitamura N, Wani K, Matsumoto Y, Okamoto M, Ishihara T. Effects of repetitive gentle handling of male C57BL/6N Crl mice on comparative behavioural test results. *Sci Rep*, 2020; 10(1); 3509.
- Ulven SM, Holven KB. Comparison of bioavailability of Krill oil versus fish oil and health effect. *Vasc Health Risk Manag*, 2015;11;511-524.
- Ulven SM, Kirkhus B, Lamglait A, Basu S, Elind E, Haider T, Berge K, Vik H, Pedersen JJ. Metabolic effects of Krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids*, 2011; 46(1); 37–46.
- USDA Standart Reference Database <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html> Erişim Tarihi: 19.06.2023.

- Valente FX, Cândido FG, Lopes LL, Dias DM, Carvalho SDL, Pereira PF, Bressan J. Effects of coconut oil consumption on energy metabolism, cardiometabolic risk markers, and appetitive responses in women with excess body fat. *Eur J Nutr*, 2018; 57(4); 1627-1637.
- van der Wurff ISM, von Schacky C, Bergeland T, Leontjevas R, Zeegers MP, Kirschner PA, de Groot RHM. Effect of one year Krill oil supplementation on depressive symptoms and self-esteem of Dutch adolescents: A randomized controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2020; 163; 102208.
- Venna VR, Deplanque D, Allet C, Belarbi K, Hamdane M, Bordet R. PUFA induce antidepressant-like effects in parallel to structural and molecular changes in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology*, 2009; 34(2); 199-211.
- Wang J, Wang X, Li J, Chen Y, Yang W, Zhang L. Effects of dietary coconut oil as a medium-chain fatty acid source on performance, carcass composition and serum lipids in male broilers. *Asian-Australas J Anim Sci*, 2015; 28(2); 223-230.
- Wang L, Han D, Yin P, Teng K, Xu J, Ma Y. Decreased tryptophan hydroxylase 2 mRNA and protein expression, decreased brain serotonin concentrations, and anxiety-like behavioral changes in a rat model of simulated transport stress. *Stress*, 2019; 22(6); 707-717.
- Wani AB, Bhat SA, Ara A. Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: a review of scientific evidence. *Integ Med Res*, 2015; 4(3); 132-141.
- Wibrand K, Berge K, Messaoudi M, Duffaud A, Panja D, Bramham CR, Burri L. Enhanced cognitive function and antidepressant-like effects after Krill oil supplementation in rats. *Lipids Health Dis*, 2013; 12; 6.
- Winther B, Hoem N, Berge K, Reubsaet L. Elucidation of phosphatidylcholine composition in Krill oil extracted from *Euphausia superba*. *Lipids*, 2011; 46(1); 25-36.
- World Health Organization. Erişim: [<https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity#:~:text=More%20than%201%20billion%20people,This%20number%20is%20still%20increasing.>] Erişim Tarihi: 26.06.2022
- Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Imaging*, 2012; 37(5); 730-732.

- Wu G, Zhou J, Yang M, Xu C, Pang H, Qin X, Lin S, Yang J, Hu J. The regulatory effects of taurine on neurogenesis and apoptosis of neural stem cells in the hippocampus of rats. *Adv Exp Med Biol*, 2022; 1370; 351-367.
- Xia J, Yu P, Zeng Z, Ma M, Yan X, Zhao J, Gong D, Zhang G, Wang J. Effects of medium chain triglycerides on lipid metabolism in high-fat diet induced obese rats. *Food Funct*, 2022; 13(17): 8998-9009.
- Xie D, Gong M, Wei W, Jin J, Wang X, Wang X, Jin Q. Antarctic Krill (*Euphausia superba*) Oil: A comprehensive review of chemical composition, extraction technologies, health benefits, and current applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2019; 18(2): 514-534.
- Xie D, Gong M, Wei W, Jin J, Wang X, Wang X, Jin Q. Antarctic Krill (*Euphausia superba*) Oil: A comprehensive review of chemical composition, extraction technologies, health benefits, and current applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2019; 18(2); 514-534.
- Yan H, Cao X, Das M, Zhu X, Gao T. Behavioral animal models of depression. *Neurosci Bull*, 2010; 26(4); 327-337.
- Yanartaş Ö, Bıçakçı E, Şenkal Z, Karaman K, Türkkan A, Temel K, Kara N, Yılmaz P, Akın H, İmeryüz N, Kuşçu MK. İnflamatuvar barsak hastalıklarında ruhsal belirtiler ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *J of Mood Disorders*, 2014; 4(3); 115-121.
- Yang L, Zhao Y, Wang Y, Liu L, Zhang X, Li B, Cui R. The effects of psychological stress on depression. *Curr Neuropharmacol*, 2015; 13(4); 494-504.
- Yanık H. Sıçanlarda Perinatal Dönemde Maruz Kalınan Müzik Türlerinin Davranış Üzerine Etkisi,. Yüksek Lisans Tezi, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2016; s.:33-39.
- Yankelevitch-Yahav R, Franko M, Huly A, Doron R. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *JoVE*, 2015; 52587.
- Zadeh-Ardabili PM, Rad SK, Rad SK, Movafagh A. Antidepressant-like effects of fish, Krill oils and Vit B12 against exposure to stress environment in mice models: current status and pilot study. *Sci Rep*, 2019; 9(1); 19953.

- Zeng NX, Li HZ, Wang HZ, Liu KG, Gong XY, Luo WL, Yan C, Wu LL. Exploration of the mechanism by which icariin modulates hippocampal neurogenesis in a rat model of depression. *Neural Regen Res*, 2022; 17(3): 632-642.
- Zha K, Yang Y, Tian G, Sun Z, Yang Z, Li X, Sui X, Liu S, Zhao J, Guo Q. Nerve growth factor (NGF) and NGF receptors in mesenchymal stem/stromal cells: Impact on potential therapies. *Stem Cells Transl Med*, 2021; 10(7): 1008-1020.
- Zhang JH, Yang HZ, Su H, Song J, Bai Y, Deng L, Feng CP, Guo HX, Wang Y, Gao X, Gu Y, Zhen Z, Lu Y. Berberine and ginsenoside Rb1 ameliorate depression-like behavior in diabetic rats. *Am J Chin Med*, 2021; 49(5): 1195-1213.
- Zhang X, Pan L, Wei X, Gao H, Liu J. Impact of astaxanthin-enriched algal powder of *Haematococcus pluvialis* on memory improvement in BALB/c mice. *Environ Geochem Health*, 2007; 29(6): 483-489.
- Zhao J, Shi W, Lu Y, Gao X, Wang A, Zhang S, Du Y, Wang Y, Li L. Alterations of monoamine neurotransmitters, HPA-axis hormones, and inflammation cytokines in reserpine-induced hyperalgesia and depression comorbidity rat model. *BMC Psychiatry*, 2022; 22(1): 419.

EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı



Tarih: 11.05.2022

Toplantı Sayısı: 05



Karar No:22/088

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 11.05.2022 tarihinde Prof. Dr. Gültekin ATALAN 'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Nurcan DURSUN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
İbrahim KARAMAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Sezer DEMİRBUĞ A	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi
Selma BÜYÜKKILIÇ BEYZİ	Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi
Zeynep CAFEROĞLU	Doç. Dr.	Sağlık Bilimleri Fakültesi
Ali İltis AYKUN	Arş. Gör.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ER
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
Mustafa ERMİŞ	Veteriner Hekim	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrk
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye
Mehmet TAV	Dernek Üyesi (Avukat)	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi

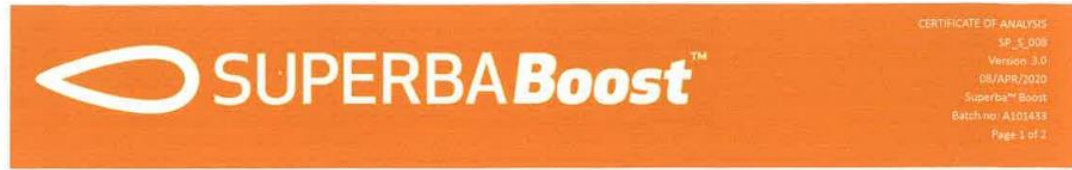
Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nden Dr.Öğr.Üyesi Neslihan ÖNER tarafından sunulan "Kronik Öngörülemez Hafif Stresle İndüklenerek Depresyon Modeli Oluşturulan Ratlarda Krili Yağı ve Hindistan Cevizi Yağının İnflamatuvar Süreçler Üzerine Etkisi" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 11.05.2022

Etik Kurul Başkanı

İmza

EK-2: Krill Yağı Analiz Raporu



IDENTIFICATION

Product name: Superba™ Boost
Product number: 72031010
Batch number: A101433
Harvesting position: 62°28S 59°41W
Manufacturing date: 24/AUG/2020
Retest date: 24/AUG/2022
Country of origin: Manufactured at Aker BioMarine Manufacturing LLC in Houston, Texas, US
Environmental: The environmental data for this batch is reported on the document "Environmental Reporting Sheet".

ANALYTICAL SPECIFICATION

PARAMETER	METHOD	ACTUAL VALUE	LIMITS	UNIT
Appearance	Visual	Red viscous oil	Red viscous oil	
Identification	Gas Chromatography (FAME)	Conforms	Conforms	
Viscosity at 35°C	Rotational Viscometer	1884	≤2000	mPaS
TMA+TMAO	Conway	< 2	Report Value	mgN/100 g
Salts	ICP / IC	0.1	≤0.5	g/100 g
LIPID COMPOSITION				
Total phospholipids	31P-NMR	56	≥56	g/100 g
Phosphatidylcholine	(1) 31P-NMR	49	≥48	g/100 g
Choline	31P-NMR	7	≥7	g/100 g
FATTY ACID PROFILE				
Total omega-3 fatty acids	(2) Internal method ANA-2014-07	31	≥27	g/100 g
- C 20:5 n-3 (EPA)	(2) Internal method ANA-2014-07	17	≥15	g/100 g
- C 22:6 n-3 (DHA)	(2) Internal method ANA-2014-07	9	≥7	g/100 g
STABILITY INDEX				
Peroxide value	AOCS Cd 8-53	< 1	≤3	mEq peroxide/kg
ANTIOXIDANTS				
Astaxanthin	FCC / USP-NF (UV)	189	≥85	µg/g
Astaxanthin esterification (ID)	(3) Liquid chromatography	Conforms	Conforms	
WATER AND ETHANOL				
Water activity at 25°C	Moisture probe	0.2	≤0.5	
Ethanol content	Gas Chromatography	1	≤3	g/100 g
MICROBIOLOGY				
Total plate count	AOAC 990.12	< 10	<1000	cfu/g
Mould and Yeast	FDA-BAM, 7th ed.	< 10	<100	cfu/g
E. coli	USP-NF, 62	Negative	Negative	In 10 g sample
Coliform	AOAC 991.14	< 10	<10	cfu/g
Salmonella	AOAC-R100201 (PCR)	Negative	Negative	In 25 g sample

1 Phosphatidylcholine value quoted includes Lysophosphatidylcholine

2 Based on USP FCC8 Appendix VII (2013)

3 Three batches tested annually to assure continued compliance



CERTIFICATE OF ANALYSIS
SP-S-008
Version 3.0
08/APR/2020
Superba™ Boost
Batch no: A101433
Page 2 of 2

PACKAGING:

Bulk product in sealed containers, with inert headspace, complying with European and American standards for food products

HANDLING AND STORAGE:

Store cold at 2-8°C, dry and protected from direct sunlight. Due to high viscosity and possible stratification during storage, product should be agitated before use or sampling. Viscosity may be reduced by heating (up to 35°C) and for gently stirring if necessary. Containers opened for sampling should be headspace flushed with inert gas prior to storage. Product can be stored at ambient temperature during transportation.

RETEST DATE:

2 years from date of manufacturing when stored in original unopened and sealed containers at recommended storage conditions.

COMMENTS:

May contain traces of crustacean proteins. Material is of animal origin - Antarctic Krill (*Euphausia superba*).

Date: 20/OCT/2020
Approved electronically by:
Norman Lee
QA Manager



AKER BIOMARINE ANTARCTIC AS
Økshøyveien 10, PO Box 406, 1327 Lysaker, Norway
Tel +47 24 13 00 00 Fax +47 24 13 01 18 www.akerbiomarine.com

EK-3: Hindistan Cevizi Yağı Analiz Raporu



Teknik Bilgi Formu

Hammaddeler.com

Madde/Karışım Adı	Tito Deoderize Hindistan Cevizi Yağı	Hazırlama Tarihi	21.10.2022
Form No	069.085.18	Yeni Düzenleme Tarihi	
		Kaçıncı Düzenleme Olduğu	1

BÖLÜM 1. MADDENİN/KARIŞIMIN VE ŞİRKETİN/DAĞITICININ KİMLİĞİ

1.1 Madde/Karışımın Kimliği

Ürün İsmi : [Tito Deoderize Hindistan Cevizi Yağı](#)
Eş Anlamlıları : Tamamlayıcı bilgi yok
Form No : 069.085.18
Marka : [Tito](#)
E Kodu : Bulunmamaktadır
EC No : 284-283-8
CAS No : 84836-98-6
Menşei : Türkiye (Gıdanın ana bileşeninin menşei, son ürün menşeiinden farklıdır.)
Fonksiyonel Sınıf : Yağlar
Elde Edildiği Kaynak : Hindistan cevizi meyvesi

1.2 Madde veya Karışımın Belirlenmiş Kullanımları ve Tavsiye Edilmeyen Kullanımları

Belirlenmiş kullanımları : Gıda ve çeşitli sektörlerde ürün imalatı.
Eklenilebileceği Gıdalar : Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği'nde ve dikey tebliğlerde yer alan düzenlemelere uygun olarak, izin verilen bitmiş ürünlerde, ilgili sınırlamalar dikkate alınarak kullanılır. Yönetmelik ve tebliğlerde gerekli bilgiye ulaşılamadığında, ilgili ülkenin kanun düzenleyici kurumlarına danışılabilir.
Tavsiye edilmeyen kullanım alanları : Tamamlayıcı bilgi yok.

1.3 Tedarikçi Bilgileri

Gıda İşletmecisinin Ticari Ünvanı : Smart Kimya Ticaret ve Danışmanlık Limited Şirketi
Gıda İşletmecisinin Adresi : Ege Sanayi Sitesi Balatçık Mah. 8901/3 Sok. 3AO Çiğli/İzmir
Merkez Adres : 10016 Sokak No:18 AOSB Çiğli/İzmir
İşletme Kayıt No : TR-35-K-047442
Telefon : 0850 441 00 22
Elektronik Posta Adresi : s@hammaddeler.com
Web Sitesi : hammaddeler.com - smartkimya.com

BÖLÜM 2. BİLEŞİMİ/İÇİNDEKİLER HAKKINDA BİLGİ

Bileşen Adı	EC No	CAS No	E Kodu	Konsantrasyon (%)
Deoderize Hindistan Cevizi Yağı	284-283-8	84836-98-6	Bulunmamaktadır	100

BÖLÜM 3. FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLER

Fiziksel hali : Katı yağ
Erime noktası : 30 - 36 °C
Renk : Beyaz
Koku : Kendine has
SFC (%) N20 : 48 - 58
SFC (%) N30 : 3 - 7
SFC (%) N35 : Maks 3
Serbest asit (Oleik cins) (%) : Maks 0,15
Nem (%) : Maks 0,1
Peroksit değeri (meq/kg) : Maks 1
Mineral yağ (ppm) : 0
Demir (mg/kg) : Maks 1,5
Kurşun (mg/kg) : Maks 0,1
Bakır (mg/kg) : Maks 0,1
Nikel (mg/kg) : Maks 0,2
Dioksinlerin toplamı (picogram/g) : Maks 0,75
Dioksinler ve benzeri PCB'lerin toplamı (picogram/g) : Maks 1,25
PCB toplamı (nanogram/g) : Maks 40
Benzo(a)piren (µg/g) : Maks 2
Benzo(piren+anthrasen+floranthen)Krisen (µg/g) : Maks 10



Madde/Karışım Adı	<u>Tito Deoderize Hindistan Cevizi Yağı</u>	Hazırlama Tarihi	21.10.2022
Form No	069.085.18	Yeni Düzenleme Tarihi	
		Kaçıncı Düzenleme Olduğu	1

BÖLÜM 4. MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Koliformlar (Kob/g)	: 0
Toplam Küf ve Maya (Kob/g)	: 0
Escherichia coli (Kob/ 25 g-ml)	: 0
Salmonella (Kob/ 25 g-ml)	: 0

BÖLÜM 5. BESİN DEĞERİ VE ALERJEN UYARISI

5.1. Enerji ve Besin Ögeleri	100 g için
Enerji (kJ)	: 3700
(kcal)	: 884,3
Yağ	: 100 g
-Doymuş Yağ	: 96,6 g
-Tekli Doymamış Yağ	: 2,8 g
-Çoklu Doymamış Yağ	: 0,6 g
-Trans Yağ	: < 1 g
Karbonhidrat	: 0 g
-Şeker	: 0 g
Protein	: 0 g
Tuz	: 0 g
Lif	: 0 g

5.2. Alerjen Bilgileri

26.01.2017 Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği Ek-1 Alerjen Maddeler veya Ürünler Sınıflandırmasına göre alerjen içermez.

BÖLÜM 6. DEPOLAMA VE RAF ÖMRÜ

Depolama : Serin, karanlık ve kuru ortamda, hava ve ışıktan koruyarak oda sıcaklığında, kapalı ambalajda fiziksel hasardan kaçınarak muhafaza edilmelidir.

Raf ömrü : 12 ay

BÖLÜM 7. KULLANIM TALİMATI

Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği'ne uygun olarak, üretilen veya üretimi planlanan bitmiş ürün ile ilgili dikey tebliğlerde yer alan; eklenebileceği gıdalar, kullanım koşulları, maksimum miktarlar ve kısıtlamalar dikkate alınarak kullanılmalıdır.

Türkiye dışındaki ülkelerde kullanım planlanıyorsa, ilgili ülkenin yasal mevzuatları göz önüne alınmalıdır.

Ürün performansı, üretim şartlarına, makine ve ekipmanların yapı ve performanslarına, mevsimsel değişkenlere ve diğer hammaddelere bağlı olarak farklılık gösterebilir.

En uygun kullanım miktarı belirlenmeden önce, Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği'nde belirtilen kısıtlamalar mutlaka göz önünde bulundurularak, minimum miktarlarla denemeler yapılmalıdır.

BÖLÜM 8. AMBALAJ BİLGİLERİ

100 g, 1 kg, 5 kg ve 20 kg'lık ambalajlarda satılmaktadır.



2

smart
kimya

Teknik Bilgi Formu

Hammaddeler.com

Madde/Karışım Adı	Tito Deoderize Hindistan Cevizi Yağı	Hazırlama Tarihi	21.10.2022
Form No	069.085.18	Yeni Düzenleme Tarihi	
		Kaçıncı Düzenleme Olduğu	1

BÖLÜM 9. MEVZUAT BİLGİLERİ

-30 Haziran 2013 tarihli, 28693 mükerrer sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği
-26 Ocak 2017 tarihli, 29960 mükerrer sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği

BÖLÜM 10. DİĞER BİLGİLER

Feragat Beyanı

Bu teknik bilgi formunda sunulan bilgiler, halihazırda sahip olduğumuz bilgilere dayanmaktadır. Bilgiler güvenilir olmasına rağmen, doğru ve eksiksiz olduğu kabul edilmemelidir. Hazırlanan teknik bilgi formu garanti niteliği taşımamaktadır ve kılavuz olarak kullanılmalıdır. Bu bilgiler sadece bahsi geçen madde veya karışıma özel olarak hazırlanmıştır, başka maddelerle yapılan bileşikler ve prosesler için geçerli olmayabilir. Bu bilgiler her üretim ortamına, üretimin yapıldığı ülkenin yasalarına, ortam şartlarına, bitmiş ürüne ve diğer hammaddelere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir; bu nedenle ürünleri satın alan kişi ya da kurum, kendi kullanımı için uygunluğunu, çevresel koşullara etkisini, işçi sağlığı ve iş güvenliği gibi konulara etkilerini değerlendirdikten sonra, ürünü kullanma kararını kendisi özgürce verir. Hammaddeler.com, Smart Kimya Tic. ve Dan. Ltd. Şti., temsilcilerimiz ve çözüm ortaklarımız bu bilginin kullanımı açısından sorumlu tutulamaz.

EK-4: Turnitin Analiz Raporu

TURNİTİN.docx

ORJİNALLIK RAPORU

% 12	% 11	% 6	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	www.tandfonline.com İnternet Kaynağı	% 1
5	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
6	ADIGÜZEL, Kübra Tel, IŞGIN, Kübra and PEKCAN, Gülden. "Krill Yağı Desteği ve Yeni Bilimsel Kanıtlar", Türkiye Diyetisyenler Derneği, 2015. Yayın	<% 1
7	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<% 1
8	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

HÜRMET KÜÇÜKKATIRCI BAYKAN

Öğrenim Bilgisi

Doktora 2020	ERCİYES ÜNİVERSİTESİ/SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ/BESLENME VE DİYETETİK (DR)/
Yüksek Lisans 2018 24/Aralık/2019	ERCİYES ÜNİVERSİTESİ/SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ/BESLENME VE DİYETETİK (YL) (TEZLİ)/ (2019) Tez Danışmanı:(NESLİHAN ÇELİK)

Akademik Görevler

ÖĞRETİM GÖREVLİSİ 2020	KAPADOKYA ÜNİVERSİTESİ/SAĞLIK BİLİMLERİ YÜKSEKOKULU/BESLENME VE DİYETETİK BÖLÜMÜ/BESLENME VE DİYETETİK PR. (TAM BURLU)
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ 2018-2020	KAPADOKYA ÜNİVERSİTESİ/SAĞLIK BİLİMLERİ YÜKSEKOKULU/BESLENME VE DİYETETİK BÖLÜMÜ

Projelerde Yaptığı Görevler:

1. "Lezzeti Arttırarak İsrafı Azaltalım", Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı:EZGİ DEMİR ÖZER, Araştırmacı:MUSTAFA KADİR ESEN, Araştırmacı:DORUKAN BOYACI, Araştırmacı:BÜŞRA CANARSLAN, Yürütücü:VESİLE ŞENOL, , 04/10/2020 (Devam Ediyor) (ULUSAL)
2. Kronik Öngörülemeyen Hafif Stresle İndüklenerek Depresyon Modeli Oluşturulan Ratlarda Krill Yağı ve Hindistan Cevizi Yağının İnflamatuvar Süreçler Üzerine Etkisi, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yönetici:NESLİHAN ÖNER, Araştırmacı:HÜRMET KÜÇÜKKATIRCI, , 29/06/2022 (Devam Ediyor) (ULUSAL)
3. Üreme Çağındaki Kadınlarda D Vitamini Düzeyi ile Polikistik Over Sendromu, Diyabet, Visseral Yağlar Arasındaki İlişkiler ve Düşük Karbonhidratlı Besinlerin Tüketiminin Etkisi, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Proje İzleyiciliği:HÜRMET KÜÇÜKKATIRCI, , 28/02/2022 (Devam Ediyor) (ULUSAL)
4. Anaokulu Menülerinin İyileştirilmesi ve Yemek İsrafının Azaltılması, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı:RUKİYE YALAP, Yürütücü:VESİLE ŞENOL, Araştırmacı:HÜRMET KÜÇÜKKATIRCI, Araştırmacı:ELİF KÜTAHNECİ, , 01/09/2019 - 09/06/2022 (ULUSAL)

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler

1. Türkiye Diyetisyenler Derneği, Üye , 2024
2. Pediatri Diyetisyenliği Derneği , Üye , 2024

Ödüller

1. İstanbul Ticaret Borsası Gıda İsrafını Engelleme Proje Yarışması 1.'lik Ödülü, İstanbul Ticaret Borsası, 2022
2. BİLDİRİ ÜÇÜNCÜLÜK ÖDÜLÜ, İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ, 2018

Dersler *

Öğrenim Dili Ders Saati

2023-2024

Lisans

Metabolizma Hastalıkları	Türkçe	4
Danışmanlık ve Kariyer Planlama	Türkçe	1
Bitirme Projesi-1	Türkçe	4
Beslenme İlkeleri-1	Türkçe	6
Beslenme İlkeleri ve Uygulamaları	Türkçe	4
Beslenme Eğitimi ve Danışmanlığı	Türkçe	4
Beslenme İlkeleri-2	Türkçe	6
Bitirme Projesi-2	Türkçe	4
İnteraktif Beslenme Akademisi	Türkçe	2
Danışmanlık ve Kariyer Planlama-2	Türkçe	1
Çocuk Hastalıklarında Beslenme	Türkçe	5

2022-2023

Önlisans

Egzersiz ve Beslenme	Türkçe	2
----------------------	--------	---

Lisans

Metabolizma Hastalıkları	Türkçe	4
Bitirme Projesi-1	Türkçe	4
Beslenme İlkeleri ve Uygulamaları	Türkçe	4
Beslenme Eğitimi ve Danışmanlığı	Türkçe	4
İnteraktif Beslenme Akademisi	Türkçe	3
Danışmanlık	Türkçe	1
Bitirme Projesi-2	Türkçe	4
Çocuk Hastalıklarında Beslenme	Türkçe	5

2021-2022

Lisans

Beslenme İlkeleri	Türkçe	3
Beslenme Eğitimi ve Danışmanlığı	Türkçe	4
Beslenme İlkeleri ve Uygulamaları	Türkçe	6
Besin Hazırlama ve Pişirme Teknikleri	Türkçe	4

Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisine Giriş	Türkçe	3
Besin Toksikolojisi	Türkçe	2
Toplumda Beslenme Sorunları ve Epidemiyoloji	Türkçe	2
İnteraktif Beslenme Akademisi	Türkçe	3
Bitirme Projesi	Türkçe	5
Çocuk Hastalıklarında Beslenme	Türkçe	6
Tarif Geliştirme ve Uygulamaları	Türkçe	4
Danışmanlık	Türkçe	2
Toplumda Beslenme Durumunun Saptanması	Türkçe	3
Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisi	Türkçe	4

2020-2021

Önlisans

Çocukta Beslenme İlkeleri	Türkçe	4
---------------------------	--------	---

Lisans

Danışmanlık ve Kariyer Planlama	Türkçe	2
Beslenme İlkeleri	Türkçe	3
Beslenme İlkeleri ve Uygulamaları	Türkçe	2
Toplumda Beslenme Durumunun Saptanması	Türkçe	3
Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisine Giriş	Türkçe	3
Danışmanlık ve Kariyer Planlama	Türkçe	2
Çocuk Hastalıklarında Beslenme	Türkçe	3
Toplum Sağlığı ve Beslenmesi	Türkçe	2
Toplumda Beslenme Sorunları ve Epidemiyoloji	Türkçe	2

Eserler

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. KÜÇÜKKATIRCI BAYKAN HÜRMET, SABAN GAYE, GEÇGEL SEDA (2024). Üniversite Öğrencilerinde Gece Yeme Sendromu, Uyku Kalitesi ve Kronotip Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 221-237. (Yayın No: 8972061)
2. SÜZEN BANU, GÜNEŞ ŞAHİN GÜLŞAH, KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET, YAŞAR ŞÜKRAN, SERÇE MÜMİNE KÜBRA, KAYA İREM (2022). Selenyum ve Kanser. Kapadokya Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(1), 13-24., Doi: 10.58241/ksbd.2 (Yayın No: 8086605)
3. ÇALAPKORUR SEMA, KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET, BAKIR BUSE, AKIN SİBEL (2021). The Relationship Between Food Consumption, Nutritional Status and Cognitive Functions in Elderly. Erciyes Medical Journal, Doi: 10.14744/etd.2021.31799 (Yayın No: 7021538)
4. ÇALAPKORUR SEMA, KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET (2020). Vitamin deficiencies and prevention methods after bariatric surgery. Mini-invasive Surgery, 4(15), 1-7., Doi: 10.20517/2574-1225.2019.51 (Yayın No: 6112539)

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler :

1. KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET (2023). METABOLİK HASTALIKLARIN TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ SÜRECİNDE TELENÜTRİSYON
3. Uluslararası Sağlıklı Büyüyen Çocuk Kongresi (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No: 8578307)
2. KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET (2023). GLİKOMAKROPEPTİLER FENİLKETONÜRİ TEDAVİSİ İÇİN BİR ALTERNATİF OLABİLİR Mİ? NEREDEYİZ?. 3. Uluslararası Sağlıklı Büyüyen Çocuk Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 8578275)
3. ÇALAPKORUR SEMA, KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET (2023). 18-25 YAŞ ARASINDAKİ BİREYLERDE YEME FARKINDALIĞI VE HEDONİK AÇLIK İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ. Gevher Nesibe 10. International Health Sciences Conference, 157-158. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 8233890)
4. ÖNER NESLİHAN, YAŞAR FIRAT YAĞMUR, KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET, BORLU ARDA (2022). Üniversite öğrencilerinde posa tüketim düzeyleri ile bel çevresi ölçümlerine ilişkin metabolik risk durumları. Tam Metin Bildiri (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 7701834)
5. KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET, ŞENOL VESİLE (2021). Anaokulu Menülerinin İyileştirilmesi ve Yemek İsrafının Azaltılması: Kapadokya Üniversitesi Montessori Anaokulu Örneği. 10. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik e-Kongresi, 203-204. (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No: 7021542)
6. KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET (2020). ZEAXANTHİN. 2nd INTERNATIONAL CONGRESS ON SPORT, ANTHROPOLOGY, NUTRITION, ANATOMY and RADIOLOGY (SANAR 2020), 397-404. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 6963816)

D. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

1. KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET, YAŞAR ŞÜKRAN, KÜTAHNECİ ELİF, YALAP RUKİYE, ŞENOL VESİLE (2023). Anaokulu Menülerinin İyileştirilmesi ve Yemek İsrafının Azaltılması: Kapadokya Üniversitesi Çocuk Gelişimi Uygulama Araştırma Merkezi Örneği. Beslenme ve Diyet Dergisi, Doi: 10.33076/2023.BDD.1707 (Kontrol No: 8324733)
2. KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET, CAFEROĞLU ZEYNEP, HATİPOĞLU NİHAL (2022). Diabetes Mellitusta Metabolik Hafızanın Rolü. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 11(3), 1257-1264., Doi: 10.37989/gumussaobil.975209 (Kontrol No: 7970759)

E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında

1. ÇİLCE ALI,KÜÇÜKKATIRCI BAYKAN HÜRMET,SERÇE SARITAŞ MÜMİNE KÜBRA (2024). Nadir Hastalıklarda Farkındalık Yaşatır: Sandhoff Hastalığı Olgu Sunumu. Nuh Naci Yazgan Ulusal Sağlık Bilimleri Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 8989677)
2. SABAN GAYE,KÜÇÜKKATIRCI BAYKAN HÜRMET (2024). Sürdürülebilir diyetler: İnsan sağlığı ve gezegen için önemi. Nuh Naci Yazgan Ulusal Sağlık Bilimleri Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 8978083)
3. KÜÇÜKKATIRCI BAYKAN HÜRMET,Kocaoğulları Behice Nur (2024). Prematüre bebeklerin parenteral beslenmesinde omega yağ asitleri. Nuh Naci Yazgan Ulusal Sağlık Bilimleri Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 8989678)
4. KÜÇÜKKATIRCI BAYKAN HÜRMET,SABAN Gaye (2024). Astaksantinin kognitif fonksiyonlar ve nörodejenerasyon üzerine etkisi. Nuh Naci Yazgan Ulusal Sağlık Bilimleri Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 8978088)
5. KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET, ŞENOL VESİLE (2023). Sosyal Medya Bağımlılığının Görünüş Kaygısı ve Ortoreksiya Üzerine Etkisinin İncelenmesi. 12. ULUSAL SAĞLIKLI YAŞAM KONGRESİ, 8-8. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 8390519)
6. KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET, SABAN GAYE, GEÇGEL SEDA (2023). Gece Yeme Sendromu, Uyku Kalitesi ve Kronotip Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. 12. ULUSAL SAĞLIKLI YAŞAM KONGRESİ, 11-11. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 8390527)
7. KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET (2020). Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bebekte Tıbbi Beslenme Tedavisi- Olgu Sunumu. Kapadokya Üniversitesi Sağlık Sempozyumu "Multidisipliner Yaklaşımla Yenidoğan (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 6320011)
8. KÜÇÜKKATIRCI HÜRMET (2018). SÜT DİŞİ DÖKÜLMESİNDE GECİKME, TEKRARLAYAN PULMONER ENFEKSİYON ve EGZAMA İLE TANI ALAN ALAN JOB SENDROMLU OLGU. Sağlıklı Büyüyen Çocuk Kongresi (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No: 5970502)

Sertifika

- 531805 DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI, 25.01.2022-03.02.2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi HADYEK tarafından Eskişehir ilinde düzenlenen "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası" eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak kazanmıştır. , Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sertifika, 25.01.2022 -03.02.2022 (Ulusal)
- 531803 UZAKTAN EĞİTİM YETKİNLİKLERİ SERTİFİKASI, Uzaktan eğitim teknolojilerini kullanarak ders verecek öğretim elemanlarına öğretim tasarımı, teknoloji kullanımı ve ölçme-değerlendirme boyutlarında, kuramsal ve uygulamalı olarak bilgi ve beceri kazandırmayı" amaçlayan ve toplam 60 saat süren bu eğitim programına katılımınız için teşekkür ederiz. Göstermiş olduğunuz katılım ve başarı nedeniyle bu sertifikayı almaya hak kazanınız., Online , Sertifika, 07.09.2020 -18.09.2020 (Ulusal)
- 631492 Eğitici Eğitimi, Kapadokya Üniversitesi Sürekli Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından 2019-2020 Akademik Yılı'nda düzenlenen 30 saatlik Eğitici Eğitimi'ni başarıyla tamamlayarak bu belgeyi almaya hak kazanmıştır., Kapadokya Üniversitesi Mustafapaşa Yerleşkesi , Sertifika, 01.01.2019 - 06.01.2019 (Ulusal)

Katılım belgeleri

- Beslenme ve Sağlık Riskleri Eğitimi / Türkiye Diyetisyenler Derneği / 7 Aralık 2018
- Gıda Güvenliği ve Gıdada Bilgi Kirliliği Eğitimi / Türkiye Diyetisyenler Derneği / 7 Aralık 2018
- Uygulamalı İstatistiksel Veri Analizi Eğitimi / TURCOSA Analitik Çözümler / 21-22 Ocak 2019
- Uygulamalı İstatistiksel Veri Analizi Eğitimi / TURCOSA Analitik Çözümler / 28-30 Mart 2019
- Bilimsel Araştırma Planlama ve Endnote Eğitimi / TURCOSA Analitik Çözümler / 17-18 Mayıs 2019
- Uluslararası Meslekî Riskler ve Çalışan Güvenliği Çalıştayı / Kapadokya Üniversitesi / 29-30 Ağustos 2019
- TÜBİTAK Proje Yazma Eğitimi / Kapadokya Üniversitesi / 14-15 Şubat 2020
- Nütrigüncel Erişkin Nütrisyon Dijital Buluşma Toplantısı / NUTRIGUNCEL / 17 Ekim 2021
- 8th International Maternal & Fetal Nutrition in the first 1000 days from Fetal Life to Childhood Congress / Yükseliş Economic and Strategic Research Foundation (YİSAV) / 18-20 Mart 2021
- 10. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik e-Kongresi / 31 Mart – 4 Nisan 2021
- Nütrigüncel Nütrisyon Tımleri Dijital Buluşma Toplantısı / NUTRIGUNCEL / 11 Nisan 2021
- Nütrigüncel Erişkin Nütrisyon Dijital Buluşma Toplantısı / NUTRIGUNCEL / 18 Nisan 2021
- ISO 9001:2015-Kalite Yönetim Sistemi Temel Eğitimi ve İç Denetçi Eğitimi / Kapadokya Üniversitesi Sürekli Uygulama ve Araştırma Merkezi / 20 Mayıs 2021
- Pediatrik Nütrisyon Güncelleme Dijital Toplantısı / NUTRIGUNCEL / 12 Aralık 2021
- 7th International Congress on Nutrition Obesity and Community Health / İstanbul / 28-29 Mayıs 2022
- Kök Neden Analizi Eğitimi / Kapadokya Üniversitesi / 22 Eylül 2022

- International Gevher Nesibe Health Sciences Conference – X / Ankara / 3-5 Ocak 2023
- Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul/ "12. Ulusal Sağlıklı Yaşam Kongresi" kapsamında yer alan "6. PROBIOClass – Beslenme & Prebiyotik & Probiyotik Bahar Okulu" / Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul / 1-3 Haziran 2023
- 12. Ulusal Sağlıklı Yaşam Kongresi / Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul / 1-3 Haziran 2023
- Preterm ve Term Bebek Beslenmesi Dijital Buluşma Toplantısı / NUTRIGUNCEL / 11 Haziran 2023
- Liderlik ve Kültür Olarak Yönetişim / Kapadokya Üniversitesi SEM / 07 Eylül 2023
- Liderlik Süreçleri ve Kalite Güvence Kültürü / Kapadokya Üniversitesi /26 Eylül 2023
- Ters- Yüz Sınıf Sistemi (Flipped Learning) Eğitimi / Kapadokya Üniversitesi / 27 Eylül 2023
- 3. Uluslararası Sağlıklı Büyüyen Çocuk Kongresi ve 1. PUADER Pediatri Zirvesi / İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi / 05-08 Ekim 2023
- Ketojenik Diyet Tedavisine Multidisipliner Yaklaşım Kursu / 3. Uluslararası Sağlıklı Büyüyen Çocuk Kongresi – Sağlıklı Büyüyen Çocuk Kursları / 4 Kasım 2023
- Kılavuzlar Eşliğinde Bariatrik Cerrahi Diyetisyenliği Sempozyumu / Kapadokya Üniversitesi / 9 Aralık 2023
- Prematüre & Pediatrik Beslenme Dijital Toplantısı / NUTRIGUNCEL / 10 Aralık 2023
- Preterm ve Term Bebek Beslenmesi Dijital Toplantısı / NUTRIGUNCEL / 11 Haziran 2023
- Soru Yazma Teknikleri Kampı / Kapadokya Üniversitesi / 31 Ocak 2024-02 Şubat 2024
- Klinik Nutrisyonun MiHenk Taşları 2-Kapadokya Diyetisyen Buluşması /Türkiye Diyetisyenler Derneği, Kapadokya Üniversitesi, Klinik Enteral Parenteral Nutrisyon Derneği / 2 Mart 2024
- Proje Döngüsü Yönetimi Eğitimi / Kapadokya Üniversitesi / 9 Mart 2024
- Nuh Naci Yazgan Ulusal Sağlık Bilimleri Kongresi / Nuh Naci Yazgan Üniversitesi / 3-4 Mayıs 2024

Görevlendirmeler

- Öğrenme ve Öğretmeyi Geliştirme Komisyonu (OGEK) faaliyetleri kapsamında "Eğiticinin Eğitimi, Öğretim Elemanı Oryantasyonu, Öğretme Sistemleri Geliştirme, Öğrenci Danışmanlığı ve Oryantasyonu" Çalışma Gruplarının faaliyetlerini koordine görevi / Kapadokya Üniversitesi / 21 Ekim 2020
- ISO 9001:2015-Kalite Yönetim Sistemi iç denetim faaliyetleri kapsamında "İç Denetçi görevi" / Kapadokya Üniversitesi / 31 Mart 2021
- Kapadokya Üniversitesi Uluslararası İlişkiler Birim Başkanlığı / Erasmus Birim Koordinatörü / 22 Eylül 2021
- Değişim Programları Birim Koordinatörü / Kapadokya Üniversitesi / 22 Eylül 2021
- Öğrenme ve Öğretmeyi Geliştirme Komisyonu (OGEK) faaliyetleri kapsamında "Eğiticinin Eğitimi, Öğretim Elemanı Oryantasyonu, Öğretme Sistemleri Geliştirme, Öğrenci Danışmanlığı ve Oryantasyonu" Çalışma Gruplarının faaliyetlerini koordine görevi / Kapadokya Üniversitesi / 21 Nisan 2022
- Kapadokya Üniversitesi Sağlık Kültür ve Spor Dairesi Başkanlığı faaliyetleri kapsamında, "Öğrenci Toplulukları Danışmanlığı Görevi" / 18 Aralık 2023



Kongre ve bilimsel toplantılarda yürütülen görevler

- Uluslararası Meslekî Riskler ve Çalışan Güvenliği Çalıştayı / Kapadokya Üniversitesi / 29 Ağustos 2019 / Düzenleme Kurulu
- Kapadokya Üniversitesi Sağlık Sempozyumu "Multidisipliner Yaklaşımla Yenidoğan" / Kapadokya Üniversitesi / 7 Mart 2020 / Düzenleme Kurulu ve Sekreteryası
- Uluslararası Pandemi Sürecinde Engellilik ve Rehabilitasyon Çalıştayı / Kapadokya Üniversitesi / 23 Haziran 2021 / Düzenleme Kurulu ve Sekreteryası
- Uluslararası Pandemi Sürecinde Engellilik ve Rehabilitasyon Çalıştayı / Kapadokya Üniversitesi / 23 Haziran 2021 / Düzenleme Kurulu ve Sekreteryası
- Uluslararası Kapadokya Sağlık ve Yaşam Kongresi / Kapadokya Üniversitesi / 24-26 Ağustos 2022 / Oturum Başkanlığı
- Afet Sonrası Acil Beslenme İhtiyaçları ve Koordinasyon Panel ve Çalıştayı / Kapadokya Üniversitesi / 10 Mart 2023 / Raportör Görevi
- Kılavuzlar Eşliğinde Bariatrik Cerrahi Diyetisyenliği Sempozyumu / Kapadokya Üniversitesi / 9 Aralık 2023 / Düzenleme Kurulu ve Bilimsel Kurul Üyesi
- Klinik Nutrisyonun Mihenk Taşları 2- Kapadokya Diyetisyen Buluşması / /Türkiye Diyetisyenler Derneği, Kapadokya Üniversitesi, Klinik Enteral Parenteral Nutrisyon Derneği / 2 Mart 2024 / Düzenleme Kurulu ve Bilimsel Kurul Üyesi