YÜKSEK YAĞLI BESLENEN SIÇANLARDA EGZERSİZİN DAVRANIŞ TESTLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Şeymanur YILMAZ TAŞCI
Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Murat KAYABEKİR

İkinci Danışman
Doç. Dr. Gülşah GÜNDOĞDU

Doktora Tezi-2021

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK YAĞLI BESLENEN SIÇANLARDA EGZERSİZİN DAVRANIŞ TESTLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Şeymanur YILMAZ TAŞCI

Fizyoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Murat KAYABEKİR

İkinci Danışman
Doç. Dr. Gülşah GÜNDOĞDU

ERZURUM
2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **I**

TEŞEKKÜR ..... **V**

ÖZET ..... **VI**

ABSTRACT ..... **VII**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **VIII**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **X**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **XI**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **5**

2.1. En Temel Fizyolojik İhtiyaç: "Besin Alımı", "Beslenme" 5

2.1.1. Beslenme ve Biyo-yararlanım 8

2.1.2. Beslenme ve Nörogelişimin Kökeni 9

2.2. Diyet 11

2.2.1. Az Yağlı Diyetler 11

2.2.2. Düşük Karbonhidratlı Diyetler 12

2.2.3. Ketojenik Diyet 14

2.2.4. Düşük Karbonhidratlı Yüksek Yağlı Diyet ve Fizyolojik Etkileri 17

2.2.5. Düşük Kalorili Diyet 18

2.2.6. Çok Düşük Kalorili Diyet 19

2.2.7. Oruç 19

2.2.8. Detoks Diyetleri 19

2.2.9. Çevresel Olarak Sürdürülebilir Diyetler 20

2.3. Beslenme Davranışı 20

2.3.1. Beslenme ve Mental Sağlık 21

2.3.2. İştahın Düzenlenmesi 21
2.3.3. Beğenme 23
2.3.4. İsteme 24
2.3.5. Tokluk Kaskadı 25
2.4. Yeme Davranışının Merkezi Kontrolü 25
2.4.1. Beyin Sapı ve Yemenin Kortikal Kontrolü 26
2.4.2. Yemenin Hipotalamik Kontrolü 28
2.5. Hipokampus ve Hafıza 30
2.5.1. Beslenme, düşük karbonhidratlı diyet türleri (Ketojenik, Atkins, Dukan) ve kognitif işlevler arasındaki ilişkinin fizyolojisi 32
2.6. Hafıza gelişimi için gerekli besinler 33
2.7. Gastrointestinal Sitem Peptitleri ve Mental Sağlık 38
2.7.1. Grelin 38
2.7.2. Obestatin 39
2.7.3. Oreksinler 39
2.8. Egzersiz 40
3. MATERYAL VE METOT 42
3.1. Hayvanlar 42
3.2. Uygulanan Diyet Türleri ve İçerikleri 42
3.3. Egzersiz Prosedürü 43
3.4. Deney Grupları 43
3.5. Biyokimyasal İncelemeler 44
3.5.1. Serum Trigliserid, Toplam Kolesterol, Yüksek Dansiteli Lipoprotein ve Düşük Dansiteli Lipoprotein İncelenmesi 44
3.5.2. Serum İnsülin Düzeyinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi 45

3.5.3. Serum Grelin Düzeyinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi 45
3.5.4. Serum Obestatin Düzeyinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi 46
3.5.5. Serum Oreksin A Düzeyinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi 47
3.5.6. Serum Oreksin B Düzeyinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi 48
3.6. Davranış Testleri 49
3.6.1. Morris Su Labirenti Testi 49
3.6.2. Açık Alan Testi 50
3.7. Histopatolojik İncelemeler 51
3.8. İstatistiksel Analiz 53
4. BULGULAR 54
4.1. Deney Sürecinde Ağırlık Değişimleri 54
4.2. Biyokimyasal Parametreler 56
4.2.1. Lipit Profil Sonuçları 56
4.2.1.1. TG Seviyeleri 56
4.2.1.2. TK Seviyeleri 57
4.2.1.3. HDL Seviyesi 57
4.2.1.4. LDL Seviyesi 58
4.2.2. Serum İnsülin Seviyesi Sonuçları 59
4.2.3. Serum Grelin Seviyesi Sonuçları 59
4.2.4. Serum Obestatin Seviyesi Sonuçları 60
4.2.5. Serum Oreksin A ve B Seviyesi Sonuçları 61
4.3. Davranış ve Öğrenme Testleri 62
4.3.1. Morris Su Labirenti Sonuçları 62
4.3.2. Lokomotor Aktivite Test Sonuçları 64
4.3.2.1. Stereotipik Davranış 64

4.3.2.2. Gezinme Hareketi 64
4.3.2.3. Kat edilen Mesafe 65
4.3.2.4. Dinlenme Yüzdesi 66
4.4. Histopatolojik Değerlendirme 67
5. TARTIŞMA 69
5.1. Yüksek Yağlı Beslenme, Egzersiz ve Ağrılık Değişimleri Arasındaki İlişki 70
5.2. Yüksek Yağlı Beslenme, Egzersiz ve Lipit Parametreleri Üzerine Etkileri 72
5.3. Yüksek Yağlı Beslenme, Egzersiz ve İnsülin Metabolizmasına Etkileri 74
5.4. Yüksek Yağlı Beslenme, Egzersiz ve Gastrointestinal Peptitler 76
5.5. Yüksek Yağlı Beslenme, Egzersiz ve Bilişsel Fonksiyonlar 79
5.6. Yüksek Yağlı Beslenme, Egzersiz ve Histopatolojik Değerlendirme 83
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 86
KAYNAKÇA 89
EKLER 128
EK-1. ÖZGEÇMİŞ 128
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU 129
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU 130

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında yapılmıştır. Öncelikle tezimin hazırlanma sürecinde tecrübe ve katkılarından faydalandığım, sık sık fikir alışverişlerinde bulunduğum çok değerli hocam, tez danışmanım *Sayın Dr. Öğr. Üyesi Murat KAYABEKİR'e*, bu çalışma sürecinde sunduğu her türlü manevi desteği ve katkıları ile, aynı zamanda akademik yolda ilerlerken, benim de elimden tutan çok değerli hocam, ikinci danışmanım, *Sayın Doç. Dr. Gülşah GÜNDOĞDU'ya*, kapsamlı laboratuvar imkanları ile bilgilerini asla esirgemeden paylaşıp yol gösteren Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı *Sayın Prof. Dr. Ahmet HACIMÜFTÜOĞLU'na*, tez çalışmalarım süresince deneylerimin bir kısmını laboratuvarlarında çalışmamı sağlayan *Sayın Prof. Dr. Fatma DEMİRKAYA MİLOĞLU'na*, histopatolojik değerlendirme ve yorumlamalarda yardımlarını asla esirgemeyen *Sayın Prof. Dr. Kübra Asena TERİM KAPAKİN'e*, doktora eğitimim boyunca her türlü bilgi birikimini paylaşarak akademik hayatıma katkı sağlayan Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı *Sayın Prof. Dr. Mustafa GÜL'e* en içten duygularımla teşekkür ederim.

Bu çalışmayı **TDK-2020-8370 BAP** proje numarasıyla destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim. Ayrıca, doktora tez çalışmamın ve akademik hayatımın başlamasına imkân oluşturan Yüksek Öğrenim Kurumu'na (**YÖK**), Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı'na (**ÖYP)**, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün değerli yönetici ve personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Bu uzun yolda bana eşlik eden, benimle birlikte öğrenen, her türlü desteğiyle beni ayakta tutan ve çok büyük şansım olduğunu düşündüğüm, hayat arkadaşım *Başkomiser İdris Mücahit Taşcı'ya*, bu meşakkatli yolda yürürken minicik bedeni ve kocaman yüreğiyle gösterdiği sabrına hayran kaldığım, hayatımı renklendiren, yarınım, ***Alper'ime*** ve bu uzun süreçte ne zaman zorlansam imdadıma yetişen büyük aileme, ama en çok *Anneme* gönülden teşekkürlerimi sunuyorum. Sizlerin desteği olmadan ben bu yolda ilerleyemezdim, yanımda olduğunuz, desteğinizi esirgemediğiniz için minnettarım.

Şeymanur YILMAZ TAŞCI

ÖZET

Yüksek Yağlı Beslenen Sıçanlarda Egzersizin Davranış Testleri Üzerine Etkileri

Amaç: Yaşam fonksiyonlarının sürdürebilirliği için beslenme temel fizyolojik ihtiyaçtır, ancak besin alımı ve yaşam koşulları arasındaki ilişki, doğası gereği sürekli değişimden geçmiştir. Fiziksel egzersizin, canlıların sağlığı üzerine etkilerini ve ölüm riskini azalttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, sıçanlarda uzun dönem yüksek yağlı beslenme ve egzersizin lipit profilleri, öğrenme testleri, bağırsak-beyin aksı peptitleri ve hipokampal bölgede oluşan etkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışma Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun onayıyla 4 haftalık Wistar cinsi erkek sıçanlar (N=40) kullanılarak yapılmıştır. Deney grupları rastgele oluşturulmuştur: Sedanter Grup (SED, n=10), Egzersiz Grubu (EGZ, n=10), Yüksek Yağlı Besin Grubu (YYB, n=10), Yüksek Yağlı Besin+Egzersiz Grubu (YYB+EGZ, n=10)

SED grubundaki sıçanlar, standart kemirgen yemi ile beslenmiş ve kafeslerinde serbestçe dolaşıma müsaade edilmiştir. Yüksek yağlı besin gruplarındaki sıçanlar 12 hafta boyunca enerji kaynağının %60'ını yağdan karşılayan yüksek yağlı besin ile beslenmiştir. Egzersiz gruplarındaki sıçanlara deney prosedürünün 4. haftasından itibaren 8 hafta boyunca 5 gün/hafta, 0°eğimde, 5 dakika (dk.) 8m/dk, 5 dk 10m/dk ve 20 dk 15m/dk hızla egzersiz protokolleri uygulanmıştır. Sıçanların ağırlık takipleri deney süresi boyunca her hafta başında yapılmıştır. Deney protokolü boyunca, 4., 8. ve 12. haftalarda Morris Su Labirenti testi ile lokomotor aktivite testleri uygulanmıştır. Deneysel prosedürün tamamlanmasıyla sıçanlar genel anestezi altında dekapitasyon ile sakrifiye edilmiş, kanlar abdominal aortadan alınmıştır. Elde edilen serumlar ile toplam kolesterol (TK), trigliserit (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), serum grelin, obestatin, oreksin A ve oreksin B seviyeleri Atatürk Üniversitesi Hastanesi Merkezi-Laboratuvarlarında Beckman-AU5800 cihazı ve ELISA yöntemleriyle ölçülmüştür. Elde edilen hipokampal bölgeler, histolpatolojik değerlendirme için hematoksilen eozin ve toluidin mavisi boyası ile boyanmıştır. İstatistiksel analiz One-Way Anova, Kruskall Wallis H ile, post-hoc testleri Tukey-HSD, LSD ve Dunnett's T3 kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Sunduğumuz bu çalışmada, sıçanların ağırlık değişimlerinde 2-6 haftalarda YYB, YYB+EGZ gruplarında SED ve EGZ gruplarına göre azalma ($p<0.05$), 7-8. haftalarda YYB+EGZ grubunda SED ve EGZ gruplarına kıyasla azalma ($p<0.05$), 9-12. haftalarda ise anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). TC, TG ve LDL seviyeleri incelendiğinde SED grubuna göre YYB, YYB+EGZ gruplarında anlamlı artış gözlemlenmiş ($p<0.05$), HDL seviyeleri kıyaslandığında, ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Serum insülin seviyelerinin kıyaslanmasında SED grubuna göre YYB grubunda anlamlı artış gözlemlenmiştir ($p<0.03$). Grelin seviyeleri üzerine yapılan değerlendirmede tüm gruplara göre en yüksek grelin seviyesi YYB+EGZ grubunda bulunmuştur ($p<0.05$). Serum obestatin seviyeleri üzerine yapılan değerlendirmede YYB, YYB+EGZ gruplarında EGZ gruplarına göre anlamlı azalma gözlemlenmiştir ($p<0.001$). Oreksin A ve Oreksin B seviyelerinin kıyaslanmasında, YYB gruplarında, EGZ gruplarına göre anlamlı farklılık ortaya çıkmıştır ($p<0.019$). Öğrenme testlerinde ise YYB grubunda platformu bulma sürelerinde SED ve EGZ gruplarına göre anlamlı artış tespit edilmiştir ($p<0.001$). Lokomotor aktivite testinde ise EGZ grubu diğer tüm gruplara göre daha fazla mesafe kat etmiştir ($p<0.001$). Histopatolojik değerlendirme sonucu elde edilen bulgulara göre YYB ve YYB+EGZ gruplarında hipokampal bölge nöronlarında dejenerasyon, nekroz ve gliosis görülmüştür ($p<0.01$).

Sonuç: Sunulan bu çalışmada, günümüzde oldukça popüler olan uzun dönem yüksek yağlı beslenme ve egzersizin lipit profilleri, öğrenme ve davranış testleri üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmamız; yüksek yağlı beslenmenin lipit profilleri üzerine olumsuz etkilerinin egzersiz ile birlikte toparlanabileceğini fakat uygun egzersiz protokollerinin seçilmesinin yerinde olacağını ve dengeli beslenmenin, kişinin sağlığında oldukça önemli olduğunu göstermektedir. Yeni ortaya konulan beslenme türevlerinin uygulanmasında, dikkatle yaklaşılmasını önermekteyiz. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi/Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (TDK-2020-8370).

Anahtar Kelimeler: Davranış, egzersiz, hipokampus, lipit profilleri, nöropeptitler, öğrenme, yüksek yağlı beslenme

ABSTRACT

The Effects of Exercise on Behavioral Tests in High-Fat Fed Rats

Aim: Nutrition is the basic physiological need for the sustainability of life functions, but the relationship between food intake and living conditions has undergone constant change by nature. Many studies are showing the effects of physical exercise on the health of living things and reducing the risk of death. It was aimed to investigate the effects of exercise on lipid profiles, learning, behavior test, gut-brain peptides, and hippocampal neuronal changes in long-term high-fat-fed rats.

Materials and Methods: The study was carried out using 4 weeks old male Wistar rats (N=40) with the approval of the Ataturk University Experimental Animals Local Ethics Committee. Experimental groups were randomly formed: Sedentary Group (SED, n=10), Exercise Group (EX, n=10), High-Fat Fed Group (HFD, n=10), High-Fat Fed+Exercised Group (HFD+EX, n= 10) Rats in the SED group were fed standard rodent chow. Rats in the high-fat groups were fed high-fat food for 12 weeks that provided 60% of their energy supplied from fat. From the 4th week of the experimental procedure, exercise protocols were applied to the rats in the exercise groups at a speed of 5 days/week, 0° incline, 5 minutes (min) 8 m/min, 5 min 10 m/min, and 20 min 15 m/min for 8 weeks. The weights of the rats were monitored at the beginning of each week throughout the experiment. During the experiment, the Morris Water Maze test and locomotor activity tests were applied at the 4th, 8th, and 12th weeks. Upon completion of the experimental procedure, rats were sacrificed by decapitation under general anesthesia and blood samples were taken from the abdominal aorta. Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), and serum ghrelin, obestatin, orexin A and orexin B levels were evaluated with the Beckman-AU5800 device in Ataturk University Hospital Center-Laboratories or the ELISA methods. The hippocampal regions were stained with hematoxylin-eosin and toluidine blue for histological evaluation. The statistical analyses were performed with One-Way Anova, Kruskall Wallis H, posthoc tests using Tukey-HSD, LSD, and Dunnett's T3.

Results: In this study, HFD, HFD+EX groups were lighter than the SED and EX groups, between the 2-6th weeks ($p<0.05$). In the 7-8th weeks, the HFD+EX group was lighter than SED and EX groups ($p<0.05$). No significant difference was found between the weight changes of rats at the 9-12th weeks of the experiment ($p>0.05$). When TC, TG, and LDL levels were examined, a significant increase was observed in the HFD, HFD+EX groups compared to the SED group ($p<0.05$) but in HDL levels, no significant difference was observed between the groups ($p>0.05$). When comparing serum insulin levels, a significant increase was observed in the HFD group compared to the SED group ($p<0.03$). In the evaluation of ghrelin levels, the highest ghrelin level was found in the HFD+EX group compared to all groups ($p<0.05$). In the serum obestatin levels, a significant decrease was observed in the HFD, HFD+EX groups compared to the EX group ($p<0.001$). In the comparison of orexin-A and orexin-B levels, a significant difference was found in the HFD group compared to the EX group ($p<0.019$). In learning tests, the time to find the platform in the HFD group increased significantly compared to the SED and EX groups ($p<0.001$). In the locomotor activity test, the EX group showed more activity than all the other groups ($p<0.001$). According to the findings obtained from the histopathological evaluation, degeneration, necrosis, and gliosis were observed in the hippocampal neurons in the HFD and HFD+EX groups ($p<0.001$).

Conclusion: In this present study, the effects of long-term high-fat diet and exercise, which are very popular today, on lipid profiles, learning, and behavior tests were investigated. Our work shows that the negative effects of a high-fat diet on lipid profiles can be recovered with exercise, but it would be appropriate to choose suitable exercise protocols and a balanced diet is more important in one's health. We suggest that the application of newly introduced nutritional derivatives should be actualized with caution. This study was supported by Ataturk University/Scientific Research Coordination Unit (TDK-2020-8370).

Keywords: Behavior, exercise, hippocampus, learning, lipid profiles, neuropeptides, high-fat diet.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA : Açık Alan Testi

AGRP : Agouti-İlişkili Protein

BDNF : Beyin Kaynaklı Nötrofik Faktör

CA : Cornus Ammonis

CART : Kokain ve Amfetamin Düzenleyici Transkript

CREB : cAMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein

CRF : Kortikotropin Serbestleştirici Faktör

DKYYD : Düşük Karbonhidratlı Yüksek Yağlı Diyet

DNA : Deoksiribonükleik Asit

EGZ : Egzersiz

EOP : Endojen Opioid Peptidler

GABA : Gama-Aminobütirik Asit

GHSR : Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör

GI : Gastrointestinal

GİS : Gastrointestinal Sistem

HDL : Yüksek Dansiteli Lipotprotein

HE : Hematoksilen-eozin

IGF-I : İnsülin benzeri büyüme faktörü

Kcal : Kilokalori

Kjoule : Kilojul

Km : Kilometre

LA : Lokomotor Aktivite

LDL : Düşük Dansiteli Protein

LTP : Uzun Vadeli Potansiyasyon

MAPK **:** Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

MeCP2 **:** Metil CpG Bağlayıcı Protein 2

MSL **:** Morris Su Labirenti

NMDA **:** N-metil-D-aspartat

NPY **:** Nöropeptit Y

NTS **:** Nukleus Traktus Solitarus

PI3K : Fosfoinositid 3-Kinaz

POMC **:** Pro-opiomelanokortin

PVN **:** Paraventriküler Nükleus

SED **:** Sedanter

SLR **:** Subtalamik lokomotor bölge

STN **:** Subtalamik çekirdek

TB **:** Toluidin Mavisi

TG **:** Trigliserid

TK **:** Toplam Kolesterol

VEGF **:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VMN **:** Ventromedial Nukleus

YYB **:** Yüksek Yağlı Besin

YYB+EGZ **:** Yüksek Yağlı Besin+ Egzersiz

ZI **:** Zona Incerta

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 2.1. Yaşa bağımlı bazal metabolizma oranını azaltan fizyolojik mekanizmaların biyolojik kontrol süreçlerini gösteren şematik diyagram 7

Şekil 2.2. Yeme davranışının beyin sapı kaynaklı 3 farklı yolağı 27

Şekil 2.3. Yeme davranışının epizodik kontrolü, yollar, ara elemanlar şematik gösterimi 30

Şekil 2.4. Hipokampusun şematik mikroskobik diyagramı 31

Şekil 3.1. Morris Su Labirent kadranlar ve hatırlatıcıların şematik gösterimi 49

Şekil 4.1. TG seviyeleri 56

Şekil 4.2. TK seviyeleri 57

Şekil 4.3. HDL seviyeleri 58

Şekil 4.4. LDL seviyeleri 58

Şekil 4.5. Serum insülin seviyeleri 59

Şekil 4.6. Serum grelin seviyeleri 60

Şekil 4.7. Serum obestatin seviyeleri 60

Şekil 4.8. Serum oreksin A seviyeleri 61

Şekil 4.9. Serum oreksin b seviyeleri 62

Şekil 4.10. MSL platforma erişme süresi 63

Şekil 4.11. MSL testi deney hayvanları 3. ölçüm ilk gün ısı haritaları 63

Şekil 4.12. Stereotipik davranış değerlendirmesi 64

Şekil 4.13. Gezinme hareketi değerlendirmesi 65

Şekil 4.14. Kat edilen mesafe değerlendirmesi 66

Şekil 4.15. Dinlenme yüzdesi değerlendirmesi 66

Şekil 4.16. Hipokampüsün histopatolojik görünümü 68

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 3.1. Kullanılan yemler ve analitik bileşenleri 42

Tablo 3.2. Deney Grupları, Uygulanan Prosedürler 43

Tablo 3.3. İncelenen biyokimyasal parametreler 44

Tablo 4.1. Deney prosedürünün ilk dört haftalık periyodunda gruplar arası ağırlık değişimi 54

Tablo 4.2. Deney prosedürünün ikinci dört haftalık periyodunda gruplar arası ağırlık değişimi 55

Tablo 4.3. Deney prosedürünün son dört haftalık periyodunda gruplar arası ağırlık değişimi 55

Tablo 4.4. Gruplar arası histopatolojik değerlendirme skorlaması 67

1. GİRİŞ

Beslenme; büyüme ve gelişmeyi sağlamak, yaşam kalitesini yükseltmek, sağlığı korumak ve geliştirmek için vücudun gereksinimi olan besin öğelerinin uygun zamanlarda ve yeterli miktarlarda alınması gibi bilinçli yapılması gereken davranıştır. İnsanın yaşamının sürdürülebilirliği için çok çeşitli besinsel kaynaklara ihtiyaç vardır. İnsanın büyüme ve gelişmesi, hayati fonksiyonlarını sağlıklı bir şekilde yerine getirebilmesi, uzun süre yaşayabilmesi için besinsel ögelerin her birinden günlük alınması gereken miktar kişiden kişiye fark göstermekle birlikte, yaklaşık olarak belirlidir. İhtiyaç duyulan öğelerin herhangi birinin noksanlığında, ya da aşırı veya çok az tüketiminde, büyüme ve gelişme etkilenir, kişinin sağlığında bozulmalar meydana gelebilir. Vücudun ihtiyacından fazla besin tüketilmesi ya da tek tip besinsel öğeler ile beslenilmesi vücutta farklı metabolik adaptasyonlara neden olacağından, sağlık için faydalı olmaz ve bu durumda dengesiz beslenme meydana gelir.[1]

Yüksek yağlı diyet ile beslenmenin, obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi bir dizi tıbbi duruma neden olma riskini arttırdığı uzun zamandır bilinmektedir.[2] İnsanlarda ve kemirgenlerde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgi ile, yüksek yağlı beslenmenin Alzheimer hastalığı ve diğer bilişsel bozulma risklerinde artış gösterdiği ortaya koyulmuştur.[3-5] Yüksek yağlı besin tüketmenin ve neden olduğu obezitenin oluşturduğu evrensel yük ve hızla yaşlanan popülasyondan dolayı artan demans vakaları ile, yüksek yağlı beslenmenin biliş üzerindeki etkilerinin anlaşılması, altta yatan potansiyel fizyopatolojik mekanizmaların ortaya çıkartılması ve beslenmeye dayalı etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi kritik öneme sahiptir.[2]

Öğrenme ve belleğin çeşitli beyin yapılarını içermesine rağmen, limbik sistem ve dentat girusta meydana gelen kodlama fonksiyonlarının oldukça öneme sahip olduğuna inanılmaktadır.[6] Limbik sistemin bir parçası olan hipokampus, ilişkisel hafıza (yani

mekânsal ve epizodik hafıza) ve çevresel faktörlere davranışsal adaptasyonlarda kilit rol oynamaktadır.[7] Yetişkin memeli hipokampusünde, nöronların proliferasyonu, göçü ve farklılaşması dahil olmak üzere nörogenez, esasen dentat girusta meydana gelir. Hipokampal plastisite bellek edinmede önemlidir. Nörogenez, yeni hatıra kazanılmasında ve hatıraların uzun süreli bellekte tutulmasında önemli bir role sahiptir.[8] Hipokampal nörogenez, yeme davranışı gibi çevresel koşullardan kritik derecede etkilenir.[9]

Klasik beslenme davranışının biliş üzerindeki etkisi üzerine yapılan çalışmalarda; beslenme durumunu etkileyen kalorik kısıtlama gibi uzun süreli dengesiz diyetlerin uygulandığı koşullarda hipokampusta gerçekleşen transkripsiyonda oluşacak değişikliklerden dolayı öğrenme ve hafızanın etkilendiği bulunmuştur.[10] Yüksek yağlı diyetlerin nörogenez, öğrenme, bilişsel süreçler ve vücut ağırlığı üzerindeki zararlı etkileri deney hayvanlarında yaygın olarak tanımlanmıştır.[11] Nörogenezde yaş veya diyetle ilişkili bilişsel bozukluklarda oluşacak değişiklikleri tahmin etmek için çeşitli faktörler önerilmiş[6] ve serumda nörogenez ve hafıza üzerine etkileri olan bazı faktörler (kemokinler) yakın zamanda tespit edilmiştir.[12] Bunlardan bazıları grelin, obestatin, oreksin A ve oreksin B'dir.[13-15] Grelin, hipokampüste nöroprotektif etki ile belleği arttırır; aynı zamanda inflamasyon, hücresel nörogenez, apoptoz ve plastisite ile ilgili yolaklar üzerinde etkiye sahiptir.[16] Obestatin, oldukça korunmuş ve tipik enzimatik bölünme bölgesi ortaya çıkaran türler arasında preproghrelin sekansları karşılaştırılarak keşfedilmiştir.[17] Obestatinin gıda alımını inhibe ettiği bulunmuştur. Obestatinin beyin ventriküllerine enjeksiyonuyla, yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda harcanan zamanın artmasına neden olup, anksiyolitik etki ortaya çıkardığı bulunmuştur.[18] Oreksin A ve B (ayrıca hipokretin 1 ve 2 olarak da adlandırılır), lateral hipotalamusun nöronlarında üretilir ve hipokampus terminallerinde gözlemlenir.[19] Oreksinler, beslenmeyi uyarır, uyku ve uyanıklık durumlarını kontrol eder.[20]

Yağlı beslenme ve kilo alımıyla artan insülinin hipokampusa transferi, hipokampal hafızayı modüle edebildiği için obezite ile ilişkili periferal insülin direnci, bilişsel bozulma ile ilişkilendirilmiştir.[21] Son zamanlarda yapılan çalışmalarda egzersiz ve mental sağlık arasındaki ilişki üzerine odaklanılmış ve klinik kanıtlar, egzersizin, depresyon, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli beyin bozuklukları üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu; sadece sağlığı değil aynı zamanda yaşam kalitesininde egzersiz sayesinde iyileştiği gösterilmiştir.[22-24] Egzersizin, hipokampal nörogenezi ve beyin kaynaklı nötrofik faktör (BDNF) ekspresyonunu teşvik ettiği, nöronal plastisiteyi arttırdığı, nöronal aktivite ve rejenerasyona katılan DNA transkripsiyonunda pozitif değişiklikler oluşturduğu ve beyin mitokondri aktivitesini arttırdığı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.[25] Düzenli fiziksel aktivitenin faydalı etkileri merkezi sinir sistemindeki artan nörotrofin seviyeleri ile bağdaştırılmıştır.[26]

Sunulan çalışmada; yüksek yağlı beslenmenin ve uygulanan koşu bandı egzersizinin, davranış testleri, serum lipit profilleri ve nöropeptit seviyeleri ile sıçanlardan alınan direkt beyin dokusu örnekleri incelenerek, yüksek yağlı beslenme ve egzersizdeki metabolik değişikliklerin vücutta meydana getirdiği nörofizyolojik etkiler anlaşılmaya çalışmıştır. Çalışma, sıçanlarda uzun dönem yağlı beslenme ve beraberinde yapılan egzersizin, öğrenme-davranış testleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi, beyinde hipokampusun histopatolojik olarak incelenmesi ve biyokimyasal parametreler ile ilişkilendirilmesi açısından özgündür. Bu sayede sunulan tez çalışması Dünya'da ve Türkiye' de yaygın olan yüksek yağlı beslenme biçimi ve bilişsel işlevleri etkileyen nöropsikiyatrik (epilepsi, Alzheimer, depresyon, şizoaffektif bozukluklar) hastalıklarda beslenmenin merkezi ve periferik rolünü anlamamıza yardımcı olacaktır. Ayrıca bu tez çalışmasının sonuçlarının, bireylerde beslenme, hareket ve mental (psikolojik) düzenlemelerin yapılmasının; nöropatolojilerin gelişiminin önlenmesine olanak

sağlayacağı, nöropsikiyatrik hastalıklarda kullanılan spesifik ilaçların kullanımını azaltacağı, böylece ülke bütçesine katkı sağlayacağı yönünde potansiyel etkilerinin de olabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. En Temel Fizyolojik İhtiyaç: "Besin Alımı", "Beslenme"

İnsanın gün içi aktivitelerini meydana getirebilmesi için öğünler aracılığı ile enerjitikler adı da verilen besin maddelerini (karbonhidratlar, yağlar, proteinler) dengeli bir şekilde alması gerekmektedir. Vücutta homeostazisin sürdürülmesi günlük alınan su, mineral ve besin maddeleri ile direkt bağlantılı olup, doku-organ-sistem işleyiş mekanizmalarının düzenlenmesi için temel fizyolojik ihtiyaçtır. Beslenme büyüme ve gelişmede önemli bir yere sahiptir. Sağlıklı beslenme ise yeni doğan, anne-bebek, çocukluk ve geriatrik dönem sağlığı ile yakından ilişkilidir.[27] Sağlıklı beslenme ile kişi, bilişsel işlevlerine katkı sağlayabildiği gibi; diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve nöropsikiyatriyi ilgilendiren mental bozukluklar gibi birçok hastalıktan koruyabilir.[27, 28]

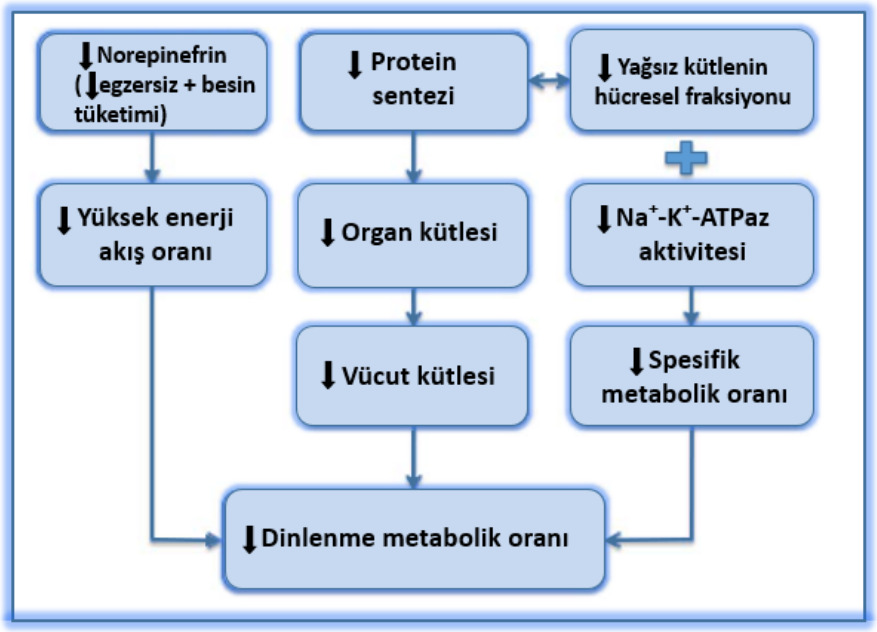
Alınan besin maddeleri ve vücut sistemleri arasındaki ilişki insan sağlığını direkt olarak etkilemektedir. Tüm organizmalarda olduğu gibi, insanlar yaşam işlevlerini sürdürmek için yemek yer, bu en temel fizyolojik ihtiyaçtır ancak bu ihtiyaç yaşam fonksiyonlarının sürdürülebilirliği ve besin alımı arasındaki ilişkiden büyük oranda etkilenmektedir.[29] Vücudun büyümesi ve onarımı, her türden kas aktivitesi için gereken enerji ve hücrelerin yaptığı tüm işler; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını içermektedir.[30]

Vücudun büyümesi ve onarımı, her türden kas aktivitesi için gereken tüm enerji ve hücrelerin yaptığı tüm işler karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasından gelir. Diyette bulunan çok sayıdaki farklı öğeler, farklı nedenlerden dolayı gerekli olmasına rağmen enerji sağlamaz ancak birçoğu enerji veren kimyasal reaksiyonlarda doğrudan yer alır.[30] Diyet yeterli ve uygun şekilde dengelenmişse, enerji normalde karbonhidratlardan ve yağdan gelirken; proteinler ve metabolitleri olan amino asitler hücre büyümesi, kanın

pıhtılaşması, hormon sekresyonu gibi faaliyetlerde esansiyel role sahiptir.[31, 32] Yeterli karbonhidrat ve yağ olmadığında, proteinler enerji için kullanılabilir ve bu durumda başka amaçlar için kullanılamaz. Diyetle alınan protein genellikle karbonhidrat ve yağdan daha az miktarda olduğundan, enerji için protein kullanmak nispeten israftır fakat diyetle bol miktarda protein alımı olabilir ve bu durum proteinlerin hem hücre yapımı hem de enerji için kullanılmasını sağlar.[30] Karbonhidrat ve yağ vücutta enerji için metabolize edildiğinde, normalde tamamen karbondioksit ve suya dönüştürülür ve işlem sırasında enerji açığa çıkar.[33] Protein metabolizmasında ise, karbondioksit ve suya ek olarak çeşitli azotlu bileşikler açığa çıkar.[34] Büyüme sürecinde metabolizma ile ortaya çıkan enerji, yeni doku üretimi veya doku onarımı sırasında kullanılırken, ısı oluşumu çok azdır. Oysa yetişkinlerde metabolik enerjinin neredeyse tamamı ısıya dönüşmektedir.[30]

Kişilerin enerji ihtiyacı, farklılık göstermektedir; genellikle fazla kilolu kişilerin enerji ihtiyacı, benzer yaştaki zayıf insanlarınkinden daha azdır. Fazla kilo deri altındaki kalın yağ tabakası nedeni ile vücudun ısı kaybını azaltmaktadır, dolayısıyla vücut sıcaklığını normal tutmak için daha az ısı üretimine ihtiyaç duyulur ve bu daha az yiyeceğin metabolize edilmesine neden olmaktadır. Ayrıca fazla kilolu insanlar daha az aktif olma eğilimindedir ve bu nedenle daha az enerji üretimine ihtiyaç duymaktadır. Bununla birlikte, fazla kilolu kişiler hareket halindeyken taşıdıkları fazla kilolardan dolayı fazladan enerjiye ihtiyaç duyar ve yiyecek gereksinimleri çok belirgin şekilde artabilir.[35] Enerji ihtiyacı ve beslenme ilişkisinde göz önünde bulundurulması gereken bir diğer konu da yaşın etkisidir. Beslenmede, yaşlanma süreciyle beraber enerji ihtiyacı giderek azalır. Yaşlanma sürecine, normalde metabolik hızı yüksek tutan hormonlarda da bir düşüş eşlik eder. Yaklaşık 20 ile 80 yaşları arasında dinlenme enerjisi ihtiyacı ortalama yüzde 15 oranında düşer. Yaşlı insanların toplam enerji ihtiyacı da azalabilir, çünkü çoğu daha az hareketli hale gelir. Yaşlanmayla ilgili bu değişiklikler, Şekil 2.1.'de Manini ve

ark. tarafından yapılan çalışmadan elde edilen şematik diyagramın Türkçe'ye uyarlanmasıyla gösterilmiştir.[36] Şekil 2.1. bazal metabolizma hızının yaşa bağlı olarak fizyolojik mekanizmalarla etkileşimini sunmaktadır: Metabolik oranların düşüşüne neden olan biyolojik kontrol süreçleri ve bağlantılarının açıklandığı şemada, enerji dengesinin bozulup, metabolizma hız ve oranlarının düşüşe neden olduğu yağsız kütlenin hücresel fraksiyonunun azalması ve protein sentezinin azalması temel mekanizmaları başlatmaktadır (bu mekanizmaların içinde Na/KATPaz pompa aktivitelerinin azalması önemli bir basamağı oluşturmaktadır). Egzersiz ve besin tüketilmesi, adrenerjik sistemin (epinefrin-norepinefrin sentez sisteminin) azalmasına bağlı süreçlerde dinlenme metabolik oranını azaltmaktadır. [36]



Şekil 2.1. Yaşa bağımlı bazal metabolizma oranını azaltan fizyolojik mekanizmaların biyolojik kontrol süreçlerini gösteren şematik diyagram

Vücuttaki enerji dengesi; -yaşamsal önemi ve temel fizyolojik ihtiyaçlarımız düşünüldüğünde- beslenme, hareket, uyku ve davranışsal (psikolojik) süreçlerin uyumu sayesinde sürdürülmektedir.

2.1.1. Beslenme ve Biyo-yararlanım

Beslenme ile ilgili önemli konulardan biri de vücuda sağladığı fayda, bu faydanın nasıl ortaya çıktığı ve hangi besin türleriyle nasıl etkilendiğidir. Gıdalar genellikle protein, yağlar ve karbonhidratlar gibi besinlerle ve bazı küçük bileşenlerle (tuz, birkaç vitamin, sodyum, kalsiyum ve demir, katkı maddeleri vb.) ilişkilendirilir. Daha az bilinen ise, bir üründe bu besin maddelerinin ne homojen olarak dağılmış ne de serbest formda olmalarıdır. Bir besinde tüm bu maddeler karmaşık mikro yapıların bir parçası halinde bulunur.[37, 38] Yiyeceklerin mikro-yapısı, ayırt edilebilir öğelerin organizasyonel ve mimari düzenlemelerini tanımlar ve bir gıdanın belirli özelliklerini ve işlevlerini açıklayabilen yapısal etkileşimleri ortaya çıkarır.[39-41] Bu etkileşim ile birçok gıda bileşiğinin gastrointestinal sistemdeki (GİS) sindirimi ve emilimi süreçlerinin nasıl olduğu, gıdalara etkileyen farklı maddelerin varlığı ortaya çıkarılır.[42] GİS'de emildikten sonra ve sistemik dolaşıma girmeden önce, gıdalardan salınan bazı bileşikler, vücut dokularındaki etki alanlarına ulaşmadan veya idrarla atılmadan önce bağırsak epitelinde ve karaciğerde biyotransformasyona uğrar.[43]

Besinlerin biyolojik olarak erişilebilirliği (sindirim sırasında salınan kısım) ve biyoyararlanım (gerçekte emilen kısım) doğrudan gıdaların içeriğiyle ile ilgilidir. Biyo-dönüşüm, biyoaktivite ve biyo-etkinlik, gıda bileşenlerinin mideden salındıktan sonra biyokimyasal dönüşümleri ve bunların vücuttaki spesifik fizyolojik ve sağlık tepkileri ile ilgilidir. Yutulan besin miktarından ziyade biyo-yararlanım, gıdalardaki besinlerden ve biyoaktif bileşiklerden elde edilen potansiyel besinsel faydaları değerlendirmek ve sağlıkla ilişiklerini sürdürmek için kriter haline gelmiştir.[44-46]

Geçtiğimiz yüzyılda beslenme uzmanları, ihtiyaç duyulan miktarda besin maddesinin yiyecekler veya takviyeler yoluyla tüketilmesini önererek, çeşitli besin eksikliklerinin giderilmesine oldukça başarılı bir şekilde katkıda bulunmuşlardır.

Örneklendirecek olursak, skorbüt hastalığı ve askorbik asit (C vitamini), pellagra hastalığı ve niasin (B3 vitamini), beriberi ve tiamin (B1 vitamini), raşitizm ve D vitamini ve nöral tüp bozuklukları ve folik asit takviyesiyle hastalıklar başarılı bir şekilde önlenir veya tedavi edilir olmuştur.[47] Bu nedenle tüketilen besinlerden sağlanan biyo-yararlanım birbirleriyle bağlantılı süreçler içerir ve sağlığı sürdürebilmek adına oldukça önemlidir. Günümüzde beyni etkileyen besinsel faktörler ile ilgili yapılan araştırmalar da oldukça artmıştır. Genel diyetin beyin üzerinde derin etkileri olmasına rağmen, belirli diyet bileşiklerinin tüketiminin bilişsel fonksiyonları iyileştirebileceğini gösterilmiştir. Bu bileşiklerin birçoğunun antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri vardır; bununla birlikte, yetişkin nörogenezindeki artışlara, bazı bilişsel gelişmelere de katkıda bulunabilir. Yetişkin nörogenezinin iyileştirilmesine yönelik araştırmalar, şimdiye kadar öncelikle B-9 ve E vitaminleri, çoklu doymamış yağ asitlerinden omega-3'ler ve fitokimyasalların nörogenez ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri olduğunu göstermiştir.[48] Kişinin kendi sağlığına faydalı besinler seçmeye yönelmesi ise sosyolojik ya da öğrenme ile edindiği beslenme davranışı ile açıklanabilir.

2.1.2. Beslenme ve Nörogelişimin Kökeni

Beyin heterojen bir organdır. Farklı anatomik bölgelerin (hipokampus, korteks ve striatum) ve süreçlerin (örn., miyelinasyon, nörotransmiterler) bir araya gelmesiyle oluşur ve bu benzersiz gelişimsel süreçler bir dizi besin gereksinimine ihtiyaç duyar.[49] Bu bölgelerin veya süreçlerin çoğu fetal yaşamda veya doğumdan kısa bir süre sonra başlayan ve hızlanan gelişimsel yörüngelere sahiptir. Ayrıca her bölge ve her sürecin iki önemli dönemi vardır: kritik dönem ve hassas dönem. Bu dönemler kavramsal olarak şu şekilde tanımlanabilirler: kritik dönem, geri dönüşü olmayan erken yaşam dönemidir ve bu dönem uzun vadeli geri dönüşü olmayan sonuçlara sebep olur; hassas dönem ise beynin besin eksiklikleri gibi çevresel faktörlere daha duyarlı olduğu geniş dönemlerdir,

ancak etkisi mutlak kalıcı değildir[50]. Gelişim süreci boyunca besine ve dokuya özgü kritik dönemler vardır ve besin yetersizliğinin beynin hasar görme sürecindeki etkileri iki faktöre bağlıdır: besin yetersizliğinin zamanı ve bir belirli bölgenin ihtiyaç duyduğu anda besinin var oluşu. Kritik döneminde bir beyin bölgesini inşa etmedeki başarısızlık, yapısal kusurlar[51], sürekli nörokimyasal ve elektrofizyolojik anormallikler ve değişmiş gen ekspresyonu gibi kalıcı sonuçlara neden olur.[52-55] Bu mekanizmalar, erken yaşam beslenme bozukluklarının uzun vadeli etkilerinin biyolojik temellerini potansiyel olarak açıklar. Bu nedenle, yeterli besin alımının sağlanması, zamana bağlı beyin gelişimi ve bütünleşmiş sağlıklı çalışan bir beyin yapısı oluşturmak için gereklidir.

Merkezi sinir sisteminin normal gelişimi ve işlevi metillenmiş sitozine[56, 57] ve bilişsel bozukluklarda rol oynayan küresel epigenetik seviyeleri etkileyen faktörlere bağlıdır.[58-61] Beyindeki epigenetik profildeki değişiklikler merkezi sinir sisteminin gelişimi ve işlevi, öğrenme, hafıza ve nörodejenerasyon dahil nörobiyolojik yollar ile ilişkilendirilmiştir.[56] Örneğin, gelişen beyinler, gen ekspirasyonunun düzenlenmesi için gerekli olan metil CpG bağlayıcı protein 2 (MeCP2) gibi metilasyona duyarlı proteinleri ve deoksiribonükleik asit (DNA) metil transferaz enzimlerini kodlayan genlerin yüksek ekspresyonunu sergiler.[62] MeCP2 genindeki mutasyonlar, Rett sendromu, otizm ve zeka geriliği gibi nörogelişimsel bozukluklara neden olabilir.[63-65] MeCP2 proteininin hedeflediği ve aktivitesini baskıladığı özel bir gen olan BDNF geni[66, 67], merkezi ve periferik sinir sistemlerinin nöronları üzerinde etkilidir ve bilişsel işlev ve sinir plastisitesi için oldukça önemlidir.[68, 69] Epigenetik olarak düzenlenmesinin yanı sıra, BDNF stres tepkisi ve kronik depresyondaki etkisi nedeniyle dikkatleri üzerine çekmiştir. BDNF'deki metilasyon profillerindeki değişiklikler, erken yaşamda meydana gelen stres olaylarına ve kronik depresyona yanıt ile ilişkilendirilmiştir.[67, 70, 71] Bu araştırmaların çoğu, sıçan

modelleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir[72, 73] ve epigenetik ile nöropsikiyatrik fenotipler arasındaki ilişkilere ilginç öngörüler sağlamıştır.

2.2. Diyet

Diyet kelimesi, kilo verme rejiminden ziyade hem zihinsel hem de fiziksel sağlığı içeren sağlıklı bir yaşam tarzı kavramını temsil eden Yunanca diaita' dan gelmektedir.[74] Diyet, vücut ağırlığını azaltmak, korumak veya artırmak ya da diyabet ve obezite gibi hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için düzenli bir şekilde yemek yeme uygulamasıdır. Kilo ile ilgili sağlık sorunları olan kişilere kilo vermek için diyet önerilir, ancak sağlıklı kişiler için önerilmez.[75] Kısıtlı bir diyet, kilo vermek isteyenler tarafından daha sık izlenir. Bazı insanlar kilo almak için bir diyet uygular (kas form). Diyetler, sabit bir vücut ağırlığını korumak ve sağlığı iyileştirmek için de kullanılabilir.

2.2.1. Az Yağlı Diyetler

Düşük yağlı diyetler, kişinin diyetindeki yağ yüzdesinin azaltılmasını içerir. Daha az yağ tüketildiği için kalori tüketimi azalır. Düşük yağlı diyetlerin (kalori alımını kısıtlamadan), alışılmış yemeye göre ortalama 3,2 kg (7,1 lb) kilo kaybına neden olduğu bulunmuştur.[76] Kilo kaybı için, kilo verme başarısını makro besin bileşimi belirlemediğinden, düşük yağlı diyetler düşük karbonhidratlı diyetlere benzer şekilde fizyolojik mekanizmaları etkilemektedir. Her ikisi de kalp hastalığı ve obezite gibi durumların oluşumunu önlemeyi amaçlar. Yağ, gram başına dokuz kalori sağlarken, karbonhidratlar ve proteinlerin her biri gram başına dört kalori sağlar. Az yağlı diyet aslında doymuş yağ asidi ve kolesterol sınırlamasını içermektedir. Tüm yağlar doymuş yağ asidi içerdiğinden, yüksek yağlı diyet alan birey; hayvansal ürünlerden uzaklaşsa bile aldığı doymuş yağ miktarı kabul edilemeyecek kadar yüksek düzeylerde olduğu ifade edilmektedir. Doymuş yağ alımını kontrol etmek için toplam kalorinin % 35' inin yağ alımı ile sınırlandırılması önerilir.[77]

Az yağlı diyetlerin vücut ağırlığı, fizyolojik ve fizyopatolojik mekanizmalara etkisi

Düşük yağlı diyetlerin kilo kaybı için etkinliğinin, uzun vadede düşük karbonhidratlı diyetlerinkine büyük ölçüde benzer olduğu gösterilmiştir. Kalp hastalığının önlenmesi için az yağlı diyetler teşvik edilmektedir. Yağ alımını; toplam kalorinin %35-40'ından, %15-20' sine düşürmenin, total kolesterol (TK) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü %10 ile %20 oranında azalttığı ve bu düşüşün çoğunluğunun doymuş yağ alımındaki azalmadan kaynaklandığı gösterilmiştir. Çok sayıda çalışmada doymuş yağın TK ve LDL kolesterolü yükselttiği gösterilmiştir ve ayrıca daha yüksek kalp hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir.[77]

2.2.2. Düşük Karbonhidratlı Diyetler

Düşük karbonhidratlı diyetler, ortalama diyete göre karbonhidrat tüketimini kısıtlayan diyetlerdir. Karbonhidrat oranı yüksek gıdalar (örneğin ekmek, makarna, şeker) sınırlıdır ve bu gıdalar yerini daha yüksek oranda yağ ve protein içeren gıdalar (örneğin balık, kabuklu deniz ürünleri, et, kümes hayvanları, kuruyemişler ve tohumlar, yumurta, peynir) ile düşük karbonhidratlı gıdalara (örnek olarak lahana, pazı, ıspanak, karalahana ve diğer lifli sebzeler) bırakmışlardır. Düşük karbonhidratlı diyetlerin makro besin oranları standardize edilmemiştir. Düşük karbonhidratlı diyetlere ilişkin 2016 tarihli bir inceleme, günde 50 g karbonhidrat (toplam kalorinin %10' undan az) içeren diyetleri "çok düşük" olarak ve kalorilerinin %40'ını karbonhidratlardan alan diyetleri "hafif" düşük karbonhidratlı diyetler olarak sınıflandırmıştır.[78, 79] Düşük karbonhidratlı diyet savunucuları: (a) Düşük karbonhidratlı diyetlerin başlangıçta dengeli bir diyete göre biraz daha fazla kilo kaybına neden olabileceğini söyleyen araştırmaları desteklemektedirler, ancak bu savunulabilir değildir; çünkü uzun vadede başarılı kilo kaybının düzenlenmesi, makro besin oranlarıyla değil, kalori alımıyla belirlenmektedir.[80-82](b) Karbonhidratların insülin seviyelerini yükselttikleri ve gereksiz yere yağ birikmesine neden oldukları için

benzersiz şekilde şişmanlatıcı oldukları söylenen bir "karbonhidrat-insülin hipotezi" önermektedirler.[83]

Düşük karbonhidratlı diyetlerin vücut ağırlığı, fizyolojik ve fizyopatolojik mekanizmalara etkisi

Düşük yağlı, düşük karbonhidratlı ve Akdeniz diyeti alan grupları karşılaştıran bir çalışma, çoğu insanın, düşük karbonhidratlı diyete altı ay bağlı kaldığını, ancak daha sonra iki yıl içinde düşük karbonhidratlı grubun diyetteki en yüksek gecikme ve bırakma insidansına sahip olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni, düşük karbonhidratlı diyetlerdeki nispeten sınırlı gıda seçimi olabileceği ifade edilmiştir.[84] Kısa ve orta vadede, düşük karbonhidratlı diyet uygulayan kişiler, düşük yağlı diyet uygulayan kişilere göre daha fazla kilo kaybı yaşayabilmektedirler. 2018 incelemesi, "yüksek kaliteli meta-analizler, iki diyet arasında kilo kaybında çok az fark olduğunu veya hiç fark olmadığını" bildirmiştir.[85, 86] Düşük karbonhidratlı diyet, LDL kolesterol seviyelerini yükseltme eğilimindedir ancak bunun kardiyovasküler sağlığı nasıl etkileyeceği belirsizliğini korumaktadır: Trigliserid (TG) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol değerlerindeki olası olumlu değişiklikler, LDL ve toplam kolesterol değerlerindeki olası olumsuz değişikliklere karşı tartışmalıdır.[87-89] Düşük karbonhidratlı diyetlerin, özellikle çok düşük karbonhidratlı diyetlerin, uzun vadede, kan basıncı kontrolü dâhil, kardiyometabolik risk faktörlerini iyileştirmede düşük yağlı diyetlerden daha iyi performansa sahip olduğu gösterilmiştir. Genel olarak, tip 1 diyabetli kişilere kişiselleştirilmiş bir beslenme planı izlemeleri tavsiye edilir; düşük karbonhidratlı diyetlerin etkinliğine dair sınırlı kanıtlar vardır. Belirlenen bireyler için, dikkatle yönetilen insülin dozlaması ile birlikte düşük karbonhidrat rejimini takip etmek uygun olabilmektedir.[90] Bir diyetteki karbonhidrat oranı, tip 2 diyabet riskiyle bağlantılı değildir, ancak şekerle tatlandırılmış içecekler veya beyaz pirinç gibi belirli yüksek

karbonhidratlı maddeleri içeren diyetlerin artan bir risk ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Amerikan Diyabet Derneği' ne göre, diyabetli insanlar "bireysel makro besinlere, mikro besinlere veya tek gıdalara odaklanmak yerine sağlıklı beslenme kalıpları geliştirmelidir." Diyetteki karbonhidratların " sebzeler, baklagiller, meyveler ve süt ürünleri (süt ve yoğurt) ve kepekli tahıllardan" alınması gerektiğini, yüksek derecede rafine gıdalardan ve şekerli içeceklerden kaçınılması gerektiğini tavsiye etmektedirler. Amerikan Diyabet Derneği, glisemik hedefleri karşılayamayan veya anti-glisemik ilaçları azaltmanın bir öncelik olduğu tip 2 diyabetli bireyler için düşük veya çok düşük karbonhidrat diyetlerinin uygun bir yaklaşım olduğunu söylemektedir.[89, 90] Düşük karbonhidratlı bir diyetin, yoğun egzersiz çabaları için dayanıklılık kapasitesini azalttığı bulunmuştur ve bu tür çabaların ardından tükenen kas glikojeni, düşük karbonhidratlı bir diyet alındığında ancak yavaşça yenilenmektedir. Atletik antrenman sırasında yetersiz karbonhidrat alımı, gözlenen performans düşüşünden sorumlu olabilecek metabolik asidoza neden olduğu gösterilmiştir.[91]

2.2.3. Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet veya düşük karbonhidrat, yeterli protein ve yüksek yağ diyeti, basitleştirilmiş haliyle şekersiz, nişastasız diyet, vücudun glikoz yerine keton üretip yakmasını sağlamak için günlük kalori gereksiniminin mümkün olduğunca az miktarını şeker ve karbonhidratlardan, büyük çoğunluğunu ise yağlardan sağlanmasını hedefleyen diyettir. Ketojenik diyette protein tüketimi, -proteinler de glikoneogeneze uğrayabildiğinden dolayı- yeterli olduğu kabul edilen ölçüyle sınırlandırılmaktadır.

Ketojenik diyetin fizyolojik mekanizması:

Karbonhidratlı beslenmede besinlerde bulunan karbonhidratlar sindirimle glikoza dönüştürülür. Bu glikoz dolaşım sistemi ile vücudun bütün hücrelerine taşınır, mitokondrilerde enerjiye çevrilir ve özellikle kas ve beyin fonksiyonlarının

gerçekleştirilmesinde kullanılır. Vücudun ihtiyacından fazla alınan proteinler de sindirimle glikoza dönüştürülür ve aynı işlevi görür. Beslenirken karbonhidrat ve protein gereğinden fazla tüketilmiş ve vücudun enerji ihtiyacından daha fazla miktarda glikoz üretilmişse, insülin salınımı gerçekleşir, bu da fazla glikozun yağa dönüştürülüp, kandaki glikoz seviyesinin düşmesine neden olur. Beslenirken vücudun enerji gereksiniminden daha az miktarda karbonhidrat ve protein alınmışsa, bu durum glukagon ve epinefrin salınımına, bu da karaciğerin yiyeceklerdeki yağları veya vücudun kendi depoladığı yağları yağ asitlerine ve keton grubu moleküllerine dönüştürmesine neden olur. Keton cisimleri olarak belirtilen bu moleküller dolaşım sistemiyle kas ve beyin hücrelerine ulaştırılır ve mitokondrilerde enerji üretilirken glikoz alternatifi olarak yerlerini alırlar. Ketozis olarak adlandırılan, kanda keton cisimcikleri bulunması durumu, idrarda ve nefeste asetona benzer bir koku olarak kendini belli etmektedir. Diyetisyen Keri Gans' a göre, "keto diyeti" 2018' de Google arama motorunda en çok aranan diyet türü idi. 2021'de US News & World Report tarafından genel olarak en iyi 39 diyet arasında 37. sırada yer alarak ve en iyi hızlı kilo verme diyetlerinin dördüncüsü olmuştur. Ketojenik diyet kullanıcıları, katı karbonhidrat yoksunluğu gerektirdiğinden ve diyetin sürdürülmesi zor olduğundan sürdürülebilir kilo kaybı sağlayamayabilir. Yan etkiler kabızlık, yüksek kolesterol, büyümenin yavaşlaması, asidoz ve böbrek taşlarını içerebilmektedir.[77, 92] Bazı insanların atipik bir metabolizmaya sahip olduğu ve bu nedenle ketojenik bir diyet benimsemenin metabolik olarak fayda sağlayacağı varsayılmıştır, ancak 2020 itibariyle bununla ilgili uzun vadeli bir araştırma yapılmamıştır.[85, 87]

Ketojenik diyetin vücut ağırlığına, fizyolojik ve fizyopatolojik mekanizmalara etkisi

Ketojenik diyet, ilaca dirençli çocukluk çağı epilepsisini tedavi etmek için kullanılan yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı bir diyettir. Kilo kaybı için ketojenik diyet mekanizması, düşük karbonhidrat nedeni ile vücudun en önemli enerji kaynağı olan

glikozdan yoksun kalması ve depolanan yağdan enerji üretiminin gerçekleşmesi esasına dayanmaktadır.[92] Kalp hastalıkları bulunan kişilerde düşük karbonhidratlı diyetlerin herhangi bir yararı veya zararı olup olmadığı hakkında kesin bir sonuç olmamasına rağmen, bu tarz diyetlerin uzun dönemde LDL seviyelerinde artışa neden olarak ateroskleroz geliştirmesi ihtimal dahilindedir. Yüksek tansiyona karşı etkileri konusunda kısıtlı araştırmalar bulunsada, düşük karbonhidratlı diyetlerin yüksek kan basıncına iyi gelebileceği düşünülmektedir. Ketojenik diyetin bir biçimini deneyen epilepsili çocukların ve gençlerin yaklaşık yarısında, nöbet sayısının en az yarı yarıya düştüğü ve diyetin kesilmesinden sonra da etkinin devam ettiği görülmüştür. Bazı kanıtlar, epilepsili yetişkinlerin diyetten fayda görebileceğini ve değiştirilmiş Atkins diyeti gibi daha az katı bir rejimin benzer şekilde etkili olduğunu göstermektedir. Yan etkiler kabızlık, yüksek kolesterol, büyümenin yavaşlaması, asidoz ve böbrek taşlarını içerebilir.[92-94] Pediatrik epilepsi için orijinal terapötik diyet, vücut büyümesi ve onarımı için yeterli protein, yaş ve boy uzunluğuna uygun ağırlığı korumak için yeterli kaloriyi sağlar. Ketojenik diyet, nişastalı meyve ve sebzeler, ekmek, makarna, tahıllar ve şeker gibi yüksek karbonhidratlı gıdaları hariç tutarken, tereyağı, krema, fındık gibi yağ oranı yüksek gıdaların tüketimini artırarak elde edilir. Çoğu diyet yağı, uzun zincirli trigliseridler adı verilen moleküllerden yapılır. Bununla birlikte, uzun zincirli trigliseridlerden daha kısa karbon zincirlerine sahip yağ asitlerinden yapılan orta zincirli trigliseridler daha ketojeniktir. Orta zincirli trigliserid ketojenik diyeti olarak bilinen klasik diyetin bir çeşidi, bir çeşit hindistan cevizi yağı kullanır. Kalorilerin yaklaşık yarısını sağlamak için orta zincirli trigliseridler açısından zengindir. Diyetin bu varyantında daha az toplam yağ gerektiğinden, daha fazla çeşitli yiyecek seçeneklerine izin vererek daha fazla karbonhidrat ve protein tüketilebilir.[94-96] Antikonvülsan ilaçlar başarısız olduğunda, diğer seçenekler arasında epilepsi ameliyatı, vagus siniri uyarımı ve ketojenik diyet yer almaktadır. Ketojenik

diyetin olası terapötik kullanımları, Alzheimer, amyotrofik lateral skleroz, baş ağrısı, nörotravma, ağrı, Parkinson hastalığı ve uyku bozukluklarını içeren birçok nörolojik ve psikiyatrik bozukluk için incelenmeye devam edilmektedir.[97]

2.2.4. Düşük Karbonhidratlı Yüksek Yağlı Diyet ve Fizyolojik Etkileri

Düşük karbonhidratlı yüksek yağlı (DKYYD) diyet, kilo vermekten kronik hastalıkların, özellikle diyabetin yönetimine kadar çeşitli sağlık hedeflerine ulaşmak için bir diyet aracı olarak klinik uygulamada giderek daha fazla kullanılmaktadır.[98-100] Bu yeme tarzının, metabolik sağlık üzerindeki yararlı sonuçları nedeniyle hem kısa hem de uzun vadede etkili olduğu gösterilmiştir Bununla birlikte, DKYYD beslenme çevrelerinde oldukça tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Bunun olası iki nedeni vardır: (1) DKYYD diyetlerinin belirli besinlerden yoksun olduğu ve bu nedenle besin eksikliği riskini artırdığı varsayımı (2) diyetlerin doymuş yağ içeriği ve yüksek alımların kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği spekülasyonları ile ilgili endişelerdir.[101-103] DKYYD beslenme yaklaşımı, herhangi bir gıda grubunu özel olarak dışlama eğiliminde değildir, bunun yerine genel olarak yüksek yüklü karbonhidratlı gıdalardan alımın azaltılmasına odaklanır ve yenen karbonhidrat gıda kaynakları işlenmiş olanlara tercih edilmektedir.[104, 105] Buna karşılık, vejetaryen ve vegan diyetler, hayati mikro besinleri içeren, birkaç gıda grubunu dışlayan yeme tarzlarıdır. Geleneksel bir vegan diyeti B12 vitamini açısından yetersizdir, bu vitamin sadece hayvansal kaynaklı gıdalardan elde edildiğinden ayrıca bu diyeti yapanlar yağda çözünen A ve D vitaminleri bakımından da eksiktirler. Bilinen bu besin eksikliği risklerine rağmen, ulusal ve uluslararası beslenme örgütleri bu diyetlerden caydırıcı olamamaktadır. Buna karşılık, karbonhidrat kısıtlı diyetler hala birçok diyetisyenler ve ilgili ulusal kuruluşlar tarafından hoş karşılanmamaktadır.[106-108] Demir biyoyararlanımı, ağırlıklı olarak ekmek ve tahıllar gibi tam tahıllarda bulunan fitatlar tarafından azaltılır. Biyoyararlanımı azaltan diğer

bileşikler polifenoller ve oksalatlardır ve sebze ve meyvelerde bulunurken tam tahıllarda da bulunur. DKYYD diyeti tipik olarak tahıllarda çok düşüktür (veya yoksundur), bu da böyle bir diyet tüketenler için daha yüksek demir biyoyararlanımı anlamına gelebilmektedir.[109] DKYY diyetleri kapsamında tartışılan üç besin bileşeni vardır: (a) B vitaminleri ve lif, tiamin ve lif tahıl bazlı gıdalarda vardır; DKYY diyetlerindeki eksikliği eleştirilir. Tiamin karbonhidrat metabolizmasındaki önemi sebebiyle bilişsel işlevleri etkileyebilmektedir. DKYYD, tam tahıllardan yoksun olsa da hem çözünür hem de çözünmeyen liflerin sebzelerden, bazı meyvelerden, kabuklu yemişlerden ve tohumlardan kolayca elde edilebilmektedir. (b) Protein, DKYYD ile ilgili protein içeriğinin eşik değerin üzerinde olduğu ile ilgili eleştirilerdir, maksimum protein eşiğini %2 aşmaktadır. (c) Esansiyel yağ asitleri, Omega-6, omega-3 çoklu doymamış yağ oranı mümkün olduğunca az olan yağlı gıdalar (iç yağı, yağlı et, zeytinyağı, hindistan cevizi yağı, tereyağı gibi geleneksel yağlarla) içermektedir. Yeme biçiminin temel bir özelliği, linoleik asit (omega-6) alımını en aza indirmek için tohum yağlarının (örneğin kanola, ayçiçeği, soya fasulyesi, mısır yağı ve pirinç kepeği yağı) tüketiminin teşvik edilmemesidir. Çalışmalar Omega-6, omega-3 çoklu doymamış yağ yüksek oranının proinflamatuvar olduğunu ve kardiyovasküler hastalık, kanser, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar gibi kronik hastalıkların patogenezini iyileştirmede rol oynadığını göstermektedir.[110-112]

2.2.5. Düşük Kalorili Diyet

Yetersiz beslenmeye neden olmadan gıda alımını azaltan bir diyet rejimidir. Kalori kısıtlaması genellikle vücut ağırlığını azaltmak için kasıtlı olarak uygulanır.[113] Kalori kısıtlamasının uzun vadeli etkileri insanda bilinmemektedir. Kalori kısıtlaması sırasında kilo veren kişilerde soğuğa duyarlılık, adet düzensizlikleri, kısırlık veya hormonal değişikliklerin gelişme riski söz konusudur.[114-116]

2.2.6. Çok Düşük Kalorili Diyet

Çok düşük kalorili diyetler günde 800 kilokalori veya daha az enerji alımı olan diyetlerdir, düşük kalorili diyetler ise günde 800-1200 kcal arasındadır.[117]

Güvenlik endişeleri nedeniyle çok düşük kalorili diyetlerin rutin kullanımı önerilmez, ancak bu yaklaşım, obez bireylerde hızlı kilo kaybı için klinik bir gerekçe varsa doktorun yakın gözleminde kullanılmaktadır. Vücudu açlığa maruz bırakır; karbonhidratların toplam eksikliği, protein tasarrufu yapmaktan kaçınır ve böylece yağsız kas kütlesi kaybının yanı sıra, gut riskinin artması ve elektrolit dengesizlikleri gibi diğer olumsuz yan etkiler üretir ve bu nedenle tavsiye edilmez. Bariatrik cerrahiden önce karaciğer yağının azaltılması ve kilo kaybı için önerilmektedir. Yetersiz makro besin ve mineral alımına sahip, izlenmeyen çok düşük kalorili diyetler, açlık veya yeniden beslenmeyle ventriküler taşikardi yoluyla elektrolit dengesizliğine ve ani ölüme neden olma potansiyeline sahiptir.[118-120]

2.2.7. Oruç

Oruç, öğünler arasında uzun bir zaman aralığı olan bir durumdur. Diyette uzun süreli (periyodik) oruç tavsiye edilmez, bunun yerine küçük aralıklarla küçük porsiyonlar tüketmek önerilir. Uzun süre oruç tutmak da yetersiz beslenme riski nedeniyle tehlikeli olabilir ve sadece tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.[121]

2.2.8. Detoks Diyetleri

Detoks diyetleri, detoksifiye edici etkileri olduğunu iddia eden diyet planlarıdır. Genel fikir, çoğu gıdanın kirletici maddeler içerdiğini ileri sürmektedir: “lezzet arttırıcılar, gıda boyaları, böcek ilaçları ve koruyucular gibi insan yaşamı için gereksiz sayılan maddeler”. Bilim insanları, diyetisyenler ve doktorlar, genellikle "detoks diyetlerini" zararsız olarak görürken (beslenme eksikliği ile sonuçlanmadıkça),

destekleyici olgusal kanıtların veya tutarlı gerekçelerin olmaması nedeniyle "detoks diyetlerinin" değeri ve gerekliliği konusunda genellikle tartışmaktadırlar.[122]

2.2.9. Çevresel Olarak Sürdürülebilir Diyetler

Başka bir diyet türü, diyet yapanın sağlık üzerindeki etkilerine değil, çevresine odaklanır. Şunları yaparak diyetlerin çevresel etkilerini azaltmaya yönelik öneriler sunar: Eti günde kişi başına 70 gr'a düşürmek, bitkisel proteinlere öncelik vermek, sürdürülebilir kaynaklardan balıkları teşvik etmek, orta düzeyde süt tüketimi, tam tahıllı nişastalı yiyeceklere odaklanmak, mevsimlik yerel kaynaklı meyve ve sebzelerin teşvik edilmesi, yüksek yağlı, şekerli ve tuzlu gıdaların aşırı tüketimini azaltmak, sağlıklı hidrasyon için fiili seçim olarak musluk suyu ve şekersiz çay/kahveyi teşvik etmek, gıda israfını azaltmak.[123]

2.3. Beslenme Davranışı

Beslenmeye sağlıklı yaklaşım davranışı, insanın gelişimsel değişimi ile birlikte artan bilinç ve istemli davranışlarla ilişkilendirilmiştir.[124] Yapılan çalışmalarda yeme davranışında beklenen değişikliğin, bireyin uygun motivasyona ve isteğe sahip olması durumunda meydana gelebileceği, bunun da, değişimin başlayabileceğinin göstergesi olacağına işaret etmişlerdir.[125] Davranıştaki değişiklikler, gerekliliğin yönü ve ölçeği hakkında bilgi ve farkındalık ile önceden koşullandırılabilir. Beslenme davranışındaki bir değişiklik, kişinin kendi beslenme tarzına yönelik yeni bir tutum benimsemesiyle eşdeğerdir. Doğası gereği karmaşık olduğundan, yeme davranışında oluşacak bir değişiklik, bilişsel (bilgi edinme ve faydaların belirlenmesi), duygusal (olumlu yaklaşım, tatmin vb.) ve davranışsal (belirli eylemlerde bulunma gibi) yönleriyle ele alınmalıdır.[126]

2.3.1. Beslenme ve Mental Sağlık

Hem makro hem de mikro besinlerin eksikliği, davranış problemlerinde oluşan artış ile ilişkilendirilmiştir[127-129] ve besin takviyesinin belirli nöro-psikiyatrik bozuklukların tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır.[130-134] Hatta bir dizi olumsuz psikiyatrik sonuç gebelik sırasında sağlıksız beslenme ile ilişkilendirilmiştir.[135, 136] Çeşitli çalışmalar düşük metilasyon ve folat düzeylerinin; depresyon, yorgunluk, otizm ve diğer nörolojik hastalıklarla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür.[137-140] Ayrıca, uygun olmayan metilasyon paternlerinin otizm ve şizofreni gibi bir dizi sağlık sorununa katkıda bulunabileceği fikrini destekleyen önemli kanıtlar vardır.[141-145] Mikrobesinlerdeki beslenme kofaktörleri DNA metilasyon süreçlerini yönetmede önemli bir rol oynayabilir ve epigenetik düzenleme beyin gelişimi ve zihinsel sağlığa geniş ölçüde dahil edilmiştir. Bazı zihinsel bozuklukların tedavisinde diyet faktörlerinin potansiyel terapötik rolüne işaret eden artan sayıda kanıt vardır. Bu tür terapötik etkiler için olması beklenen etki mekanizması, genom üzerinde etkili olan epigenetik modifikasyondur. Ancak, diyet takviyesinin epigenetik süreçler üzerindeki potansiyel etkilerine dair bilgiler de oldukça sınırlıdır.[146]

2.3.2. İştahın Düzenlenmesi

Enerjinin biyolojik kontrolü ile belirlenen iştah düzenlemesi; anlaşılması ve yeme davranışı ile ilgili belirleyici biyolojik çerçevelere dahil edilmesi oldukça önemlidir. Bu biyolojik çerçeve, sadece beslenme sürecinin mekanik kontrolünü sağlamakla kalmadığı gibi, aynı zamanda tüm psikolojik teorilerin uyması gereken fiziksel alanı da oluşturur. Aslında, iştah düzenlemesi, yeme davranışının "donanımıdır". İştah düzenleme terminolojisinin temel taşları, bir yemeği farklı "aşamalar" olarak bölümlere ayıran dört farklı teorik süreçte özetlenebilir. Bunlar, bir yemeğin bağlamını ve bunun biyolojik

sonuçlarını sağlar. Bu kavramları anlamak, yeme sürecinin kategorize edilmesine ve aşamalara ayrılmasına izin verdiği için önemlidir.[147] Bu dört aşama aşağıdaki gibidir:

1. Açlık ve tokluk: İştah düzenlemesi dahilinde tokluk iki ayrı terimle ifade edilir: "doygunluk" ve "tokluk". Doyma, bir öğünden sonra ortaya çıkan doluluk hissidir (yani, kişiyi artık yemekten alıkoyan tokluk), tokluk ise bir sonraki öğüne başlamasını engelleyen tüm faktörleri içerir.[147]

2. Epizodik ve tonik sinyalizasyon: Bu, bir öğünde (epizodik) veya daha uzun bir süre boyunca (tonik) açlık, doygunluk ve tokluğun nörotransmiter ve hormonal kontrolünü ifade eder. Yemek yemenin epizodik kontrolü, kişinin yemek yemesini ve tok hissetmesini sağlayan üç günlük biyokimyasal döngüsüdür; tonik sinyaller ise beynin herhangi bir zamanda ne kadar enerji depoladığını bildirerek epizodik sinyallerin gücünü azaltır.[148]

3. Belirtilen bu biyolojik sinyale genellikle emilim öncesi ve sonrası adı verilir. Bu kavramlar, açlıktan, tat algılamasından ve sindirimden (emilim öncesi) sorumlu olan ve bir gıda maddesi parçalandıktan sonra salınan ve kanda bulunan (emilim sonrası) biyokimyasallarla kabaca ayırt edilir.[147]

4. Son süreç, bir yemeğin aşamalarıyla ilişkilidir ve üç farklı aşamaya ayrılır: sefalik, gastrointestinal (GI) ve besin (veya bazen substrat olarak adlandırılır) fazı. Sefalik faz, kişinin yemek yemesini, tadının algılanmasını kapsar ve yutma ile sonuçlanır. GI evre, hem gıdanın sindirim sistemi boyunca mekanik hareketi hem de bu hareketin hormonal bağlantıları dahil olmak üzere, gıdanın mide ve bağırsak geçişini dikkate alır. Son olarak, besin fazı, besinlerin kan dolaşımına emilimini ve bu ürünlere depolanması, kullanımı ve etkileri açısından vücutta ne olduğunu araştırır.[149]

Açlık ve doygunluğun biyolojik kontrolü bilgisine sahip olmanın yanı sıra, beynin yeme davranışında sahip olduğu diğer rollerinin de farkında olmak aynı derecede

önemlidir. Bunlar, tat algısı ve belirli yiyecekleri yemeye yönelik motivasyonları içerir. Esasen bu, yiyecekleri beğenme ve isteme sürecidir.

2.3.3. Beğenme

Beğenme, tat deneyiminin getirdiği hedonik etki veya zevktir. Yeme davranışı araştırmasında, beğenmeye genellikle yemeğin lezzeti denir. Bazı yiyecekleri tüketme konusunda doğuştan gelen tercihler vardır. Bu, koşulsuz sevme olarak bilinir, çünkü insan beyni bu zevkleri doğumdan itibaren beğenmeye "donanımlandırılmıştır". Bir öğrenme süreciyle sevilebilen yiyecekleri sevme ise "koşullu beğenme" olarak bilinir ve büyük ölçüde bireysel farklılıklara bağlıdır. Koşullu beğenmenin örnekleri, ağızdaki ağrı reseptörlerini harekete geçiren baharatlı yiyecekler olabilir. Koşullu beğenme, maruz kalmanın sayısına ve uzunluğuna bağlıdır. Koşulsuz veya şartlandırılmış, alışılmışın dışında veya tanıdık, sevilen yiyeceklerin tüketimi, ruh halini iyileştiren ve onu tekrar yeme arzusunu pekiştiren ödül sistemini harekete geçirir. Sevmekten sorumlu nörobiyolojik yol, nükleus solitarius (NTS) çekirdeği ile nükleus akumbens arasındadır. Bu yol, hem endojen opioid peptidler (EOP) hem de gama-aminobütirik asit (GABA) nörotransmiterler tarafından kontrol edilir.[147]

EOP'ler (β-endorfinler, dinorfin A ve enkefalinler dahil) soliter çekirdekte bulunur ve gıda alımını arttırdığı gösterilmiştir. Merkezi olarak infüze edilen EOP'nin oreksijenik etkisi kısa sürer[150] ve gıda alımını çok az arttırır. Bu, EOP'nin diğer güçlü iştah artırıcı nörotransmiterlerin aşağı akışında olduğunu ve açlık veya tokluktan ziyade yeme ile ilişkili faktörlerle (örneğin lezzet) ilişkili olduğunu göstermektedir. EOP sinyalleri, akümbens çekirdeğinde sonlanır ve GABA'nın salınmasını uyarır.

Beynin lezzeti ve beğeniyi kontrol eden en önemli alanı, NTS ile nükleus akumbens arasındaki yoldur; ancak, diğer alanlar da sisteme girift şekilde dahil edilir. Örneğin, amigdala tat tercihinde role sahiptir[151] ve soliter yolun çekirdeği ile hipotalamus

arasındaki bağlantıları sürdürür.[152] Tercih edilen tatlar, yiyecek seçiminin ve lezzetinin önemli belirleyicileridir, çünkü bu tatlar genellikle bir bireyin diyetinin içeriğini ve hangi yiyeceklerin yenmesinin kabul edilebilir olduğunu tanımlayacaktır. İlginç bir şekilde, yemeklerin tadına bakarken her insanın aynı duyusal deneyime sahip olmadığı gibi, bazı insanların daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.[147]

Bu, tat duyarlılığı olarak bilinir ve beyin sapındaki soliter sistemin çekirdeğine yakın olan lateral parabrakiyal çekirdek ile parietal lobdaki talamokortikal yapılar arasındaki yolla kontrol edilir. Ayrıca, lateral parabrakiyal çekirdeğin diğer nöronları, tattan hoşlanmamadan sorumlu olan frontal korteks ve hipotalamusta sonlanır.[153] Soliter sistemin çekirdeği gibi, lateral parabrakiyal çekirdek de EOP'yi ana nörotransmiterleri olarak kullanır, bu nedenle 'lezzetli' yiyecekler yemenin endojen ödülünde role sahiptir.

2.3.4. İsteme

Bir yiyeceği sadece sevmek onun tüketimine yetmez. Ayrıca onu elde etme güdüsüne de sahip olmak gereklidir. Bu dürtü, belirli bir gıda maddesini tüketme isteğinden kaynaklanmaktadır. İsteme, beyin sapından ön beyne uzanan tek bir nörotransmiter yolu tarafından kontrol edilir. Bu yol ventral tegmentumda başlar ve mesolimbik ön beyne doğru uzanır ve sinyal olarak dopamini kullanır. Aslında, beğenme ile benzer nörobiyolojik kontrolleri takip eder ve anatomik olarak beğenmeyi istemekten ayırt etmek oldukça zordur. Birlikte var olurlar ve bu nedenle paralel yolları izleyen devreler tarafından kontrol edilirler. Beğenme ve isteme arasındaki fark, aslında kullandıkları nörotransmiterdir.[147] Tat hassasiyeti, sevme ve endojen opioid peptidleri ile ilişkilendirilse de, ödül hassasiyeti dopamin ile ilişkilidir. Ödül hassasiyeti beyindeki dopamin konsantrasyonları tarafından kontrol edilir. Daha yüksek dopamin konsantrasyonlarına sahip kişiler, özellikle sunulan yiyecek beğenilirse, yiyeceğe daha duyarlı olma eğilimindedir.[154] Bu nedenle, dopamin yollarında oluşacak herhangi bir

aksamanın, insanlarda her şeyi daha fazla 'isteme' arzusuna neden olduğu söylenebilir. Ödüle duyarlılığı daha yüksek olan kişilerin daha yüksek vücut kitle indekslerine ve yiyecek isteklerine sahip olma eğiliminde oldukları da gösterilmiştir.[155] Dahası, ödül duyarlılığı, tatlı ve yağlı yiyeceklerin tercih edilmesiyle ilişkilendirildiği için gıdanın hedonik değerini de içerir.[156] Bunun nedeni muhtemelen dopaminin çok işlevli rolü ve hareket ve duyusal sistemlerin kontrolündeki rolüdür.

2.3.5. Tokluk Kaskadı

Tokluk kaskadı, açlık, doygunluk ve tokluk deneyimini kavramsallaştırmanın bir yoludur ve bu da yemeğin başlangıcını, ortasını ve sonunu belirler. Açlıktan doygunluğa geçişi destekleyen ve tekrar açlığa dönmeden önce tokluk ile biten dört alanın işlemlerini detaylandırır.[157] Bu dört biyopsikolojik alan, dört farklı faktör grubunun katkılarından oluşur: bilişsel, duyusal, sindirim sonrası (pre-absorptif) ve emilim sonrası (post-absorptif). Son öğünün hatırlanması gibi yiyeceklerle ilgili bilişler ve öğrenilmiş çağrışımlar, yemek yeme arzusundan önce gelir. Yiyeceklerin görülmesi ve kokusu gibi duyusal faktörler de mide salgılanmasını tetiklediği için yemeye neden olabilir.[158] Sindirim sonrası (pre-absorptif) faktörler, GİS'de yiyecek varlığından kaynaklanır. Son olarak, post-absorptif aşama, kandaki metabolitlerin varlığına işaret eder. Bu sinyallerin etkisi, yutulduktan birkaç saat sonrasına kadar ortaya çıkabilir. Beden ve beyin arasında yeterli iletişimi sağlamak için, her bir alandan gelen sinyaller farklı zaman dilimlerine sahiptir, bazıları birkaç dakika içinde kaybolurken diğerleri saatlerce sürebilmektedir.[147]

2.4. Yeme Davranışının Merkezi Kontrolü

İştah düzenlemesinin merkezi kontrolü, hayvanlar alemi boyunca oldukça az değişiklik gösterir. Balıktan insanlara kadar tüm hayvanlar, beslenme davranışını kontrol etmekten sorumlu benzer biyolojik yolları ve nörotransmiterleri paylaşıyor gibi görünmektedirler. Bu, sistemin evrimsel geçmişte erkenden ortaya çıktığını ve zamanla

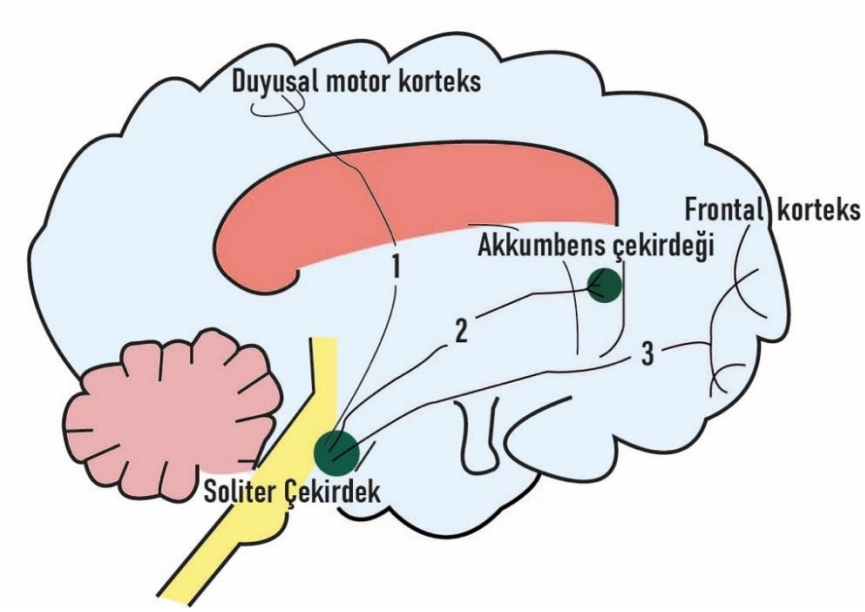
çok az değiştiğini göstermektedir. Yollar benzer olsa da bu gerçek sürecin karmaşıklığını azaltmaz. Bu süreçler Şekil 2.2.'de Woods tarafından tokluk sinyallerinin şematik gösteriminin Türkçe'ye uyarlanmasıyla gösterilmiştir.[159] Çoğu organ ve sistem, enerjinin depolanmasında veya hareket ettirilmesinde kullanılır ve tümü, beslenme davranışı üzerinde doğrudan etkisi olan biyolojik süreçler içerir. Karmaşık olmasına rağmen, sistem içinde kesin bir hiyerarşi vardır. Beyinde, üç belirli bölge yeme davranışıyla yoğun bir şekilde ilgilidir. Bunlar, iştah düzenlemesinin merkezi kontrolünü oluşturan hipotalamus, korteks ve beyin sapıdır.[147] Hipotalamus, beyinde açlığı, tokluğu ve yiyecek arayışını kontrol etmekten sorumlu birçok küçük çekirdek içeren bir bölgedir.[160] Beyin sapındaki bölgeler, korteksle birlikte, yemeye yönelik daha duyusal ve motivasyonel bileşenlerden (örneğin tat) sorumludur.[161, 162] Yemenin merkezi kontrolünü anlamak, bu merkezi bölgelerin yapılarını ve işlevlerini ve ayrıca birbirleriyle iletişim kurmak için kullandıkları nörotransmiterleri anlamak için çok önemlidir.

2.4.1. Beyin Sapı ve Yemenin Kortikal Kontrolü

Dildeki her tat reseptörü, gıda maddesinin ağza konulmasıyla içindeki tatlı, tuzlu, ekşi, acı veya umami içeriğini tespit etmek üzere uzmanlaşmıştır. Tat algısının, hayvanların ve insanların bir gıda maddesinin potansiyel kabul edilebilirliği hakkında tüm duyularından bilgi edindikleri çok yönlü bir deneyim olduğu ileri sürülmüştür[163]. Kişinin belirli bir yiyeceği tüketip tüketmemesine karar verirken, görme[164], koklama[165], dokunma[166] ve tat alma duyularını kullandıkları gösterilmiştir, bu nedenle çoklu duygusal deneyimler oldukça önemlidir.

Tat algısını kontrol etmekten sorumlu olan merkezi biyolojik yol, beyin sapındaki NTS çekirdeğinden somato-duyusal kortekse (gerçek tat algısı) ve frontal loba (ödül mekanizmaları) kadar uzanır. Bir gıdanın tadı hakkındaki bilgiler, dildeki özel tat reseptörlerinden geçirilir ve soliter sistemin çekirdeği ve beyin sapındaki lateral

parabrakial çekirdek tarafından işlenir. Bu bölgeler, nörotransmiter sinyallerini birkaç bölgeye gönderir. Beslenme davranışı için en önemlisi olan bu sinyaller şu şekilde sonlanır: Parietal lobdaki somatosensoriyel korteks; ventral tegmental alandaki nükleus akumbens ve frontal lob korteksi. Şekil 2.2.[147] detaylı olarak gösterilen bu üç yolun çalışma mekanizması şöyle özetlenebilir. Lateral parabrakiyal çekirdekten somatosensoriyel kortekse giden ilk yol (1), o anda ağızda bulunan gıda maddesinin nitelikleri hakkında bilgi edinmek için tadın değerlendirilmesiyle ilgilidir. NTS çekirdeği ile nükleus akümbens arasındaki bağlantı (2), belirli bir gıdanın tadı veya tüketilmesi ile ilgilidir ve NTS çekirdeğinden çıkıp frontal lobdaki kortekse giden üçüncü (3) yolla birlikte tat ile ilgili ödül mekanizmalarını kontrol eder. Beslemede ödül mekanizmaları, belirli bir gıda maddesini beğenmek ve yemek istemekle tanımlanabilir. Beğenme ve isteme, birbirinden bağımsız olarak işleyen ayrı yapılardır, ancak birbirleriyle son derece bağlantılı ve birbirine bağımlıdırlar.[167] Bu nedenle, yiyecek sevme ve yemek isteği, beyin sapından kaynaklanan ancak beynin farklı bölgelerinde sona eren üç farklı yolla kontrol edilir.



Şekil 2.2. Yeme davranışının beyin sapı kaynaklı 3 farklı yolağı

2.4.2. Yemenin Hipotalamik Kontrolü

Yeme davranışının epizodik kontrolü, beyinde her öğünde üç aşamadan geçen hipotalamus adlı bir bölge tarafından yönetilir: açlık (yemeye başlama zamanı), motivasyon (yiyecek arayışı) ve yemenin durması. Bu üç aşama, hipotalamustaki farklı çekirdekler tarafından kontrol edilir ve mesaj için sinyal veren farklı nörotransmitterlere sahiptir.[168] Şekil 2.3. de bu aşamaların şematik gösterimi Wood's tarafından yapılmıştır ve aşamalar ve sorumlu çekirdekler şu şekilde açıklanır.[159] Yeme davranışının epizodik kontrolünün aşamalarından sorumlu olan çekirdekler arkuat çekirdek, lateral hipotalamik (LHA) alan ve paraventriküler çekirdek (PVN)'dir. Bu sistemin vücuttaki diğer organ ve bölgelerin dışında çalışmadığını anlamak önemlidir; daha ziyade, iştah düzenlemesiyle ilişkili tüm yapı ve organlarla iletişim yollarına sahiptir ve süreci buna göre yönetir.[168]

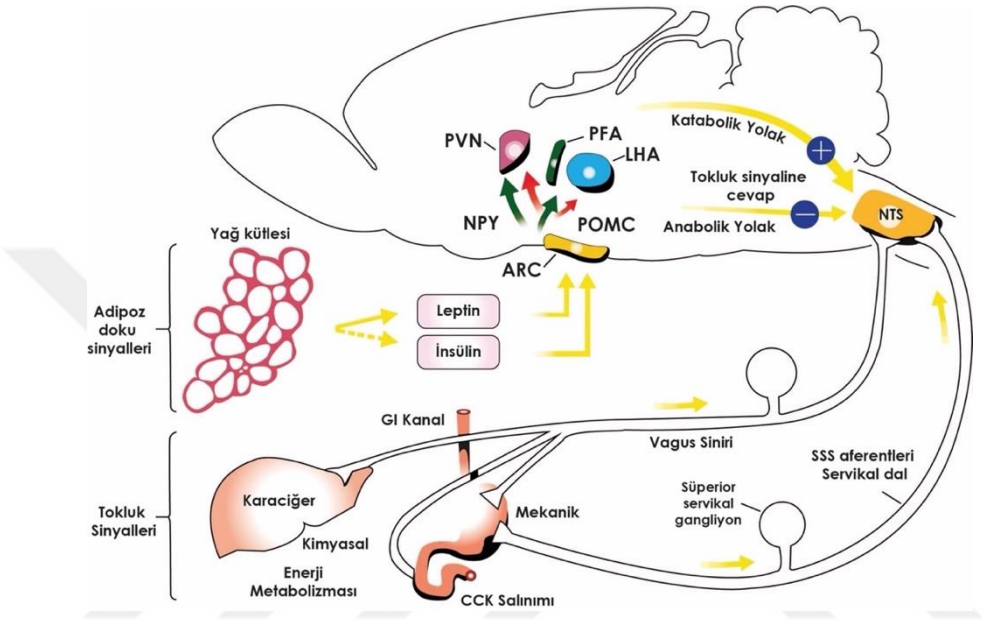
Arkuat çekirdeğin konumu, periferik ve merkezi iştahla ilgili yapılar arasındaki genel iletişim için büyük önem taşır ve hipotalamusun altında, medyan eminensin yakınında bulunur. Medyan eminens, kan-beyin bariyerinin zayıf olduğu ve arkuat çekirdek ile primer pleksus sayesinde doğrudan temas sağladığı yerdir. Bu durum arkuat çekirdeğin konumundan dolayı kan parametrelerinin konsantrasyonlarını doğrudan izleyebilir ve buna göre yemeyi başlatabilir. Arkuat çekirdek, açlık hissinden ve yemenin başlamasından sorumludur.[168] LHA yeme davranışının başlaması ile ilişkilendirilmiştir.[169] Bu alan, hipotalamusun farklı çekirdek içermeyen, ancak yeme üzerinde güçlü bir uyarıcı etkisi olan nöronları içeren alanıdır. Hipotalamustaki bu bölge, bireysel yiyecek araması yapmaktan sorumludur. Arkuat çekirdeğin veya LHA'nın hasar görmesi, normal yeme davranışlarından geri çekilme ve vücut ağırlığının kaybı ile sonuçlanır.[170]

PVN, yemeyi sağlayan nörotransmiterler[171] ile yemeyi durduranlar[172, 173] arasındaki bağlantıdır. Bu, her iki tip nörotransmiterlerin PVN'de mevcut olduğu

anlamına gelir. Bu nedenle PVN'nin, beslenmenin başlatılması ve engellenmesi için önemli bir yer olması olasıdır. Bu alanın hasar görmesi, yeme davranışından sorumlu olan rakip besleme sinyalleri arasında hatalı iletişime neden olabilir.[174]

Hipotalamus tarafından sağlanan anatomik kontrol, yeme davranışının döngüsel olduğunu göstermektedir. Her bölgede bulunan her bir nörotransmiter, bir döngü tamamlanana kadar bir sonraki bölgeye sinyal gönderir. Nörokimya, her aşamada birden fazla karmaşık nörotransmiter yolak olduğu için süreci kavramsallaştırmaya yardımcı olabilir. Ancak, nörokimyada, iştah düzenlemesi karmaşıklığını korur. Esasen, bu süreçten tek bir nörotransmiter sorumlu değildir; daha ziyade, her aşamada yemekten sorumlu olan bir sonraki anatomik alanı uyaran veya engelleyen birkaç nörotransmitter bulunur.[175] Bu rakip nörotransmiterler, yeme davranışı üzerindeki etkilerine göre iki gruba ayrılır. Yemeyi teşvik etmek için hareket ederlerse oreksijenik; yemeyi bıraktıranlar ise anoreksijenik olarak adlandırılırlar.[176] Her iki tür kimyasal da arkuat çekirdekte, LHA ve PVN'de bulunabilir. Arkuat çekirdek içinde sürekli üstünlük için savaşan dört nörotransmitter vardır. İkisi yemeğe başlamaktan sorumluyken, diğer ikisi tam tersi etkiye sahiptir. Birbirlerini engellerler ve yiyecek aramasını engellemek için doğrudan LHA'da rekabet ederler. Yemekten sorumlu iki nörotransmiter, nöropeptid Y (NPY) ve agouti-ilişkili proteindir (AGRP). Rakipleri sırasıyla kokain ve amfetamin düzenleyici transkript (CART) ve pro-opiomelanokortindir (POMC)[177]. Gün boyunca, CART ve POMC, NPY ve AGRP salınımını engeller. Yemek zamanlarında NPY ve AGRP, CART ve POMC'deki durumu değiştirir ve epizodik yeme döngüsünü başlatır.[178] NPY ve AGRP'nin salınımının tepe noktası günde üç kez olur ve yaşamın ilk evrelerinde belirlenir. Bu nedenle, erken yaşam deneyimi bireyin bir gün içinde geçirdiği döngülerin gücünü ve sayısını belirler. Her döngünün miktarında ve gücünde bireyler arası farklılıklar vardır.[147]

PVN'de yeme davranışını sonlandırmaktan sorumlu ana biyokimyasal sinyal, kortikotropin serbestleştirici faktördür (CRF).[179] CRF tek başına gıda alımını sonlandırmak için çalışmaz; serotonin, dopamin ve noradrenalin (topluca aminler olarak bilinir) dahil olmak üzere diğer nörotransmiterler PVN içindeki CRF devresinden beslenir.[180]

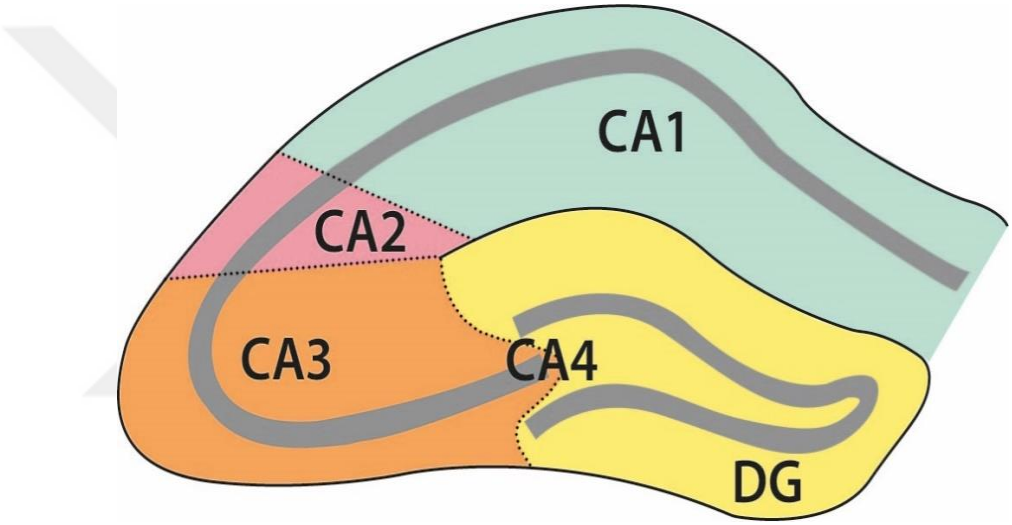


Şekil 2.3. Yeme davranışının epizodik kontrolü, yollar, ara elemanlar şematik gösterimi

2.5. Hipokampus ve Hafıza

Hipokampus, birbirine bağlı farklı katmanlardan oluşan iki taraflı bir yapıdır. Bu katmanlar, tüm yapının işlevini yürüten hiyerarşik girdiler ve çıktılarla sürekli bir devre oluşturur. Hipokampusun ana yapısı dentat girus ve aynı zamanda Cornus Ammonis (CA) olarak da adlandırılan Ammon boynuzlarından oluşur ve CA1 bölgelerini içerir. Ana girdiler hipokampusa dentat girus yoluyla parahipokampal alanlardan ve entorinal korteksten perforan denilen bir yolla girer. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, Ammon boynuzunun ekstrahipokampal devrelerle doğrudan bağlanabileceğini göstermek için hem yapısal hem de işlevsel yaklaşımlar kullanmıştır.[181-185]

Hipokampusun mikroskobik yapısı Şekil 2.4.'te şematik olarak gösterilmiştir. Hipokampusun bu yapısı, dentat girustan CA4 alt alanına inen ve sonrasında CA1 bölgesinin piramidal hücre katmanında çıkıntı yapan özel bir yoldur. Sinyaller hipokampustan ayrılır, CA1 bölgesini farklı kortikal alanlara yansıtır ve parahipokampal yapılar dentat girusta hipokampusa giren devre döngüsünde yeniden bağlanır. Hipokampus tüm türlerde iyi korunmuştur ve bu nedenle, hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, moleküler, hücresel ve doku alanlarında insanlar için son derece bilgilendiricidir.[6]



Şekil 2.4. Hipokampusun şematik mikroskobik diyagramı

Klasik işleyişte, çevresel ipuçlarıyla bağlantılı hassas bilgiler, dentat girusun granüler hücrelerini etkinleştirmek için hipokampusa girer. Bu aktivasyon, aksiyon potansiyellerinin sıklığına dayanan güçlü bir uyarandan kaynaklanıyorsa, eksitatör iletim, diğer duyusal girdiler veya duygular tarafından yönlendirilebilen inhibitör düzenlemeyi atlar ve esas olarak glutamaterjik sinapslar yoluyla tüm hipokampal devreyi izler. CA1 alt alanından gelen etkiler genellikle en az iki hedefi yansıtır: 1) kortikal alan (bellek oluşumu ve/veya bilinçli kararlar için bilgilerin entegrasyonu) ve 2) parahipokampal perforant yol (yapıya yeniden giriş ve bilgilerin birleşimi). Tüm limbik sistem boyunca

sürülen bu özel reaktivasyon mekanizması, 1937'de Papez devresi olarak tanımlanmıştır.[186]

Hipokampusun tüm alt alanları, bellek oluşumunun temeli olan, uzun vadeli potansiyasyon (LTP) olarak bilinen bir fenomeni sergiler.[187, 188] LTP'nin özellikle CA1 alt alanında hücresel temeli, sodyum, potasyum ve özellikle, kalsiyum iyonlarının geçişine izin veren glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin varlığı ile sürdürülür.[189] Klasik sodyum/potasyum nöroaktivasyonuna kalsiyum akışının eklenmesi kalsiyuma bağımlı kinaz yolunu açar, bu da post-sinaptik hücrede hem yapısal hem de fonksiyonel değişiklikler ile sonuçlanır. Bu değişikliklerden biri, hücre zarlarından serbestçe geçen ve presinaptik nöronlardan nörotransmiter (yani glutamat) salınımını artırmak için retrograd mesaj üretecek kadar küçük bir molekül olan nitrik oksit üretimine izin verir. Bu yolun blokajı, "tanımayı" olumsuz etkiler.[190] Böyle bir mekanizma, ilk girdiden gelen nöroaktivasyonu güçlendirir ve LTP'ye yol açar. LTP ayrıca, sinaptogenezi ve spinogenezi artıran fosfoinositidil 3-kinaz (PI3K) sinyal yolağının aktivasyonu ile bağlantılıdır.[191, 192] Hatırlatıcı süreçler ayrıca cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB) yoluna[193-195] ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) kaskadına bağlıdır.[196] CREB yolağının uzamsal bellekteki önemi iyi bilinmektedir.[197]

2.5.1. Beslenme, düşük karbonhidratlı diyet türleri (Ketojenik, Atkins, Dukan) ve kognitif işlevler arasındaki ilişkinin fizyolojisi

Beyin vücudun geri kalanına kıyasla çok büyük miktarda enerji tüketmektedir. Besinlerden nöronlara enerji transferinde yer alan mekanizmalar muhtemelen beyin fonksiyonunun kontrolü için temel teşkil eder. Beyin de dâhil olmak üzere insan vücut süreçlerinin tümü hem makro besinlere hem de mikro besinlere ihtiyaç duyar. Seçilmiş vitaminlerin yetersiz alımı veya belirli metabolik bozukluklar, vücuttaki besine bağlı süreçleri bozarak, nöronlardaki enerjinin yönetimi ile ilişkili olan ve daha sonra sinaptik

plastisiteyi veya yeni anıları kodlama yeteneğini etkileyebilecek bilişsel süreçleri etkileyebilir.[198]

2.6. Hafıza gelişimi için gerekli besinler

Kolin

Motor kontrol ve hafıza dâhil olmak üzere çok çeşitli işlevlere hizmet eden nörotransmitter asetilkolinin öncü molekülüdür. Kolin eksiklikleri bazı karaciğer ve nörolojik bozukluklarla ilişkili olabilir. Kolin, hücresel sentezdeki rolü nedeniyle, beyin gelişimine katkıda bulunduğundan, yavruların doğum öncesi ve doğum sonrası erken gelişimi sırasında önemli bir besindir. Erkekler, kadınlar ve çocuklar için gıdalardan alınan kolin alımı yeterli alım düzeylerinin altında olabilir. Kadınlar, özellikle hamilelik veya laktasyonda, yaşlılar ve bebekler kolin eksikliği açısından risk altındadır. Sığır karaciğer, buğday tohumu ve yumurta sarısı kolin sağlayan yaygın gıdalardır.[199, 200]

Lutein ve Zeaksantin

Lutein ve zeaksantin, çok güçlü antioksidanlar içeren karotenoidlerdir. Şimdiye kadar yapılan araştırmaların çoğu, bu karotenoidlerin görme ve gözün artan işlem hızları üzerindeki etkisine odaklanılmıştır. Son yıllarda, bilim insanları tarafıdan beyinde yeni bulunan lutein ve zeaksantin biyo-birikimi nedeniyle beyin gelişimine ve bilişe olan katkılarına odaklanılmıştır. Bu besinler çoğunlukla koyu yapraklı yeşilliklerde bulunur. Diğer bazı yiyecekler arasında yumurta, brokoli, kabak, mısır ve brüksel lahanası bulunur. Bu yiyecekler, onlardan en fazla besin maddesini almak için çiğ veya buharda pişirilmelidir.[201]

Omega 3 yağ asitleri

Omega 3 yağ asitleri beyin gelişimi ve bilişi desteklemek için gereklidir. Bu asitler, hücre reseptörlerinin hücre zarlarının içinde nasıl tepki verdiğini etkiler. İnsan vücudu, kendi başına omega 3 veya dokosaheksaonik asit (DHA) asitleri üretemez veya sentezleyemez.

Bu, hayati yağ asitler için sahip olduğumuz tek kaynağın doğrudan yediğimiz gıdalardan geldiği anlamına gelir. Birçok çalışma, diyetlerinde daha fazla miktarda balık tüketen kişilerin depresyona girme olasılığının daha düşük olduğunu göstermiştir. Balık, özellikle somon, büyük miktarda omega 3 yağ asitleri ve DHA içerir. Son 100 yılda batı medeniyetleri DHA ve omega 3 alımında önemli bir düşüş, doymuş ve trans yağlarda artış göstermiştir.[198]

Çocuklarda sağlıklı beyin gelişimi için günlük diyete eklenmesi gereken besinler: (a) Somon, omega 3 asitleri ve DHA' dan çok yüksektir; daha yağsız ancak yüksek protein kaynağı olan ton balıklı salata yerine somon balıklı salatalı sandviçler hem protein hem de omega 3 yağ asitleri sağlayacaktır. (b) Keten tohumları sadece bir yemek kaşığı keten tohumu 1.597 mg omega 3 yağ asidi içerir. (c) Yaban mersini ve çilek, birçok koyu, zengin renkli meyvenin hafızayı iyileştirdiği gösterilmiştir. (d) Fıstık/kuruyemiş/tohumlar- Fıstık, bir antioksidan olan çok iyi bir E vitamini kaynağıdır. Ayrıca beyni ve sinir sistemlerini desteklemeye yardımcı olan tiamin içerirler. Kuruyemişler ayrıca enerji ve artan konsantrasyon sağlamak için çok iyi bir protein kaynağıdır. (e) Tam tahıllar, çok fazla glikoz ve lif sağlar. Tahıllardan elde edilen lif, glikozun vücuda salınmasını düzenlemeye yardımcı olur. Glikoz şekerleri vücudunuz tarafından enerji için kullanılır. Daha yüksek enerji seviyelerinin beynin konsantrasyon seviyelerini iyileştirdiği gösterilmiştir. (f) Yağsız sığır eti, aynı zamanda enerji seviyeleri sağladığı ve konsantrasyonu arttırdığı gösterilen mükemmel bir demir kaynağıdır. (g) Renkli sebzeler kan akışını düzenlemek ve beyin hücrelerinin güçlü kalmasına yardımcı olmak için gereken antioksidanlar açısından zengindir. (h) Süt/yoğurt/mandıra, süt ürünleri vücuda B ve D vitaminleri sağlar. B vitamini beyin dokusunun büyümesi için gereklidir ve ayrıca vücuda enzimler sağlar. (i) Yeşiller, ıspanak, lahana, marul ve

karalahana gibi yapraklı yeşillikler iyi bir folat kaynağıdır ve vitamin açısından çok zengindir.[198]

B kompleks vitaminler

B vitaminleri, hücre metabolizmasında ve eritropoezde önemli roller oynayan suda çözünen bir vitamin sınıfıdır. Her B vitamini, ya temel metabolik süreçler için bir kofaktör (koenzim) ya da yeni bir metabolik ürün için prekürsördür. Kompleks şunlardan oluşur: tiamin (B1), riboflavin (B2), niasin (B3), pantotenik asit (B5), piridoksin (B6), folik asit (B9), kobalamin (B12) ve biyotin. B vitaminleri sentezlenmez ve bu nedenle besinlerden alınması gerekir. B-kompleks vitaminleri suda çözünen vitaminlerdir, yani vücutta depolanmazlar. Sonuç olarak, B vitaminlerinin sürekli yenilenmesi gerekir. Beyindeki birçok önemli metabolik sürece dâhil olduklarından, belirli B vitaminlerinin geniş bilişsel etkilerini belirlemek mümkündür.[202]

Vitamin B1

Tiamin, karbonhidratlardan enerji salınımında merkezi bir rol oynar. RNA ve DNA üretimi ve sinir fonksiyonları üzerine etkileri mevcuttur. Aktif formu, metabolizmada piruvatın asetil koenzim A'ya dönüşümünde yer alan tiamin pirofosfat adı verilen bir koenzimdir.[203]

Vitamin B2

Riboflavin, elektron taşıma zincirinde, sitrik asit döngüsünde ve ayrıca yağ asitlerinin katabolizmasında (beta oksidasyonu) enerji salınımında rol oynar.[204]

Vitamin B3

Niasin iki yapıdan oluşur: nikotinik asit ve nikotinamid. Niasinin iki koenzim formu vardır: 'nikotinamid adenin dinükleotit' ve 'nikotinamid adenin dinükleotit fosfat'. Her ikisi de glikoz, yağ ve alkol metabolizmasındaki enerji transfer reaksiyonlarında önemli bir rol oynar. Nikotinamid adenin dinükleotit, sitrik asit döngüsünden elektron taşıma

zincirine giden yol da dâhil olmak üzere metabolik reaksiyonlar sırasında hidrojenleri ve elektronlarını taşır. Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat, lipid ve nükleik asit sentezinde görev alan bir koenzimdir.[77, 205]

Vitamin B5

Pantotenik asit, yağ asitlerinin ve karbonhidratların oksidasyonunda rol oynar. Pantotenik asitten sentezlenebilen koenzim A, amino asitlerin, yağ asitlerinin, keton cisimlerinin, kolesterolün, fosfolipidlerin, steroid hormonlarının, nörotransmiterlerin (asetilkolin gibi) ve antikorların sentezinde rol oynar.[206, 207]

Vitamin B6

Aktif form piridoksal 5'-fosfat, nörotransmitterlerin biyosentezi dahil olmak üzere amino asit metabolizmasında birçok enzim reaksiyonunda kofaktör olarak hizmet eder.[208]

Vitamin B7

Biotin, lipidlerin, proteinlerin ve karbonhidratların metabolizmasında önemli role sahiptir. Biotin, glikoneogenezde yer alan piruvat CoA karboksilaz; enerji, amino asitler ve kolesterol metabolizmasında yer alan propionil CoA karboksilaz; asetattan yağ asitlerinin sentezinde yer alan asetil CoA karboksilaz; lösin metabolizmasında yer alan β-metilkrotonil CoA karboksilazların son derece önemli koenzimidir.[209]

Vitamin B9

Folat, nükleik asitlerin ve amino asitlerin metabolizmasında tek karbonlu birimlerin transferinde yer alan tetrahidrofolat formunda koenzim görevi görür. Tetrahidrofolat, pürin ve pirimidin nükleotid sentezinde görev alır, bu nedenle özellikle hamilelik ve bebeklik dönemi gibi hızlı büyüme atakları olan dönemlerde hücre bölünmesi için gereklidir. Folat ayrıca eritropoezde yani eritrosit üretiminde de yardımcı olur.[77]

Vitamin B12

Kobalamin karbonhidratların, proteinlerin ve lipidlerin hücresel metabolizmasında yer alır. Kemik iliğinde kan hücrelerinin üretimi, miyelin kılıf ve proteinlerin sentezi için gereklidir. Vitamin B12, metilkobalamin ile metionin sentaz reaksiyonu ve adenosilkobalamin ile metilmalonil CoA mutaz reaksiyonu için ara metabolizmada yer alan bir koenzimdir.[77, 210]

B kompleks vitaminler başta karbonhidrat ana besinleri olmak üzere, protein ve lipidlerin hücresel, özellikle merkezi nöronal metabolizmasında yer almaktadır. Düşük karbonhidratlı diyetler düşünüldüğünde bireylerde eksiklikleri ve kognitif işlev bozuklukları ile karşılaşmak mümkün olabilmektedir. Tiamin eksikliği, beriberi, kısa süreli bellekte azalma, kafa karışıklığı ve sinirlilik gibi zihinsel değişiklikler; ayrıca depresyon oranlarını artırmaktadır, yaşlılıkta bunama, düşme ve kırıklara neden olmaktadır; mamiller cisim, talamus, periakuaduktal bölge, hipotalamus ve serebellar vernikste meydana gelen lezyonlara bağlı konfabulasyon, oryantasyon bozukluğu ve derin amnezi ile karakterize Wernicke ensefalopatisine neden olmaktadır. Niasin eksikliği omuriliğin ve periferik sinirlerin etkilenen çeşitli bölümlerinin demiyelinizasyonunu ve dejenerasyonunu içerebilir, Alzhaimer demans'ının tedavisinde oral nikodinamid kullanılmaktadır. B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi genellikle periferik nöropati ile sonuçlanırken, folat ile ilgili anemi sıklıkla afektif veya duygudurum bozuklukları ile sonuçlanır. Nörolojik etkiler sıklıkla folat eksikliği kaynaklı megaloblastik anemi ile ilişkili değildir, ancak sonunda demiyelinizan bozukluklar ortaya çıkabilir. Bir çalışmada, B12 eksikliği olmaksızın megaloblastik anemisi olan kişilerin çoğunda duygu durum bozuklukları kaydedilmiştir. Ayrıca kan plazmasındaki folat konsantrasyonlarının hem tek kutuplu hem de iki uçlu depresif bozukluğu olan kişilerde kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu bulunmuştur. Folat eksikliğine bağlı homosisteinemiler vaskular demansa neden olmaktadır. Kobalamin eksikliği belirtileri

omurilik, periferik sinirler, optik sinirler ve beyindeki anormalliklerde belirgindir. Bu anormallikler, miyelinin ilerleyici bir dejenerasyonunu içerir. Bilişsel değişiklikler, konsantrasyon kaybından hafıza kaybına, oryantasyon bozukluğuna ve bunamaya kadar değişebilir. Zihinsel semptomlar son derece değişkendir ve hafif duygu durum bozuklukları, zihinsel yavaşlık ve hafıza kusurlarını içerir. Hafıza kusuru, kafa karışıklığı, şiddetli ajitasyon ve depresyon, sanrılar ve paranoid davranış, görsel ve işitsel halüsinasyonlar semptomlarını kapsar, disfazi, şiddetli manik davranış ve epileptik olaylara kadar ilerlemektedir.[77, 138, 211-213]

2.7. Gastrointestinal Sitem Peptitleri ve Mental Sağlık

GIS vücuttaki en büyük endokrin organdır. Bağırsak peptitleri, besinlerin bağırsak tarafından sindirimi ve emilim sürecini optimize etme işlevi görür. Bağırsak, belirli uyaranlara yanıt olarak çok sayıda düzenleyici peptit salgılar ve hormon sayısının salınımı, bağırsak besin içeriğindeki değişikliklere duyarlıdır.[214] Bağırsak hormonları ve peptitleri bu nedenle açlık-tokluk, iştah kontrolü ve enerji metabolizmasının korunmasında önemli bir fizyolojik role sahiptir.[215, 216] Bu peptiler GI yoldaki özel enteroendokrin hücrelerden salınır ve beyin ile iletişim kurabilir.[217] Grelin, obestatin ve oreksinler gibi bağırsak-beyin aksındaki peptitlerinin salınımını yeni keşfedilen etkileriyle dikkatleri üzerlerine çekmiştir.

2.7.1. Grelin

Grelin esas olarak midede üretilen bir peptittir.[13] Grelin juguler vene enjekte edildiğinde beyne girer ve hipotalamusta ve daha az derecede hipokampusta önemli bir bağlanma gözlenir.[218] Hipokampusta, grelin çoğunlukla dentat girusta bulunan çok sayıda bölgeye bağlanır, aynı zamanda CA1 ve CA3 bölgelerinde bağlanma gösterir.[218]

Grelin, kanıtlanmış oreksijenik aktiviteye sahip ilk periferik peptittir.[219-221] Ana etki yerleri hipotalamusta olmasına rağmen[222] doğrudan enjekte edildiğinde gıda alımını da

uyarır.[223] Diyetteki yağ ve karbonhidrat içeriğinin yanı sıra açlık ve beslenme dolaşımdaki grelin konsantrasyonlarının düzenlenmesi için özellikle önemlidir.[224, 225]

Grelin ile yapılan anksiyete çalışmalarında, grelinin anksiyogenezi uyardığı görülmüştür.[223] Yeni nesne tanıma testinde, grelin nakavt farelerin yeni nesneyi keşfetmeye, doğal genotipi olan farelere göre daha fazla zaman harcamasının daha önce keşfedilen nesnede hafıza kaybına işaret ettiği gösterilmiştir.[218]

2.7.2. Obestatin

Obestatin, preproghrelin sekanslarının türler arasında karşılaştırılmasıyla keşfedilmiş ve yüksek oranda korunmuş enzimatik bölünme bölgelerinden ortaya çıkarılmıştır.[14] Obestatinin gıda alımını inhibe ettiği çalışmalarda gösterilmiştir.[17] Obestatin ayrıca mide mukozasında, duodenumda, jejunumda, kolonda, pankreasta, dalakta, meme bezlerinde, anne sütünde, testisin Leydig hücrelerinde, tükürükte ve plazmada bulunur.[226-229] 24 saatlik açlığın obestatin seviyeleri önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.[230]

Obestatin beyin ventriküllerine enjekte edildiğinde, yükselmiş artı labirent testinde girişlerin sayısında ve açık kollarda geçirilen süre miktarında bir artışa neden olarak anksiyolitik bir etkiye neden olduğu bulunmuştur.[231] Aynı zamanda, obestatin reseptörünün, beyinde, özellikle hipokampusun CA1 ve CA3 bölgelerinde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir.[6] Sonuç olarak obestatin gıda alınımını inhibe eder aynı zamanda anksiyolitik etkileri bulunur.

2.7.3. Oreksinler

Oreksin A ve B (hipokretinler 1 ve 2 olarak da adlandırılır) lateral hipotalamusun nöronlarında üretilir ve hipokampusta terminallerinde gözlemlenir.[232-234] Oreksinler beslenmeyi uyarır ve uyanıklık ve uykuyu düzenler.[20] Biyolojik etkilerine iki tip reseptör,

OX1R ve OX2R, aracılık eder ve hipokampüsün esas olarak CA1 bölgesinde OX1R reseptörü bulunur.[235, 236]

Oreksin A'nın intraserebroventriküler uygulanması, Morris Su Labirenti (MSL) testinde in vivo mekansal öğrenmeyi geciktirir ve in vitro hipokampal dilim perfüzatlarına oreksin A eklenmesi LTP'nin doza ve zamana bağlı baskılanmasına neden olur.[237] Oreksinler ayrıca uyku üzerindeki dolaylı etkileriyle bellek bütünlüğünü de bozabilir.[238] Öte yandan, oreksin A dentat girustaki hücre proliferasyonunu uyarır.[239] Oreksin sisteminin bir diğer etkisi uyarılmayı destekleyen birden fazla beyin çekirdeğinin düzenlenmesiyle uykunun başlatılmasında ve sürdürülmesinde kilit bir role sahip olmasıdır.[230] Oreksin sistemi, uyarılma durumları ile oldukça ilgili olan beyin çekirdekleri aracılığıyla ödül ve bağımlılık sistemlerini düzenler.[240]

2.8. Egzersiz

Fiziksel uygunluk ile vücudun bir veya daha fazla bileşenini iyileştirmek veya bu iyi hali sürdürmek için gerçekleştirilen planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayan vücut hareketleri olarak tanımlanan egzersizin faydalı etkileri güncel çalışmaların konusu haline gelmiştir. Egzersizin koruyucu etkisi, düşük dozlarda toksinlerin ve/veya radyasyonun organizmalarda yararlı etkiler oluşturabileceğini ifade eden "hormesis" teorisi ile açıklanmıştır.[241] Hormesis teorisi, düzenli egzersizin faydalı etkilerinin kısmen reaktif oksijen türlerini üretme yeteneğine dayandığını öne sürer. Egzersize bağlı reaktif oksijen türlerini üretimi, antioksidanların indüklenmesi, DNA onarımı ve protein parçalayıcı enzim sentezinde rol oynar ve oksidatif stresle ilişkili hastalıkların görülme sıklığında azalmaya neden olur.[242, 243] Bu nedenle egzersiz, bir stres yanıtı sırasında normal olarak yukarı regüle edilen proinflamatuar sitokinlerin dolaşımını artıracaktır. Bununla birlikte, egzersiz aynı zamanda anti-inflamatuar sitokinleri de düzenleyebilir ve zamanla, stres için bağışıklık sistemi eşiğini artırabilir.[244] Egzersiz; daha iyi bilişsel işlev,

nörojenez, anjiyogenez ve plastisite ile ilgili çeşitli nörotrofik faktörlerin salınımını ve sentezini arttırır. BDNF ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), hipokampal fonksiyon, sinaptik plastisite, öğrenme ve depresyonun modülasyonunda etkileri olan faktörlerdir.[245-247] Çalışmalar, egzersizin sıçan hipokampüsündeki BDNF seviyesini yükselttiğini ve tıpkı normal bir antidepresif ilaç gibi davrandığını göstermiştir.[248] IGF-I, bilişsel gelişim ile ilişkili başka bir nörotrofik faktördür. IGF-I ayrıca nörojenez ile de ilişkilidir, çünkü salınımı subgranüler bölgede progenitör hücrelerin proliferasyonu ile ilgili süreçleri başlatır. Egzersiz, zayıf bilişsel performansı olan yaşlı erişkinlerde azalan IGF-I düzeylerini artırır.[249] Bir başka önemli yön, amiloid seviyelerinin IGF-I tarafından düzenlenmesidir, çünkü IGF-I, amiloid peptidi ile ters orantılıdır. Aynı zamanda egzersiz, vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) ekspresyonunu da düzenler. VEGF, endotel hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi düzenler, ancak aynı zamanda nörotrofik, nöroprotektif ve nörojenik etkilere de sahiptir. Egzersize bağlı anjiyogenez, beyin VEGF'sindeki bir artış ile ilişkilidir.[247] Stres, depresyon ve yaşlanma, beyindeki nörotrofik faktörlerin ekspresyonu ve nörojenezi azaltır ve egzersiz bu etkileri tersine çevirir.[245, 247] Egzersiz, serotonin, dopamin, asetilkolin ve norepinefrin gibi birçok nörotransmitteri artırır. Ayrıca egzersiz, kortikal/subkortikal aktiviteyi değiştiren nörotransmiterler için bazı reseptör alt tiplerinin aktivitesini arttırır.[250] Serebral aktivite, oksijen ve glikoz alımındaki artışla ve bölgesel serebral kan akışındaki artışla pozitif ilişkilidir ve egzersiz, çeşitli kortikal ve subkortikal alanlarda serebral kan akışındaki artışla ilişkilidir.[251] Ayrıca egzersiz, gelişmekte olan beyindeki kılcal damar oluşumu ile ilişkili birincil büyüme faktörü olduğuna inanılan VEGF üretimini arttırır.[245, 247]

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hayvanlar

Çalışmada kullanılan hayvanlar Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden sağlandı. Laboratuvarda oda ısısı 23 ºC, nem 60± 5% ve aydınlık-karanlık döngüsü 12:12 olan en uygun değerlerle, besin ve su alımları serbest, 4-5 haftalık 150-180 gr. ağırlığındaki 40 adet Wistar albino erkek sıçanlarla çalışma gerçekleştirildi.

Çalışma için Atatürk Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 27.06.2019 tarih ve 75296309-050.01.04-E.1900192071 sayı ile etik onay alındı **(Ek-3).**

3.2. Uygulanan Diyet Türleri ve İçerikleri

Çalışmada, kontrol ve egzersiz grubunda standart kemirgen yemi (Bayramoğlu Un ve Yem San. Tic. A.Ş.) kullanıldı. Yüksek yağlı beslenen deney gruplarında ise sıçanlar enerji kaynağının %60'ını yağdan karşılayan (Altromin; C 1090-60) yüksek yağlı besinle beslendi. Çalışma boyunca sıçanların vücut ağırlığı haftada 1 kez ölçüldü ve ortalama ağırlık hesaplamalar için kullanıldı.

Tablo 3.1. Kullanılan yemler ve analitik bileşenleri

Bileşenler	**Standart Kemirgen Yemi**	**Yüksek Yağlı Besin**
Karbonhidrat	%49.7	%24
Ham Protein	%23	%20.7
Ham Yağ	%1.4	%34.7
Ham Kül	%7.90	%5
Eser elementler	%13.1	%10
Nem	%12.80	%2.7

3.3. Egzersiz Prosedürü

Egzersiz grupları, egzersiz protokolü başlamadan önce, egzersize adaptasyon için sıçan koşu bandında (Commat, Türkiye) bir hafta boyunca 0° eğimde ilk 5 dakika için 2 m/ dk, sonraki 5 dakika için 5 m/dk ve son 20 dakika için 8 m/dk hızda, 5 gün/hafta kemirgen koşu bandında koşturuldu ve 2 gün dinlendirildikten sonra deney prosedürü uygulandı. Deney prosedüründe sıçanlar 8 hafta boyunca 5 gün/hafta, 0° eğimde sabitlendikten sonra, ilk 5 dakika 8 m/dk, sonraki 5 dakika 10 m/dk ve son 20 dakika 15 m/dk hızla koşturuldu.

3.4. Deney Grupları

Çalışma Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nden temin edilen 23 °C oda ısısında 12 saat aydınlık 12 saat karanlık fotoperiyodunda tutulan, besin ve su alımları optimal değerlerde olan 150-180 gr ağırlığında erkek albino Wistar cinsi sıçanlar (n= 40) ile gerçekleştirildi. Sıçanlar rastgele seçilip, sedanter, egzersiz, yüksek yağlı besin, yüksek yağlı besin + egzersiz grupları olacak şekilde toplamda 4 ayrı gruba ayrıldı.

Tablo 3.2. Deney Grupları, Uygulanan Prosedürler

Sedanter (SED)	Normal Besin, Egzersiz Yok
Egzersiz (EGZ)	Normal Besin, Egzersiz Protokolü
Yüksek Yağlı Besin (YYB)	Enerji kaynağının %60 yağ, Egzersiz Yok
Yüksek Yağlı Besin+Egzersiz (YYB+EGZ)	Enerji kaynağının %60 yağ, Egzersiz Protokolü

Sedanter (SED) (n=10): Sıçanlar standart besin ile beslendi ve sağlıklı kontrol olarak kullanıldı. 4. 8. ve 12. haftanın sonunda sıçanlar öğrenme ve davranış testlerine tabi tutuldu.

Egzersiz (EGZ) (n=10): Sıçanlar standart besin ile beslendi ve 4. haftanın sonunda 8 hafta boyunca egzersiz modeli uygulandı. Sıçanlar 4., 8. ve 12. haftalarda öğrenme ve davranış testlerine tabi tutuldu.

Yüksek Yağlı Besin (YYB) (n=10): Sıçanlar 12 hafta %60 oranında yağlı besin ile beslendi. 4. 8. ve 12. haftanın sonunda sıçanlar öğrenme ve davranış testlerine tabi tutuldu.

Yüksek Yağlı Besin+Egzersiz (YYB+EGZ) (n=10): Sıçanlar 12 hafta boyunca %60 oranında yağlı besin ile beslendi ve 4. haftanın sonunda 8 hafta boyunca egzersiz modeli uygulandı. Sıçanlar 4., 8. ve 12. haftalarda öğrenme ve davranış testlerine tabi tutuldu.

3.5. Biyokimyasal İncelemeler

Bu çalışmada incelenen biyokimyasal parametreler Tablo 3.3.'de verilmiştir.

Tablo 3.3. İncelenen biyokimyasal parametreler

Otoanalizör ile Yapılan İncelemeler	ELISA Yöntemi ile Yapılan İncelemeler
Trigliserid Seviyesi	İnsülin Seviyesi
Toplam Kolesterol Seviyesi	Grelin Seviyesi
Yüksek Dansiteli Lipoprotein	Obestatin Seviyesi
Düşük Dansiteli Lipoprotein	Oreksin A ve B seviyesi

3.5.1. Serum Trigliserid, Toplam Kolesterol, Yüksek Dansiteli Lipoprotein ve Düşük Dansiteli Lipoprotein İncelenmesi

Serum Trigliserid (TG), Toplam Kolesterol (TK), Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) ve Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) düzeyleri, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında, Beckman Coulter markalı, AU 5800 modelli otoanalizörde ölçüldü.

3.5.2. Serum İnsülin Düzeyinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Serum insülin düzeylerinin ölçümü sandviç ELISA yöntemiyle, ticari kit yardımı (ELABSCIENCE, ABD) ile ölçüldü. Sonuçlar pg/mL olarak verildi. Üretici firma tarafından kitin hassaslığı 3.75 pg/mL, belirleme aralığı 6.25-400 pg/mL, varyasyon katsayısı ise <%10 olarak verildi.

Çalışma Prensibi:

Sıçanlarda bulunan insüline karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikrokuyucuklu plakalara 100 µL serum örnekleri ve 100 µL seri dilüsyonlarla azalan konsatrasyonlarla elde edilen standart çözeltiler konuldu ve 90 dakika 37°C'de etüvde (Nüve, Türkiye) inkübasyona bırakıldı. Sonrasında, mikrokuyucuklu plaka inkübasyondan çıkarıldı, kuycuklar içinde bulunan sıvılar çoklu mikropipet (Trasnferpette, Brand, USA) yardımıyla çekildi. Kuyucuklara 100 µL biyotinlenmiş solusyon eklendi ve 37 °C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra, kuyucuklar yıkama solüsyonuyla 3 defa yıkandı. Sonraki aşamada ise; standart örneklerine ve serum numunelerine 100 µL streptavidin ile bağlı olan peroksidaz (Horseradish Peroxidase-HRP) enzimi ilave edildi. 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. 37 °C'de 30 dakika inkübasyondan sonra tüm kuyucuklar boşaltıldı ardından 5 kez yıkama solüsyonu ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. Ardından tüm kuyucuklara 90 µL Substrat Ayıracı konuldu ve 37 °C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 50 µL durdurma çözeltisi eklendi ve renk değişimi 450 nm absorbansta Thermo Multiskan Go (ABD) cihazı yardımıyla ölçüldü. Numunelerdeki serum insülin miktarları standart eğri kullanılarak hesaplandı.

3.5.3. Serum Grelin Düzeyinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Serum grelin düzeylerinin ölçümü sandviç ELISA yöntemiyle ticari kit yardımı (ELABSCIENCE, ABD) ile ölçüldü. Sonuçlar ng/mL olarak verildi. Üretici firma

tarafından kitin hassaslığı 0.1 ng/mL, belirleme aralığı 0.16-10 ng/mL, varyasyon katsayısı ise <%10 olarak verildi.

Çalışma Prensibi:

Sıçanlarda bulunan greline karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikrokuyucuklu plakalara 50 µL serum örnekleri ve 50 µL seri dilüsyonlarla azalan konsatrasyonlarla elde edilen standart çözeltiler konuldu ve ardından kuyucuklara 50 µL biyotinlenmiş solusyon eklendi ve 37 °C'de 45 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra, kuyucuklar yıkama solusyonuyla 3 defa yıkandı. Sonraki aşamada ise; standart örneklerine ve serum numunelerine 100 µL streptavidin ile bağlı olan peroksidaz (Horseradish Peroxidase-HRP) enzimi ilave edildi. 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. 37 °C'de 30 dakika inkübasyondan sonra tüm kuyucuklar boşaltıldı ardından 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. Ardından tüm kuyucuklara 90 µL Substrat Ayıracı konuldu ve 37 °C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 50 µL durdurma çözeltisi eklendi ve renk değişimi 450 nm absorbansta Thermo Multiskan Go (ABD) cihazı yardımıyla ölçüldü. Numunelerdeki serum grelin miktarları standart eğri kullanılarak hesaplandı.

3.5.4. Serum Obestatin Düzeyinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Serum Obestatin düzeylerinin ölçümü sandviç ELISA yöntemiyle bir ticari kit yardımı (ELABSCIENCE, ABD) ile ölçüldü. Sonuçlar ng/mL olarak verildi. Üretici firma tarafından kitin hassaslığı 0.19 ng/mL, belirleme aralığı 0.31-20 ng/mL, varyasyon katsayısı ise <%10 olarak verildi.

Çalışma Prensibi:

Sıçanlarda bulunan obestatine karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikrokuyucuklu plakalara 50 µL serum

örnekleri ve 50 µL seri dilüsyonlarla azalan konsatrasyonlarla elde edilen standart çözeltiler konuldu, ardından kuyucuklara 50 µL biyotinlenmiş solüsyon eklendi ve 37 °C'de 45 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra, kuyucuklar yıkama solusyonuyla 3 defa yıkandı. Sonraki aşamada ise; standart örneklerine ve serum numunelerine 100 µL streptavidin ile bağlı olan peroksidaz (Horseradish Peroxidase-HRP) enzimi ilave edildi. 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. 37 °C'de 30 dakika inkübasyondan sonra tüm kuyucuklar boşaltıldı ardından 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkanarak bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. Ardından tüm kuyucuklara 90 µL Substrat Ayıracı konuldu ve 37 °C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 50 µL durdurma çözeltisi eklendi ve renk değişimi 450 nm absorbansta Thermo Multiskan Go (ABD) cihazı yardımıyla ölçüldü. Numunelerdeki serum oreksin B miktarları standart eğri kullanılarak hesaplandı.

3.5.5. Serum Oreksin A Düzeyinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Serum Oreksin A düzeylerinin ölçümü sandviç ELISA yöntemiyle bir ticari kit yardımı (ELABSCIENCE, ABD) ile ölçüldü. Sonuçlar pg/mL olarak verildi. Üretici firma tarafından kitin hassaslığı 3.75 pg/mL, belirleme aralığı 62.5-4000 pg/mL, varyasyon katsayısı ise <%10 olarak verildi.

Çalışma Prensibi:

Sıçanlarda bulunan oreksin a'ya karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikrokuyucuklu plakalara 50 µL serum örnekleri ve 50 µL seri dilüsyonlarla azalan konsatrasyonlarla elde edilen standart çözeltiler konuldu, ardından kuyucuklara 50 µL biyotinlenmiş solüsyon eklendi ve 37 °C'de 45 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra, kuyucuklar yıkama solusyonuyla 3 defa yıkandı. Sonraki aşamada ise; standart örneklerine ve serum numunelerine 100 µL streptavidin ile bağlı olan peroksidaz (Horseradish Peroxidase-

HRP) enzimi ilave edildi. 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. 37 °C'de 30 dakika inkübasyondan sonra tüm kuyucuklar boşaltıldı ardından sonra 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. Ardından tüm kuyucuklara 90 µL Substrat Ayıracı konuldu ve 37 °C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 50 µL durdurma çözeltisi eklendi ve renk değişimi 450 nm absorbansta Thermo Multiskan Go (ABD) cihazı yardımıyla ölçüldü. Numunelerdeki serum oreksin A miktarları standart eğri kullanılarak hesaplandı.

3.5.6. Serum Oreksin B Düzeyinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Serum Oreksin B düzeylerinin ölçümü sandviç ELISA yöntemiyle bir ticari kit yardımı (ELABSCIENCE, ABD) ile ölçüldü. Sonuçlar ng/mL olarak verildi. Üretici firma tarafından kitin hassaslığı 0.1 ng/mL, belirleme aralığı 0.16-10 ng/mL, varyasyon katsayısı ise <%10 olarak verildi.

Çalışma Prensibi:

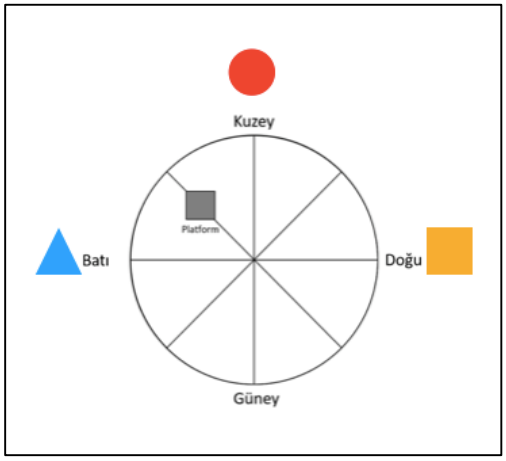
Sıçanlarda bulunan Oreksin B'ye karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikrokuyucuklu plakalara 50 µL serum örnekleri ve 50 µL seri dilüsyonlarla azalan konsatrasyonlarla elde edilen standart çözeltiler konuldu, ardından kuyucuklara 50 µL biyotinlenmiş solüsyon eklendi ve 37 °C'de 45 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra, kuyucuklar yıkama solüsyonuyla 3 defa yıkandı. Sonraki aşamada; standart örneklerine ve serum numunelerine 100 µL streptavidin ile bağlı olan peroksidaz (Horseradish Peroxidase-HRP) enzimi ilave edildi. 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. 37 °C'de 30 dakika inkübasyondan sonra tüm kuyucuklar boşaltıldı ardından sonra 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. Ardından tüm kuyucuklara 90 µL Substrat Ayıracı konuldu ve 37 °C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 50 µL durdurma çözeltisi eklendi ve renk değişimi 450 nm

absorbansta Thermo Multiskan Go (ABD) cihazı yardımıyla ölçüldü. Numunelerdeki serum oreksin B miktarları standart eğri kullanılarak hesaplandı.

3.6. Davranış Testleri

3.6.1. Morris Su Labirenti Testi

MSL testi öğrenme ve bellek performansını değerlendirmede yaygın olarak kullanılan bir testtir. Protokol, tekrarlı denemelerle, tankın kuzeybatı bölmesine yerleştirilen hafif su altında kalmış platformun yerinin öğrenilmesi ve farklı yönlerden tekrar tanka atıldığında platformun yerinin hatırlanması esasına dayanır. 4 gün boyunca deneklerin gösterdikleri performans çalışma belleğinin (working memory) değerlendirilmesini sağlar. MSL testi rengi zararsız bir boya ile koyulaştırılmış su ile dolu, çapı 150 cm, derinliği 80 cm olan bir tankta yapıldı. Suyun sıcaklığı 21±2 °C olacak şekilde ayarlandı ve her testte yeniden doldurulan tankın suyunun temiz olmasına özen gösterildi. Havuz hayali dik kesişen x ve y ekseni ile 4 eşit kadrana (doğu, batı, kuzey, güney) ayrıldı ve kuzeybatı yönünde bulunan kadrana, su yüzeyinin (~1 cm) altına batırılmış sabit bir görünmez platform (10 cm^2) yerleştirildi. Sıçanların deney süresi boyunca platformun yerini kolayca bulmasını sağlamak üzere havuzun doğu, batı ve kuzey yönlerine birbirinden farklı görsel şekiller (kare, üçgen ve daire) bırakıldı.



Şekil 3.1. Morris Su Labirent kadranlar ve hatırlatıcıların şematik gösterimi

Sıçanlar tanka ilk girdiklerinde 90 sn. süre ile yüzdürüldü, bu süre içinde platform üzerine çıkıp 5 sn. duran sıçanlar deneyi tamamlamış olarak kabul edildi ve ilk denemelerde 15 sn. süreyle platform üzerinde zaman geçirmelerine izin verildi. 90 sn. içerisinde platformu bulamayan sıçanlar deneyi uygulayan kişinin yardımıyla platformu bulmaları ve 15 sn. süreyle üzerinde kalmaları sağlandı. Dört gün boyunca her denemede platformu bulma süreleri kayıt altına alındı. Deneyin 5. günü platform çıkarılarak sıçanın 60 sn. boyunca serbestçe yüzmesine izin verilip, kayıt alındı[252]. Bu denemede sıçanın daha önce platformun bulunduğu kadranda (kuzeybatı) diğer kadranlara göre daha fazla zaman harcaması beklendi. Probe denemesi son kadrandan yüzdürüldükten 24 saat sonrasında uygulandı ve kaydedildi. Tüm çalışmalarda tavana monte edilmiş, tankın tamamını gören kamera ile görüntü alındı. Alınan görüntüler EthoVision 11 (NOLDUS Inc., ABD) bilgisayar programı ile izlendi ve kayıt sistemine aktarıldı. Bu yazılım sistemi ile sıçanın platforma kaçış süreleri, yüzme mesafesi, yüzme hızı ve her kadranda bulundukları süre kayıt altına alındı. Bu test, çalışmanın 4. 8. ve 12. haftalarında tekrarlandı.

3.6.2. Açık Alan Testi

Bu testin en temel ve yaygın çıkarımları "hareket" esasına dayanır; ancak, motor uyaran, keşif dürtüsü, donup kalma (veya diğer korkuyla ilgili davranışlar), hastalık, sirkadiyen döngüde göreceli zaman değişikliği ve çeşitli diğer değişkenlerden etkilenebilir. Aslında, açık alan testi (AAT) (özellikle tek ve kısa süreli test) temel veya spontane aktivite için doğru bir temsil olabileceği gibi, bu sadece kemirgenlerin alıştırıldığı ya da kendi bulunduğu kafesin uzun süreli izlenmesi ile de ölçülebilir. Aynı şekilde, AAT sadece motor aktivite ölçüsü değildir, keşif dürtüsü (merak) ve korku (veya endişe) gibi diğer faktörleri içerir. Çoğu kemirgen zamanlarının çoğunu duvarlara yakın geçirme eğilimindedir, bu durum tigmotaksis olarak adlandırılır. AAT başlangıçta bir

yenilik testi olarak başlar, daha sonra eğer test yeterince uzun bir süre devam ediyorsa, genel aktivite ölçülebilir. Erken dönemde, anksiyete muhtemelen hem genel aktivite hem de tigmotaksisde rol alır ve daha sonra sadece tigmotaksis devam eder. Bu nedenle, AAT genel lokomotor aktivite (LA) ölçmek için giderek daha fazla kullanılan bir temsil olurken, açık alan davranışına etki eden bir dizi farklı yönü göz ardı eden bir test olarak kullanılır.

Bu testte LA aleti (May 9803 Activity Monitor, Commat Limited Şirketi, Türkiye) kullanıldı. Kullanılan LA aleti, sıçanların içine konulduğu 40x40x40 ebadında, kare biçiminde, siyah pleksi platfrom zemini ve kaçmayı engellemek adına, dış kısımlarını çevreleyen 35 cm yükseklikteki şeffaf pleksi ile çevrelenmiş kare, üzeri açık olan bir bölümden oluşur. Bilgisayar programı yardımıyla sıçanların kat ettiği mesafe ve hareket sayıları takip edilir. Sıçanın hareket etmesi, yan duvarlarda bulunan kızılötesi sensörlerde ileti kesintilerine neden olur. Alet, bu kesintileri aktivite olarak algılar ve kaydeder. Her hayvanın hareketi, LA aygıtına bağlı olan bilgisayarda bulunan program sayesinde, şema halinde takip edilir.[253]

Bu çalışmada, deney hayvanlarının laboratuvar ortamına 30 dakikalık adaptasyonundan sonra, açık alana ayrı ayrı yerleştirilip, 20 dakika boyunca serbestçe gezinmelerine izin verildi. LA testleri ile, toplam gezinme mesafesi (cm), stereotipik hareket, kat edilen mesafe ve dinlenme yüzdesi değerlendirildi. Bu test, çalışmanın 4. 8. ve 12. haftalarında tekrarlandı.

3.7. Histopatolojik İncelemeler

Histopatolojik inceleme için sakrifiye edilen sıçanlardan hipokampus bölgesinde oluşan olası değişiklikleri araştırmak için beyinleri çıkarıldı ve içerisinde %10'luk formalin bulunan tüplere konuldu. Histopatolojik işlemlerin yapılması için Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AD laboratuvarına getirilen dokular

laboratuvarda 48 saat boyunca %10'luk formalin içerisinde bekletildi. Daha sonra makroskopi laboratuvarında makroskopik kesitler alındı ve doku takip kasetlerine konularak doku takibi yapılmak üzere Thermo Shandon Citadel 2000 marka doku takip cihazına yerleştirilip, cihazda sırası ile aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi.

1- %10'luk formalin 30 dakika

2- %10'luk formalin 30 dakika

3- Absolü alkol 60 dakika

4- Absolü alkol 60 dakika

5- Absolü alkol 60 dakika

6- Absolü alkol 60 dakika

7- Absolü alkol 60 dakika

8- Absolü alkol 60 dakika

9- Ksilol 60 dakika

10- Ksilol 60 dakika

11- Ksilol 60 dakika

12- Parafin 80 dakika

13- Parafin 80 dakika

14- Parafin 80 dakika

Doku takip işlemi biten dokular parafin bloklara gömülüp, donması için -20 derecede 15 dakika bekletildi. Kesite hazır hale gelen parafin bloklardan histopatolojik incelemeler için ayrı ayrı Leica RM 2255 marka mikrotom ile 5 mikron kalınlığında kesitler lamlara alınarak 75 derecedeki etüve konuldu ve 15 dakika bekletildi. Etüvden çıkarılan lamlar deparafinizasyon için 15 dakika ksilolde bekletilip, dehidratasyon için 15 dakika absolut alkolde bekletildi. Musluk suyunda lamlar 10 dakika yıkandıktan sonra

Leica marka otomatik hematoksilen-eozin boyama cihazında aşağıdaki işlemler sırasıyla gerçekleştirildi:

1- 5 dakika hematoksilen solüsyonunda bekleme,

2- Musluk suyunda 3 dakika yıkanma,

3- Asit-alkol solüsyonunda (%70'lik alkol içerisinde %1'lik HCl) 2 defa daldırılıp çıkarılması.

4- Musluk suyunda 1 dakika yıkanma,

5- % 5'lik amonyak solüsyonunda 2 defa daldırılıp çıkarılması,

6- Musluk suyunda 1 dakika yıkanma,

7- Eozin solüsyonuna 3 defa daldırılıp çıkarılma,

8- Musluk suyunda 3 dakika yıkanma,

9- 3 defa absolü alkolden geçirilmesi,

10- 3 defa ksilolden geçirilmesi ile sonlandırıldı.

Daha sonra hematoksilen-eozin (HE) ve Toluidin Mavisi (TM) boyaması biten lamlar entellan ile kapatılıp ışık mikroskobunda histopatolojik değerlendirmeler yapıldı.

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmada her hayvan için elde edilen tüm verilerin tanımlayıcı değerleri (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, ortanca, yüzde) hesaplandı. Elde edilen bulguların dağılım normalliği değerlendirildi. Normal dağılım gösteren verilerde ölçüm değişkenlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında Tek Yönlü ANOVA ve post hoc test olarak da Tukey HSD ve LSD testleri uygulandı. Kategorik değişkenli verilerin değerlendirilmesi Kruskal Wallis H testi ile, post hoc testi ise Dunnett's T3 kullanılarak uygulandı. Veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Grafik çizimlerinde ise ortalama±standart hata değerleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada elde edilen bulgular öğrenme ve davranış testleri, biyokimyasal parametreler ve histopatolojik değerlendirme başlıkları altında detaylandırılarak değerlendirilmiştir.

4.1. Deney Sürecinde Ağırlık Değişimleri

Yüksek yağlı beslenme ve egzersizin deney hayvanlarının ağırlık (gr.) değişimleri üzerine etkileri deney sürecinde her hafta başında ölçülerek takip edilmiş, sonuçlar tablo üzerinde verilmiştir. (Tablo 4.1, 4.2 ve 4.3)

Tablo 4.1. Deney prosedürünün ilk dört haftalık periyodunda gruplar arası ağırlık değişimi (*SED, # EGZ grubuna göre istatiksel olarak anlamlı farklılık)

Gruplar/Haftalar	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta
SED	174.62±11.83	216±16.90	234±12.32	249.75±14.13
EGZ	175.22±7.96	228.37±15.23	241.5±16.05	256.62±15.96
YYB	166.12±15.43	193.75±11.71*#	208.25±11.37*#	210.87±11.39*#
YYB+EGZ	169±8.12	196.75±12.43*#	212.75±15.23*#	207.5±13.84*#

Deneyin başlamasıyla birlikte gruplar rastgele oluşturulmuş ve birinci haftada grup ağırlıkları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Deney prosedürünün ikinci, üçüncü ve dördüncü haftalarında yüksek yağlı beslenen gruplar, standart besin ile beslenen gruplara göre anlamlı derecede hafif kalmışlardır ($p<0.05$)

Tablo 4.2. Deney prosedürünün ikinci dört haftalık periyodunda gruplar arası ağırlık değişimi (*SED, # EGZ grubuna göre istatiksel olarak anlamlı farklılık)

Gruplar/Haftalar	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta
SED	241,.12±13.32	273.5±14.20	292±14.49	299±14.68
EGZ	250.5±16.66	281.75±16.44	295.75±18.47	302.25±14.81
YYB	219.75±12.23*#	242.75±32.09*#	264.5±40.35	270.62±37.8#
YYB+EGZ	217.62±12.13*#	241.5±11.07*#	256.25±15.11*#	272.87±14.2#

Deney prosedürünün beşinci ve altıncı haftalarında yüksek yağlı beslenen gruplar, standart besin ile beslenen gruplara göre anlamlı derecede hafif kalmışlardır ($p<0.05$). Deney prosedürünün yedinci haftasına gelindiğinde ise YYB+EGZ grubu SED ve EGZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı hafif kalmıştır ($p<0.02$). Deney prosedürünün sekizinci haftasında ise EGZ grubuna göre yapılan karşılaştırmada YYB, YYB+EGZ grupları arasında ağırlık bakımından anlamlı azalma gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

Tablo 4.3. Deney prosedürünün son dört haftalık periyodunda gruplar arası ağırlık değişimi

Gruplar/Haftalar	9. hafta	10. hafta	11. hafta	12. hafta
SED	291.87±15.93	315.75±20.43	320±19.44	336±21.90
EGZ	297.12±17.08	313.5±16.40	317.5±14.86	339.75±15.90
YYB	278.25±33.80	301.12±34.87	309±35.36	324±38.81
YYB+EGZ	279.75±15.51	304±15.95	306.25±21.89	320.62±19.65

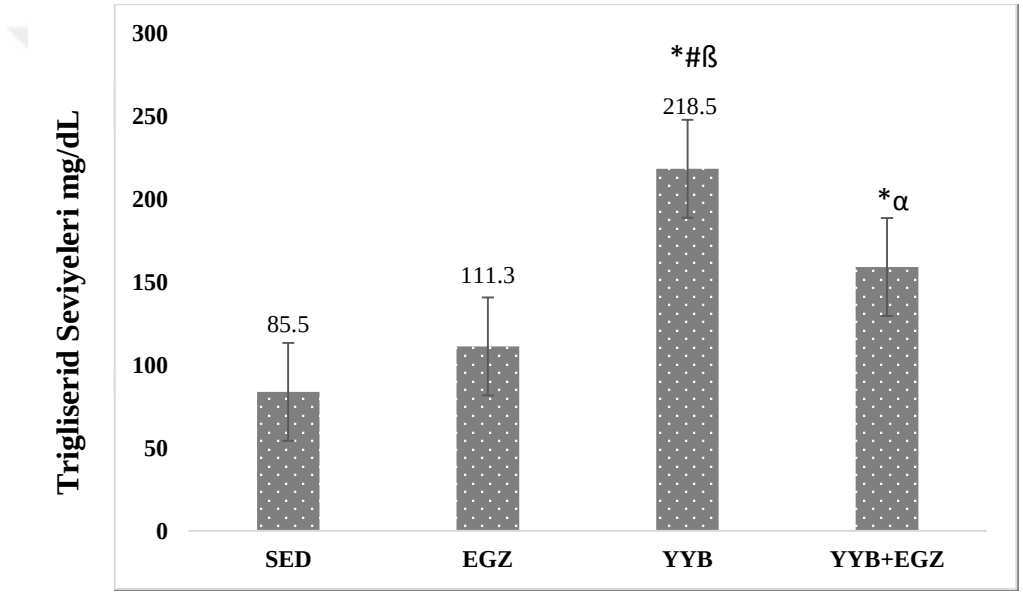
Deney prosedürünün son dört haftasında ise gruplar arasında ağırlık değişimi bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

4.2. Biyokimyasal Parametreler

Yüksek yağlı beslenme ve egzersizin TC, TG, LDL, HDL, insülin, grelin, obestatin, oreksin A ve oreksin B seviyeleri deney prosedürünün sonunda, hayvanların genel anesteziyle dekapitasyonu sonrasında, abdominal aortadan alınan kanların otoanalizör ile ve ELISA yöntemiyle ölçülmesi sonucunda elde edilen bulgular ile değerlendirilmiştir.

4.2.1. Lipit Profil Sonuçları

4.2.1.1. TG Seviyeleri

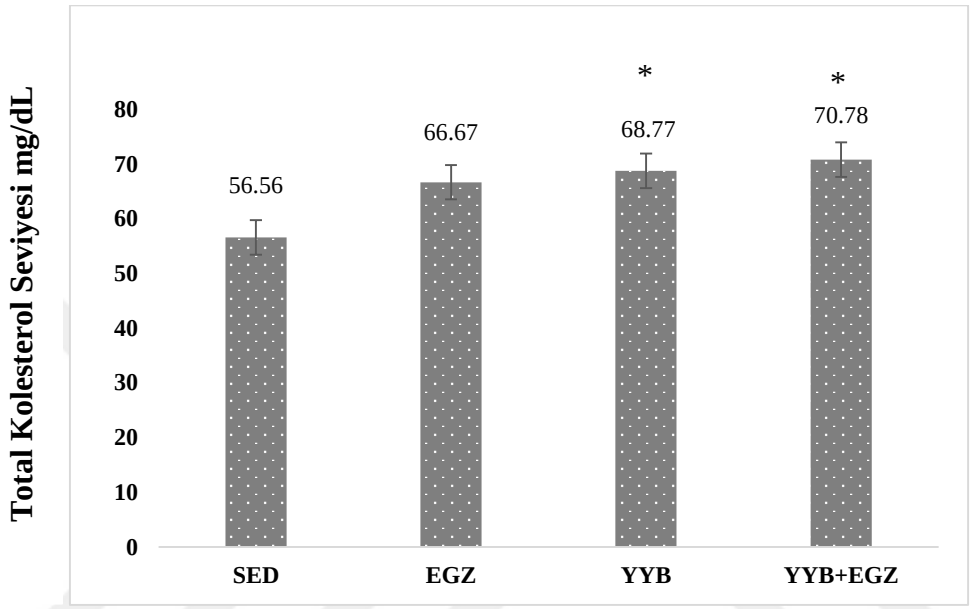


Şekil 4.1. TG seviyeleri (*SED, #EGZ, αYYB, ßYYB+EGZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık)

Trigliserid seviyeleri incelendiğinde, sedanter grupta 85.50±13.57 mg/dL, egzersiz grubunda 111.33±18.95 mg/dL, yüksek yağlı besin grubunda 218.56±57.43 mg/dL, yüksek yağlı besin ve egzersiz grubunda ise 159.22±55.15 mg/dL olarak bulunmuş, yüksek yağlı beslenen gruplar kontrol grubuna göre kıyaslandığında TG seviyelerinde anlamlı artış gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Gruplar arasında TG seviyesi en yüksek olan grup yüksek yağlı besin grubudur ($p<0.05$). Yüksek yağlı beslenen gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde ise; yüksek yağlı beslenip egzersiz yapan grupta TG seviyesinde anlamlı azalma gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

4.2.1.2. TK Seviyeleri

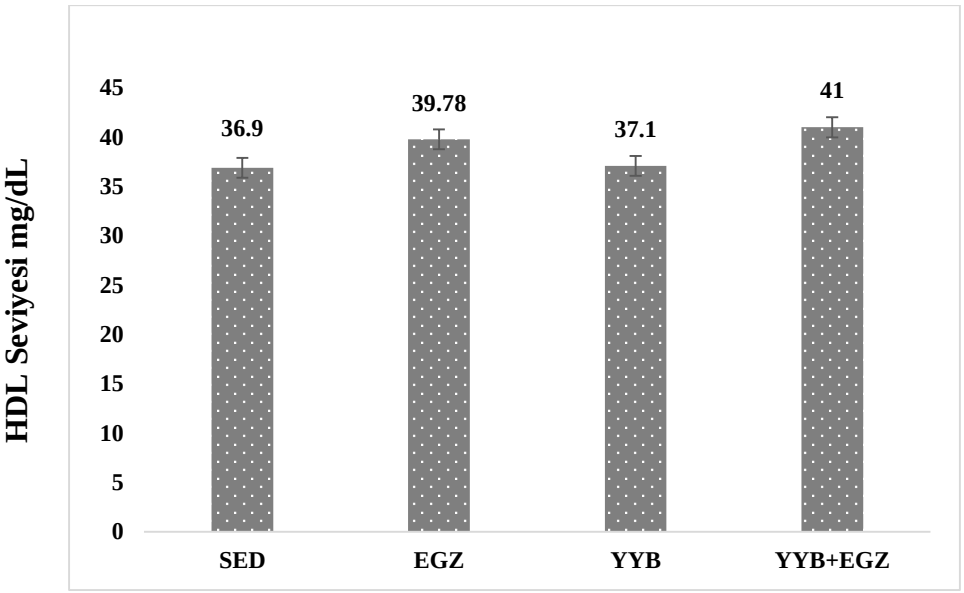
TK seviyeleri incelendiğinde, sedanter grupta 56.56±4.82 mg/dL, egzersiz grubunda 66.67±8.66 mg/dL, yüksek yağlı besin grubunda 68.78±12.43 mg/dL, yüksek yağlı besin ve egzersiz grubunda ise 70.78±8.07 mg/dL olarak bulunmuş, yüksek yağlı beslenen gruplarda sedanter gruba göre anlamlı artış gözlemlenmiştir ($p<0.05$).



Şekil 4.2. TK seviyeleri (*SED grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık)

4.2.1.3. HDL Seviyesi

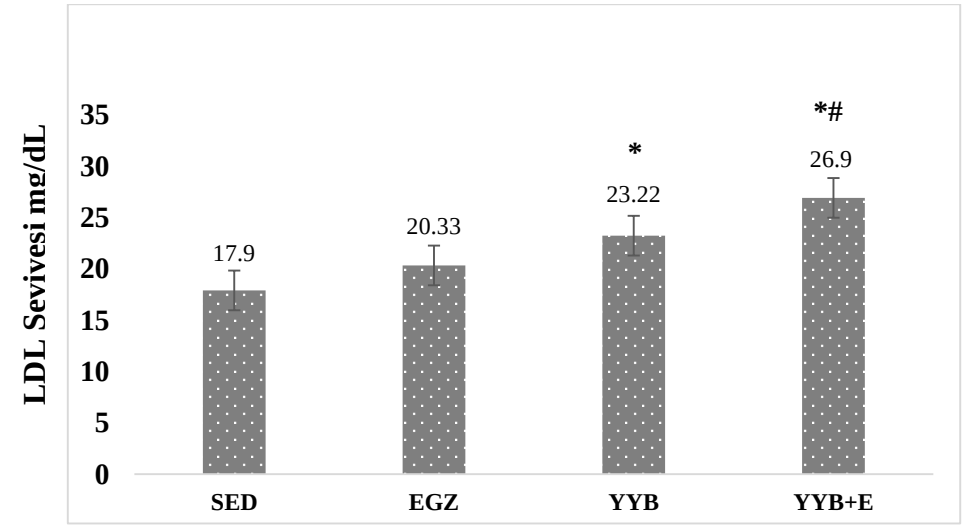
HDL seviyeleri incelendiğinde, sedanter grupta 36.9±2.08 mg/dL, egzersiz grubunda 39.78±4.38 mg/dL, yüksek yağlı besin grubunda 37.11±5.57 mg/dL, yüksek yağlı besin ve egzersiz grubunda ise 41±6.89 mg/dL olarak bulunmuş, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 4.3. HDL seviyeleri

4.2.1.4. LDL Seviyesi

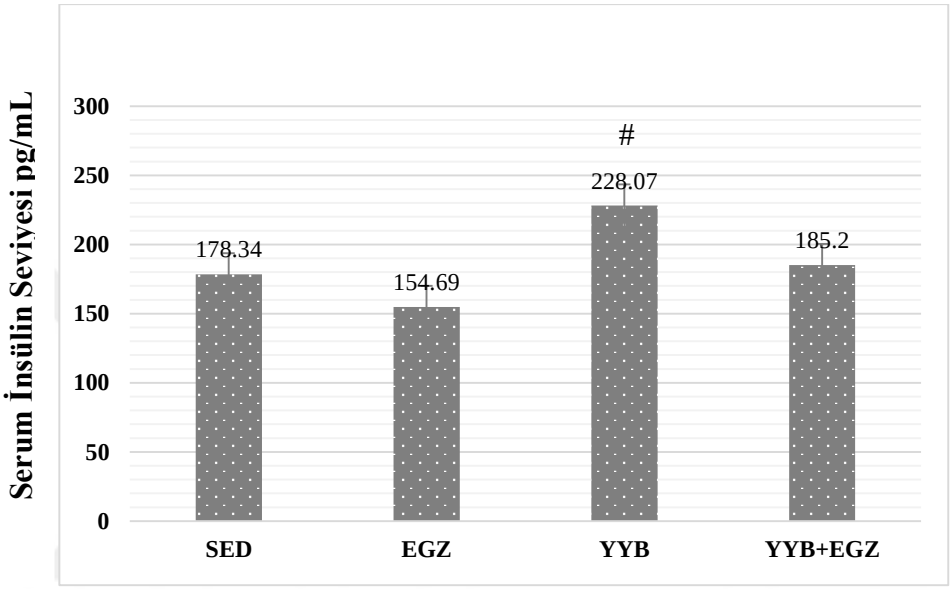
LDL seviyeleri incelendiğinde, sedanter grupta 17.9±2.84 mg/dL, egzersiz grubunda 20.33±3.20 mg/dL, yüksek yağlı besin grubunda 23.22±4.60 mg/dL, yüksek yağlı besin ve egzersiz grubunda ise 26.9±5.16 mg/dL olarak bulunmuş, yüksek yağlı beslenen gruplar kontrol grubuyla kıyaslandığında LDL seviyelerinde anlamlı artış gözlemlenmiş ($p<0.05$), egzersiz yapan gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde ise yüksek yağlı beslenip egzersiz yapan grupta anlamlı artış gözlemlenmiştir ($p<0.009$).



Şekil 4.4. LDL seviyeleri (*SED, #EGZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık)

4.2.2. Serum İnsülin Seviyesi Sonuçları

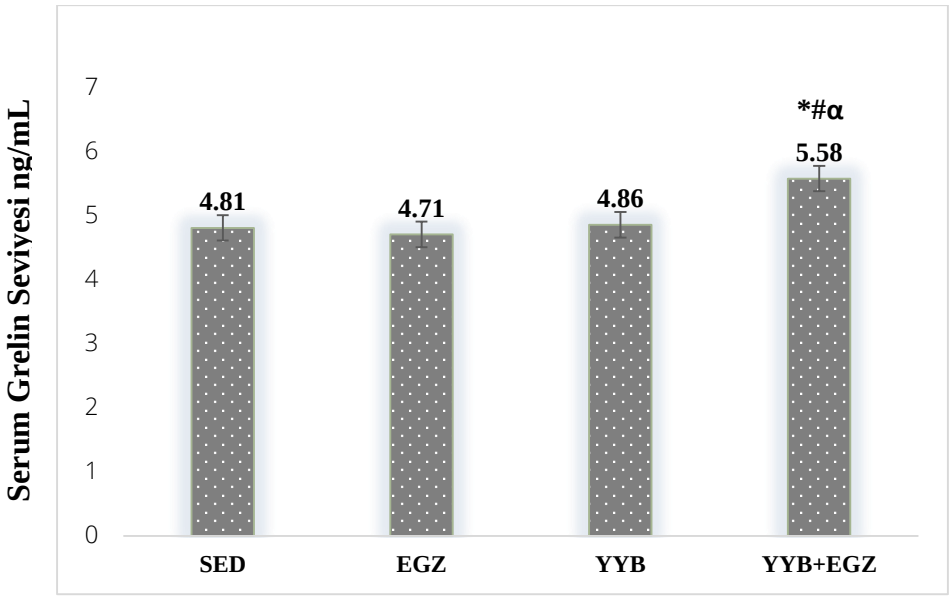
Serum insülin seviyeleri incelendiğinde, SED grubunda 178.34±67.28 pg/mL, EGZ grubunda 154.69±49.92 pg/mL, YYB grubunda 228.07±47.13 pg/mL, YYB+EGZ grubunda ise 185.20±49.90 pg/mL olarak bulunmuş, EGZ ve YYB grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.03$).



Şekil 4.5. Serum insülin seviyeleri ($^{\#}$EGZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık)

4.2.3. Serum Grelin Seviyesi Sonuçları

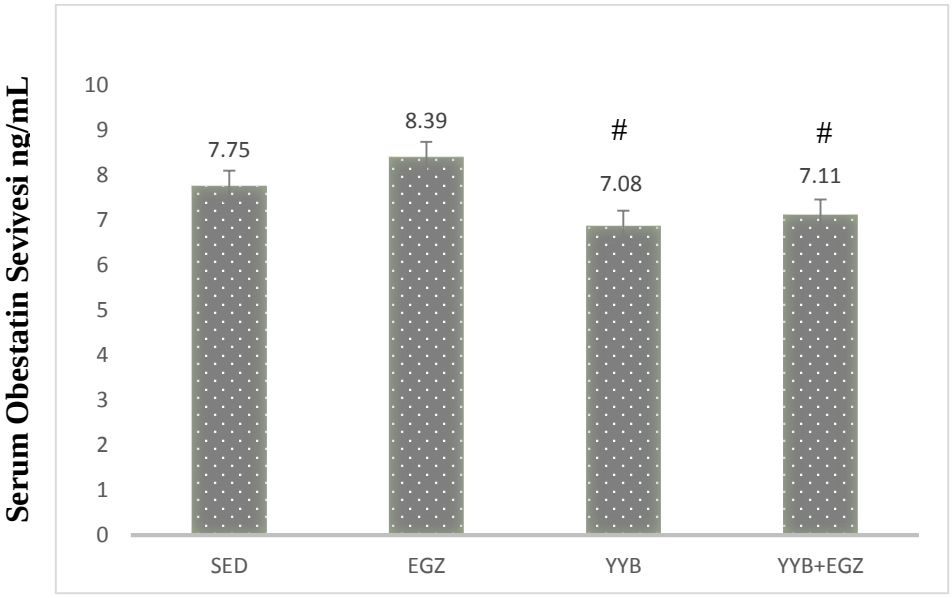
Serum grelin seviyeleri incelendiğinde, SED grubunda 4.81±0.59 ng/mL, EGZ grubunda 4.71±0.70 ng/mL, YYB grubunda 4.86±0.63 ng/mL, YYB+EGZ grubunda ise 5.58±1.00 ng/mL olarak bulunmuş, YYB+EGZ grubu diğer tüm gruplar arasında anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).



Şekil 4.6. Serum grelin seviyeleri (*SED, #EGZ, αYYB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık)

4.2.4. Serum Obestatin Seviyesi Sonuçları

Serum obestatin seviyeleri incelendiğinde, sedanter grupta 7.75±0.58 ng/mL, egzersiz grubunda 8.39±0.61 ng/mL, yüksek yağlı besin grubunda 7.08±0.85 ng/mL, yüksek yağlı besin ve egzersiz grubunda ise 7.11±0.45 ng/mL olarak bulunmuş, yüksek yağlı besin grubu ve yüksek yağlı besin ve egzersiz gruplarında, egzersiz grubuna göre obestatin seviyesinde anlamlı azalma gözlemlenmiştir ($p<0.001$).

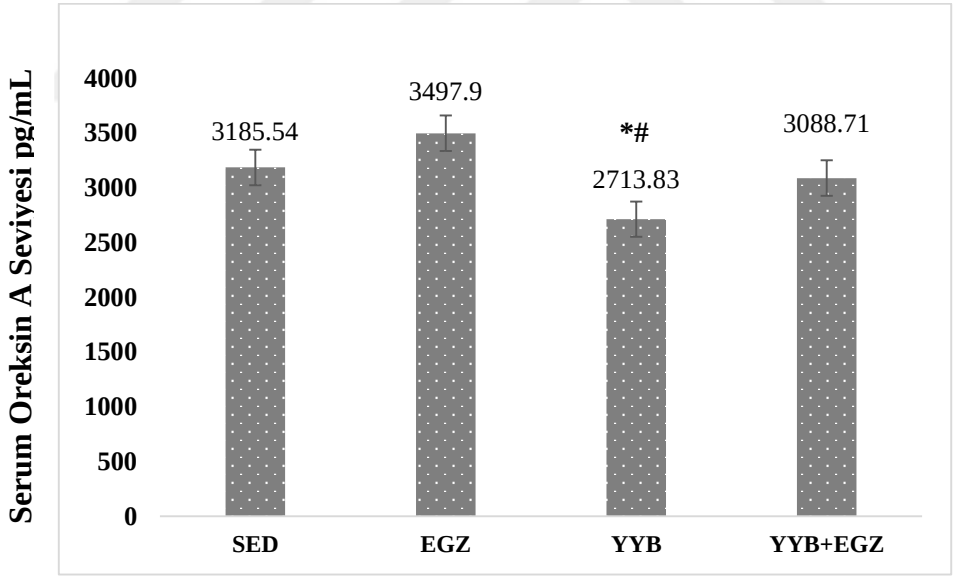


Şekil 4.7. Serum obestatin seviyeleri (#EGZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık)

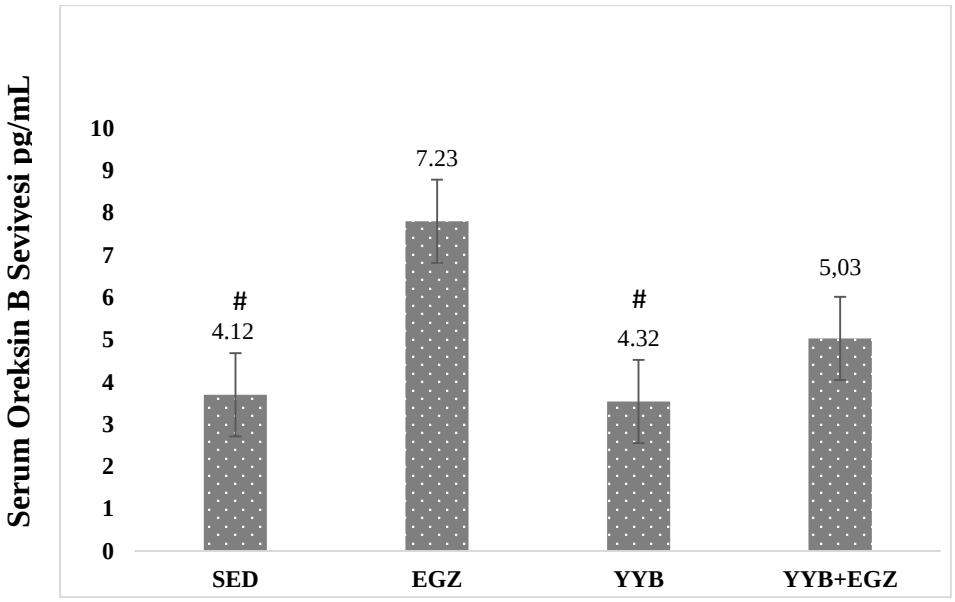
4.2.5. Serum Oreksin A ve B Seviyesi Sonuçları

Serum oreksin A seviyeleri incelendiğinde, sedanter grupta 3185.54±212.34 pg/mL, egzersiz grubunda 3497.87±126.22 pg/mL, yüksek yağlı besin grubunda 2713.38±380.61 pg/mL, yüksek yağlı besin ve egzersiz grubunda ise 3088.71±454.62 pg/mL olarak bulunmuş, yüksek yağlı beslenen grup ile standart besin ile beslenen gruplar arasında ($p<0.019$) ve yüksek yağlı beslenen grup ile egzersiz grupları arasında da anlamlı azalma bulunmuştur ($p<0.0001$).

Serum oreksin B seviyeleri incelendiğinde, sedanter grupta 4.12±1.00 pg/mL, egzersiz grubunda 7.23±2.21 pg/mL, yüksek yağlı besin grubunda 4.32±2.60 pg/mL, yüksek yağlı besin ve egzersiz grubunda ise 5.03±0.91 pg/mL olarak bulunmuş, sedanter grup ile yüksek yağlı beslenen gruplarda egzersiz yapan gruba göre anlamlı azalma gözlemlenmiştir ($p<0.01$).



Şekil 4.8. Serum oreksin A seviyeleri (*SED, #EGZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık)



Şekil 4.9. Serum oreksin b seviyeleri (#EGZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık)

4.3. Davranış ve Öğrenme Testleri

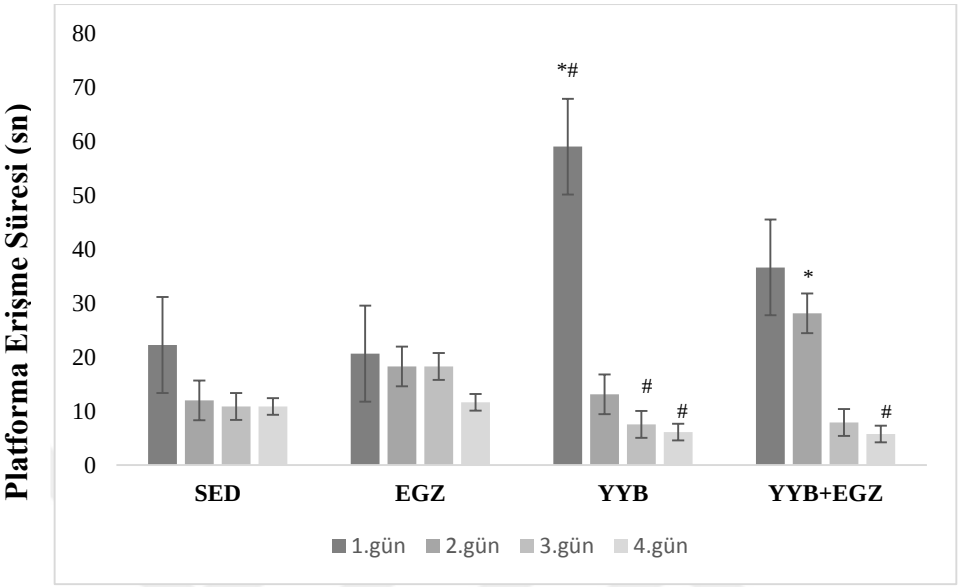
Yüksek yağlı beslenme ve egzersizin davranış ve öğrenme üzerine olası etkileri açık alan testi, LA testi ile öğrenme davranışı ise MSL testi ile deney prosedürünün 4., 8. ve 12. haftasında uygulanıp elde edilen bulgular sonucunda değerlendirilmiştir.

4.3.1. Morris Su Labirenti Sonuçları

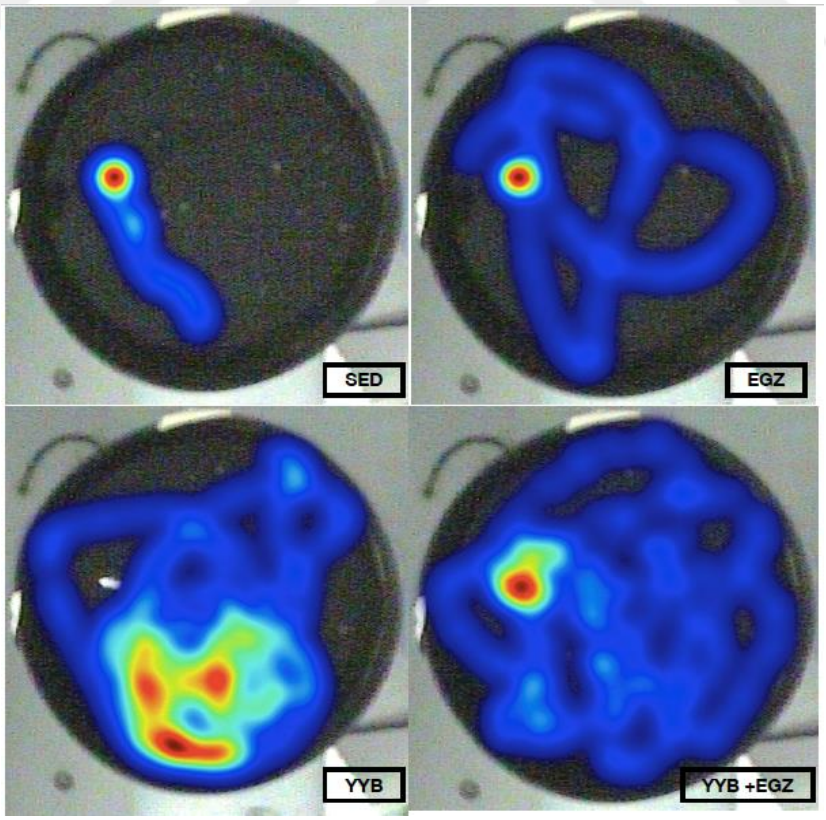
MSL testi boyunca alıştırma yüzmeleri yapılan SED, EGZ, YYB, YYB+E gruplarının öğrenme verileri incelendiğinde platform alanına erişme süresinde ilk ölçümlerde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. İkinci ölçümlerde ise SED grubunun platformu öğrenmeye başladığı, üçüncü ölçümlerde belirgin farklılıkların ortaya çıktığı görülmüştür ($p<0.01$).

Üçüncü ölçümlerde elde edilen bulgularda birinci günde yapılan test sonucunda YYB grubunda, SED ve EGZ grupları ile kıyaslandığında platformu bulma süresinde anlamlı artış gözlemlenmiştir ($p<0.001$). İkinci gün ise YYB+EGZ grubu SED grubu ile kıyaslandığında platformu bulma süresinde anlamlı artış gözlemlenmiştir ($p<0.04$). Üçüncü gün ise, EGZ ve YYB grupları kıyaslandığında platform bulma süresinde anlamlı

azalma YYB grubunda gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Dördüncü günde ise; EGZ grubuna göre YYB ve YYB+EGZ gruplarında platform bulma sürelerinde anlamlı azalma gözlemlenmiştir ($p<0.05$).



Şekil 4.10. MSL platforma erişme süresi (*SED #EGZ grubuna göre istatiksel olarak anlamlı farklılık)



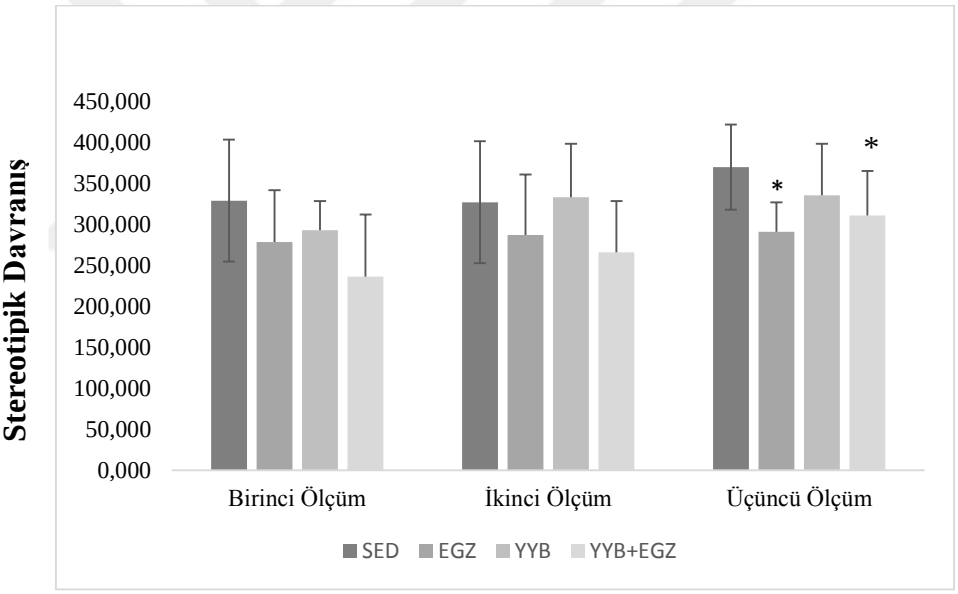
Şekil 4.11. MSL testi deney hayvanları 3. ölçüm ilk gün ısı haritaları

4.3.2. Lokomotor Aktivite Test Sonuçları

LA testleri ilk ölçüm, ikinci ölçüm ve son ölçüm olmak üzere deney prosedürü boyunca üç kere uygulanmış, stereotipik davranış, gezinme hareketi, kat edilen mesafe ve dinlenme yüzdesi değerleri elde edilmiştir.

4.3.2.1. Stereotipik Davranış

Stereotipik davranış değerlendirmesinde, yapılan ilk iki ölçümde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Üçüncü ölçümde ise değerler SED grubunda 370.12±52.10, EGZ grubunda 291.12±35.83, YYB grubunda 335.50±63, YYB+EGZ grubunda 310.87±58.02 bulunmuştur ve egzersiz yapan gruplarda SED grubuna göre anlamlı azalma gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

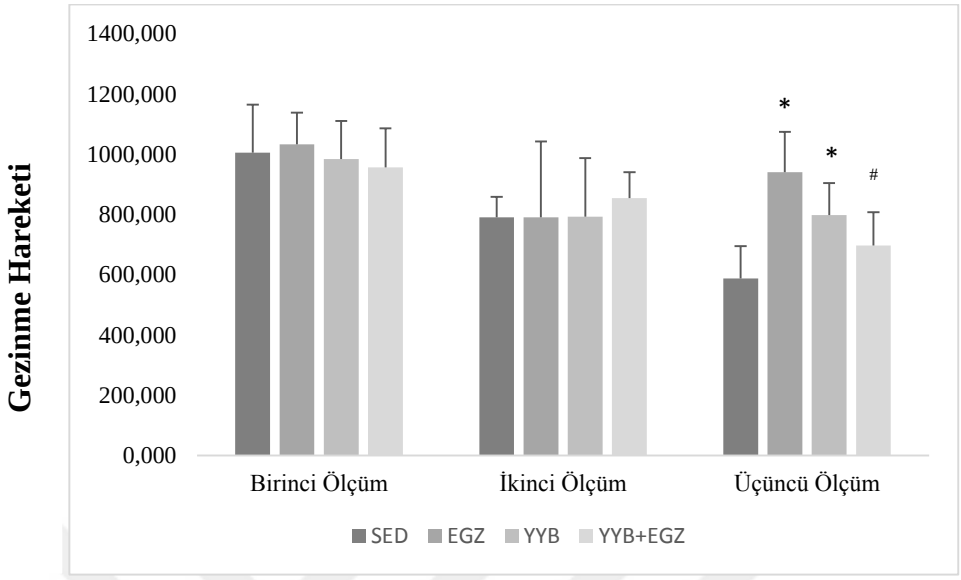


Şekil 4.12. Stereotipik davranış değerlendirmesi (*SED grubuna göre anlamlı farklılık)

4.3.2.2. Gezinme Hareketi

Gezinme hareketi değerlendirmesinde, yapılan ilk iki ölçümde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Üçüncü ölçümde ise değerler SED grubunda 578.12±108.04, EGZ grubunda 940.00±134.05, YYB grubunda 798.12±106.62, YYB+EGZ grubunda 697.37±109.80 bulunmuştur. SED grubuna göre yapılan kıyaslamada EGZ ve YYB grubunda anlamlı artış gözlemlenmiştir ($p<0.005$). Egzersiz

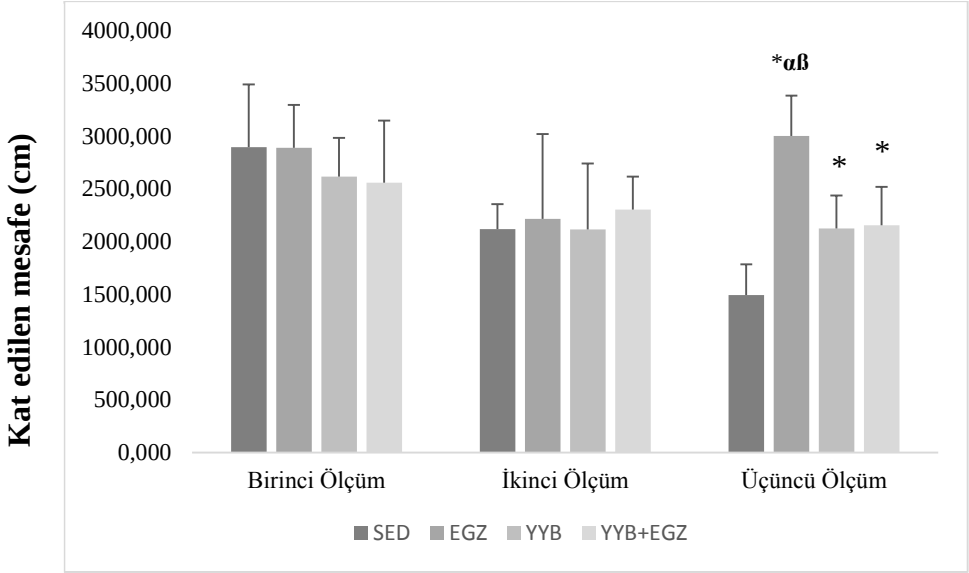
yapan gruplar kendi aralarında kıyaslandığında ise YYB+EGZ grubunda, EGZ grubuna göre anlamlı azalma gözlemlenmiştir ($p<0.001$).



Şekil 4.13. Gezinme hareketi değerlendirmesi (*SED, #EGZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık)

4.3.2.3. Kat edilen Mesafe

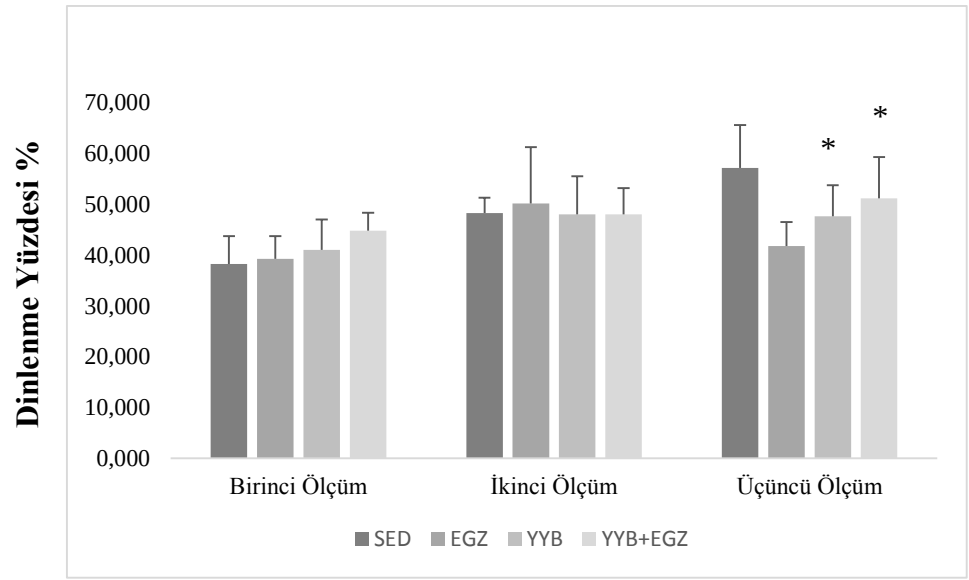
Gezinme hareketi değerlendirmesinde, yapılan ilk iki ölçümde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Üçüncü ölçümde ise değerler SED grubunda 1494.56±288.59, EGZ grubunda 3000.54±381.28, YYB grubunda 2122.78±312.97, YYB+EGZ grubunda 2153.58±365.04 bulunmuştur. SED grubuna göre yapılan kıyaslamada diğer tüm deney gruplarında anlamlı artış gözlemlenmiştir ($p<0.001$). EGZ grubu ise diğer tüm gruplar içinde en yüksek artış gösteren grup olmuştur ($p<0.001$).



Şekil 4.14. Kat edilen mesafe değerlendirmesi (*SED, #EGZ, αYYB, ßYYB+EGZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık)

4.3.2.4. Dinlenme Yüzdesi

Dinlenme yüzdesi değerlendirmesinde, yapılan ilk iki ölçümde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Üçüncü ölçümde ise değerler SED grubunda %57.12±8.44, EGZ grubunda %41.75±4.71, YYB grubunda %47.62±6.09, YYB+EGZ grubunda %51.12±8.14 bulunmuştur. SED grubuna göre yapılan karşılaştırmada EGZ ve YYB gruplarında anlamlı azalma gözlemlenmiştir ($p<0.01$).



Şekil 4.15. Dinlenme yüzdesi değerlendirmesi (*SED grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık**)**

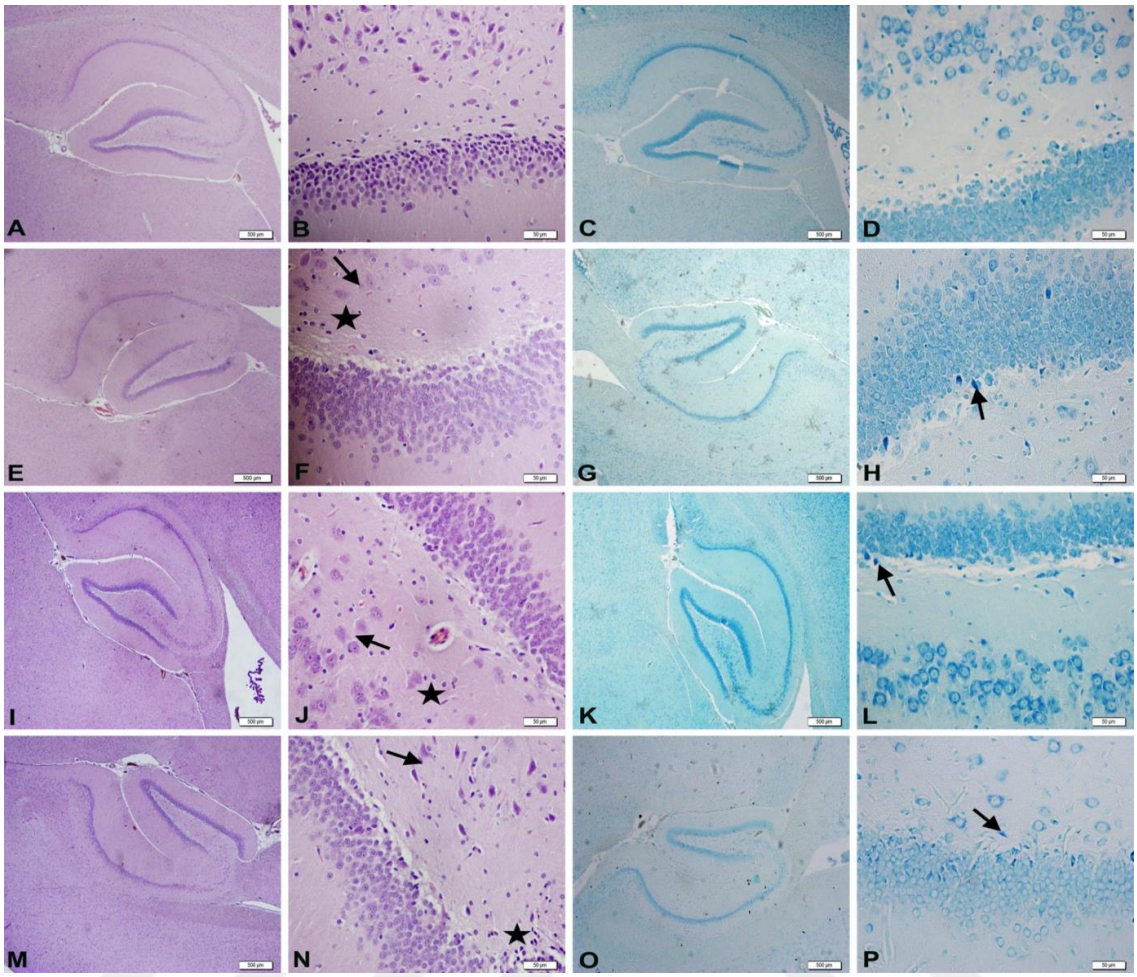
4.4. Histopatolojik Değerlendirme

Yüksek yağlı beslenme ve egzersizin histopatolojik değerlendirmeleri deney hayvanlarının hipokampüs bölgelerinde HE, TM boyama yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Doku kesitleri, DP72 kamera sistemine sahip Olympus Bx51 marka ışık mikroskobu kullanılarak incelenmiştir. Her numunenin incelenmesi, X40 objektif altında, rastgele seçilmiş 10 alanda yapılmıştır. Skorlar, her deney hayvanı örneğinden alınan preparatlar üzerinde ışık mikroskobu kullanılarak yarı nicel olarak değerlendirilmiştir. Hipokampal bölgede gözlemlenen dejenerasyon, nekroz ve glia hücrelerinin varlığı "Derece 0 = – (negatif); 1. Derece = +1 (hafif); 2. Derece = +2 (orta); 3. Derece = +3 (şiddetli); 4. Derece = +4 (en şiddetli)" şeklinde rapor edilmiştir.

Tablo 4.4. Gruplar arası histopatolojik değerlendirme skorlaması

Gruplar/Histopatolojik Değerlendirme	Dejenerasyon	Nekroz	Gliozis
SED	-	-	-
EGZ	+	+	+
YYB	+++	++	++
YYB+EGZ	++	+	+

Elde edilen bulgulara göre hipokampal bölgede gözlemlenen dejenerasyonda SED grubuna göre YYB ve YYB+EGZ gruplarında, EGZ grubuna göre yapılan kıyaslamada ise YYB grubunda anlamlı artış gözlemlenmiştir ($p<0.010$) Hipokampal bölgede gözlemlenen nekroz değerlendirmesinde ise SED grubuna göre yapılan karşılaştırmada YYB, YYB+EGZ gruplarında anlamlı artış gözlemlenmiştir ($p<0.001$). Gliozis değerlendirilmesinde ise SED grubuna göre YYB, YYB+EGZ grubunda ($p<0.005$), EGZ grubuyla yapılan karşılaştırmada ise YYB grubunda anlamlı artış gözlemlenmiştir ($p<0.018$).



Şekil 4.16. Hipokampüsün histopatolojik görünümü HE ve TM Bar: 50 µm, ve 500 µm,

(A-D): SED; normal histolojik görünümü

(E-H): EGZ; nöronlarda nekroz (ok) ve glia hücreleri(yıldız)

(I-L): YYB; nöronlarda nekroz (ok) ve glia hücreleri(yıldız)

(M-P): YYB +EGZ; nöronlarda nekroz (ok) ve glia hücreleri(yıldız)

5. TARTIŞMA

Sunulan bu doktora tezi çalışmasında; uzun dönem yüksek yağlı beslenme ve orta egzersiz protokolünün, ağırlık değişimi, lipit profilleri, öğrenme ve davranış testleri ve beyinde hipokampus bölgesinde oluşacak olası değişikliklerin değerlendirilmesi yapıldı. Bu değerlendirmeler sonucunda; YYB, YYB+EGZ gruplarında deney prosedürünün ilk 8 haftalık periyodunda SED ve EGZ gruplarına göre ağırlık değişimlerinde anlamlı azalma, sonraki 4 haftalık periyodunda ise ağırlık değişimlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Lipit profilleri üzerine yapılan değerlendirmede, TG, TK ve LDL seviyelerinde YYB, YYB+EGZ gruplarında anlamlı artış gözlemlenirken, HDL seviyelerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Serum insülin seviyeleri üzerine yapılan değerlendirmede YYB grubunda EGZ grubuna göre anlamlı artış bulunmuş, diğer gruplar arası değerlendirmede anlamlı farklılık bulunmamıştır. Serum grelin seviyeleri üzerine yapılan değerlendirmede ise YYB+EGZ grubunda tüm gruplara kıyasla anlamlı artış gözlemlenirken, obestatin seviyelerinde YYB, YYB+EGZ gruplarında EGZ gruplarına göre anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Serum Oreksin A ve Oreksin B üzerine yapılan çalışmalarda Oreksin A seviyesi YYB grubunda, SED ve EGZ grubuna göre anlamlı azalma gösterirken, Oreksin B seviyesi SED ve YYB grubunda, EGZ grubuna göre anlamlı azalma göstermiştir. Uygulanan öğrenme ve davranış testlerinden elde edilen bulgulara göre; MSL testinde ilk iki ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken, üçüncü ölçümlerde, YYB grubunda SED ve EGZ grubuna göre platfom bulma süresinde anlamlı artış gözlemlenmiştir. Lokomotor aktitive testinde ise yapılan ilk iki ölçümde gruplar arası anlamlı farklılık bulunmazken, üçüncü ölçümde EGZ ve YYB+EGZ gruplarında stereotipik davranışlarda anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Gezinme hareketi üzerine yapılan değerlendirmede EGZ, YYB grubu SED grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir, aynı zamanda EGZ grubu YYB+EGZ grubu ile

kıyaslandığında yine gezinme hareketini daha çok sarf ettiği bulunmuştur. Kat edilen mesafe değerlendirmesinde en fazla mesafe kat eden grup EGZ grubu olmuştur. Dinlenme yüzdesi ise elde edilen diğer bulgularla örtüşerek SED grubunda en yüksek oranda gözlemlenirken, EGZ gruplarında en az oranda gözlemlenmiştir. Hipokampal bölgede yapılan değerlendirmelerde ise gözlemlenen dejenerasyonda SED grubuna göre YYB ve YYB+EGZ gruplarında, EGZ grubuna göre yapılan kıyaslamada ise YYB grubunda anlamlı artış gözlemlenmiştir. Hipokampal bölgede gözlemlenen nekroz değerlendirmesinde ise SED grubuna göre yapılan karşılaştırmada YYB, YYB+EGZ gruplarında anlamlı artış gözlemlenmiştir. Gliozis değerlendirilmesinde ise SED grubuna göre YYB, YYB+EGZ grubunda, EGZ grubuyla yapılan karşılaştırmada ise YYB grubunda anlamlı artış gözlemlenmiştir.

5.1. Yüksek Yağlı Beslenme, Egzersiz ve Ağrılık Değişimleri Arasındaki İlişki

Günümüzde beslenmenin hayati olduğu, kötü beslenmenin ise obeziteye neden olduğu göz önüne alındığında beslenme ve türevlerinin kişinin metabolizmasını nasıl etkilediği bilim insanlarının dikkatini çeken konu olmuştur. Nettore ve ark. [254] yaptığı 12 haftalık çalışmada yüksek yağlı beslenmenin lipit profillerini bozduğu, deney hayvanlarının ağırlıklarının arttığını göstermiştir. Song ve ark. [255] yaptığı diğer bir çalışmada yaklaşık 100 gr. ağırlığa sahip deney hayvanlarının yüksek yağlı beslenmesi sağlanmış ve ağrılık değişimlerinin zamana ve türe bağlı olduğu gösterilmiştir. Higgins ve ark. [256] yaptığı başka bir çalışmada ise, deney hayvanlarının 16 hafta boyunca yüksek yağlı beslendikten sonra kilo artışının obez olmayı sağladığını, obez olan deney hayvanlarının egzersiz protokolü ile sadece 2 hafta kilo verebildiğini, sonrasında aynı kiloyu koruduklarını göstermiştir. Deneysel çalışmamızın ikinci haftasından itibaren, altıncı haftaya kadar yüksek yağlı beslenen gruplar, standart besin ile beslenen gruplara

göre anlamlı derecede hafif kalmışlardır. Çok düşük değil özellikle düşük karbonhidrat içerikli yüksek yağlı diyetler kısa ve orta zaman aralıklarında vücut ağırlığında azalmaya yol açabilmektedir. Deneysel prosedür devam ederken yedinci ve sekizinci haftada YYB+EGZ grubun SED ve EGZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kilo vermiş olması bize düşük karbonhidrat içerikli yüksek yağlı diyet ile beslenen bireylerin yapacakları hafif ve orta düzey egzersizler ile herhangi bir diyet uygulamayan kişilere göre daha fazla kilo verebileceğini düşündürmüştür. Deney prosedürünün dokuzuncu haftasında ise gruplar arasında ağırlık bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Aynı zamanda yüksek yağlı beslenen deney grupları, normal beslenen deney gruplarına göre bir süre hafif kalmış, sonrasında açık kapanmıştır. Yüksek yağlı beslenme ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda ise yüksek yağlı besin ile kilo alımının GİS mikrobiyomuna bağlı olduğu ve mikrobiyomda oluşacak farklılıklar ile deney hayvanlarının kilo almasını ya da almaması açıklanmıştır..[257] Yüksek yağlı diyet (enerjinin %60-80'i yağdan) ile egzersiz sırasında "yedek" glikojene müdahale edebileceğinden bilim insanları tarafından ilgilenilmiştir.[258, 259] Yağlı diyet tüketmek, toplam karbonhidrat oksidasyonunun azalmasına ve stabil aerobik egzersiz sırasında tüm vücut yağ oksidasyonunda ve lipolizinde 2-3 kat artışa neden olur.[260, 261] Yağsız (vücut yağının %7-14'ü) bireylerde bile, yağ büyük bir enerji rezervi (~30.000 kcal) oluşturur ve bu durum fiziksel performansı desteklemek için sınırsız yakıtla sonuçlanır.[258] Yağ dokusu ve yağ dokusu olarak depolanan enerjinin bolluğu ve ketojenik diyetin yağ oksidasyonunu destekleme eğilimi ve glikojendeki yavaş düşüşler[261, 262] göz önüne alındığında, yağlı diyet tüketmenin potansiyel enerji verici etkileri vardır. Sunduğumuz tez çalışmasında yüksek yağlı beslenen deney hayvanlarının standart besin ile beslenen deney gruplarına göre ilk 8 hafta hafif kalmasının nedeni, metabolizmalarının az karbonhidrat bol miktarda yağ asidi oksidasyonuna maruz kalması ve beraberindeki orta düzey egzersiz ile vücut

ağırlığındaki azalmanın hem YYB grup için hem de YYB+EGZ grup için olası fizyolojik mekanizmayı açıklamaktadır. Oluşan ağırlık farklarının normal beslenen gruplara göre son haftalarda kapanması ise bize yüksek yağlı beslenen gruplarda oluşan metabolik adaptasyon sonucunda olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle YYB diyeti kısa ve orta zaman aralıkları düşünülerek vücut ağırlığını azaltmak amaçlı kullanabiliriz.

Aynı zamanda 2012'de yapılan Manhattan Beslenme Projesi sonuçlarına göre; diğer bileşimli diyetlere kıyasla düşük karbonhidratlı bir diyetin herhangi bir avantajına dair ikna edici bir kanıt sağlanmamıştır. Sonuçta çok düşük kalorili, ketojenik bir diyet (%5 karbonhidratlı), aynı kaloriye sahip özel olmayan bir diyete kıyasla "önemli bir yağ kütlesi kaybıyla ilişkili değildir"; yararlı bir "metabolik avantajı" olmadığı gösterilmiştir. 2017' de, projeye yardımcı olması için tutulan bir NIH (Ulusal Sağlık Enstitüleri) araştırmacısı Kevin Hall, karbonhidrat-insülin hipotezinin deneyle içeriğinin değiştirildiğini göstermiştir. Hall, "obezite prevalansındaki artışın temel olarak artan rafine karbonhidrat tüketiminden kaynaklanabileceğini, ancak mekanizmaların karbonhidrat-insülin modeli tarafından önerilenlerden oldukça farklı olması muhtemel olduğunu" ifade etmiştir.[81, 83]

5.2. Yüksek Yağlı Beslenme, Egzersiz ve Lipit Parametreleri Üzerine Etkileri

Egzersiz hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite gibi metabolik sendrom komponentlerinden korunmada etkili bir yöntemdir ve iskelet kaslarına nitelik ve fonksiyonellik sağlar ya da bu özelliklerin sürdürülmesine yardımcı olur.[263] Cho ve ark.[264] yaptıkları bir çalışmada, 12 hafta boyunca orta şiddetli egzersiz yaptırılıp yüksek yağlı beslenen sıçanların TG, TK ve LDL konsantrasyonlarının normal beslenen sıçanlara göre yüksek olduğu, egzersizin ise bu durumu düşürdüğünü göstermişlerdir ancak HDL kolesterol değerlendirmesinde gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sunduğumuz çalışmadan elde ettiğimiz bulgulara göre, bizde HDL seviyesinde anlamlı

farklılık bulamadık ve sonuç literatür ile uyumlu olmakla beraber YYB ve beraberindeki egzersizin lipid ve protein metabolizmasında olumlu katkısı olduğu bilinen ayrıca kardiyovaskuier hastalık riskini azaltan HDL seviyelerini etkilemediğini düşünmekteyiz. Suk ve ark.[265] yaptıkları çalışmada, yüksek yağlı beslenen gruplarda TK ve TG seviyelerinin yükseldiği, yüksek yağlı beslenip egzersiz yapan gruplarda ise düştüğünü göstermiştir. Uzun dönem egzersize metabolik adaptasyonun birçok açıklaması olabilir. Aerobik egzersiz sırasında, lipoprotein lipaz aktivitesi artar, dolaşımdaki trigliseridleri, şilomikronları ve lipoproteinleri hidrolize eder[266] ve kan lipitlerinin kullanımı, egzersiz yapan deney hayvanlarında anlamlı azalmayla sonuçlanır. Dinlenim durumunda, enerji kaynağı çoğunlukla, aerobik egzersiz sırasında egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak yağ, glikoz veya amino asitlere dönüşen serbest yağ asitleridir.[267, 268] Richter EA tarafından, egzersizin; glikozun hücre içine girişi yağ asitleri oksidasyonunu artırırken, lipit sentezini azaltan AMP ile aktiflenen protein kinaz enzimi aktivitesinde artış olacağı hipotize edilmiştir.[269-271] Kimball ve ark tarafından uygulanan egzersiz protokolü ve elde edilen bulgulara göre; egzersizin HDL proteinleri üzerinde anlamlı etkisininin olmayışının bir nedeninin artmış oksidatif stres ve suksinat dehidrojenaz aktivitesi olabileceğini göstermiştir.[272] Düşük ve yüksek yağlı diyetler için yapılan 2013 tarihli bir meta-analiz çalışması, düşük yağlı diyetlerin TK ve LDL'yi azalttığını, ancak bu düşüşlerin yalnızca düşük kalorili diyetler göz önüne alındığında ortaya çıkarılmadığını göstermiştir. Ayrıca yüksek yağlı diyetlerde HDL artışları ile düşük TG ve TK düzeyleri, daha düşük doymuş yağ alımı ve daha yüksek çoklu doymamış yağ alımı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca özellikle HDL artışı ve düşük TG düzeyleri; daha yüksek tekli doymamış yağ alımı ile ilişkilendirilmiştir. Bu meta analiz çalışması; doymuş yağ alımındaki azalmanın, LDL kolesterolündeki azalma ile yalnızca marjinal olarak ilişkili olduğunu aslında ne yüksek yağlı ne de düşük yağlı diyetlerin kesin olarak tavsiye edilemeyeceği sonucunu

aktarmıştır.[273] Sunduğumuz bu çalışmada lipit profilleri incelendiğinde YYB, YYB+EGZ gruplarında lipit parametrelerinde artış gözlemlenmiş, bu artış egzersiz ile sadece TG seviyelerinde normale dönüş sağlanmış, TK, LDL ve HDL parametrelerinde egzersizin etkisi bulunamamıştır. Bu durum da orta yoğunlukta uygulanan egzersizin oksidatif strese neden olabileceğini, aynı zamanda kanda bulunan enerji vericilerin karbonhidratlar yerine serbest yağ asitleri olması nedeniyle artan enzimatik reaksiyonlar sonucunda, egzersizin YYB+EGZ grubunda lipit parametrelerin toparlanmasında olumsuz etkisinin olabileceğini düşündürmüştür.

5.3. Yüksek Yağlı Beslenme, Egzersiz ve İnsülin Metabolizmasına Etkileri

Egzersizin tip 2 diyabet ve obezite kaynaklı insülin direnci olan hastalar için faydalı olduğu uzun süredir savunulmaktadır. Egzersizin insülin direnci olan kişilerde bile iskelet kasında kas glikoz alımını 2 farklı mekanizma ile uyardığı gözlemine dayanmaktadır: biri insülinden bağımsız mekanizma; bir diğeri ise insüline bağımlı mekanizma.[274] Egzersizden sonra kasılma aktivitesinin kesilmesi glikoz transportundaki kısa süreli artışın azalması, kasın insüline duyarlılığında belirgin bir artış ile sonuçlanır. Tanaka ve ark.[275] tarafından yapılan çalışmada deney hayvanlarının soleus kasında 1 saatlik koşu bandı egzersizinin hem yağlı, hemde standart besin ile beslenen deney hayvanlarında insülinden bağımsız glikoz transportunda ve hemen ardından insüline bağımlı glikoz transportunda önemli bir artış olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada egzersizle uyarılan insülinden bağımsız glikoz transportu, kas GLUT4 içeriğinde bir azalma olmadığından, yüksek yağlı besin ile beslenen sıçanların kaslarında bozulduğu bulunmuştur.[276, 277] Farklı bir çalışmada ise düzenli egzersizin, kan glikoz düzeylerinin ve insülin seviyelerinin azalmasında katkı sağlayacağı bildirilmiştir.[278] Egzersiz kaynaklı bu fizyolojik değişikliklerin, sağlıksızlık durumunun toparlanmasında kilit role sahip olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmiştir.[279] Aynı zamanda Churuangsuk ve arkadaşları,

2018' de yaptıkları kapsamlı bir sistematik incelemede, düşük karbonhidratlı diyetin potansiyel risklerine dikkat çekmiştirler: "hiperosmolar koma, Wernicke ensefalopatisi, tiamin eksikliğinden kaynaklanan optik nöropati, akut koroner sendrom ve anksiyete bozukluğu".[86] Japonya'da, 2021' de sonuçları açıklanan araştırmada düşük karbonhidratlı yemek yemenin ortalama 17 yıllık takip süresi olan 90.171 katılımcıda uzun vadeli yönleri incelenmiş; düşük karbonhidrat tüketmenin yüksek bir bağlılık ve artan genel kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Katılımcıların diyet kompozisyonuna bakıldığında araştırmacılar, daha fazla hayvansal gıda yemenin artan kanser riski ile ilişkili olduğunu, ancak bitkisel yağ tüketiminin böyle bir risk taşımadığına dikkat çekmişlerdir.[280] Düşük karbonhidratlı diyetin ketozise neden olduğu vakalar bildirilmiş olup ketoasidozun düşük karbonhidratlı diyet için potansiyel bir klinik tehlike olarak görülmesi gerektiği önerisine yol açmıştır.[281] Diyetteki karbonhidrat oranını önemli ölçüde kısıtlamak, yetersiz beslenmeye neden olur ve sağlıklı kalmak için yeterli diyet lifi almayı zorlaştırabilmektedir. Kardiyovasküler hastalığı olan kişiler için ölüm riski açısından tüketilen karbonhidrat türünün önemli olduğu 2014'te yapılan bir çalışma ile ortaya çıkarılmıştır. Lif ve kepekli tahıllardan nispeten daha yüksek diyetler, rafine tahıllardan yüksek diyetlere kıyasla kardiyovasküler hastalıktan ölüm riskinin azalmasına yol açmaktadır.[282] Sunduğumuz bu çalışmada, serum insülin seviyeleri YYB grubunda artış göstermiştir. Aynı zamanda YYB+EGZ grubunda istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır. Bu durum bize şu fizyopatolojik mekanizmayı hatırlamamız gerektiğini düşündürmüştür: Beslenirken vücudun enerji gereksiniminden daha az glikoz üretecek miktarda karbonhidrat ve protein alınmışsa, vücutta glukagon ve epinefrin salınır, bu da karaciğerde yiyeceklerdeki yağları ve onlar yetersiz ise depolanan yağların yağ asitlerine ve keton grubu içeren moleküllere dönüşümüne yol açmaktadır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarına bakarak YYB'nin diğer diyetlerden farklı olarak insülin seviyelerini

düşürmeye etkilerinin olmadığı ancak mutlak egzersiz yapmanın insülin seviyelerini düşürdüğünü ifade edebiliriz. Sunduğumuz bu çalışmada, serum insülin seviyeleri YYB grubunda artış göstermiştir. Aynı zamanda YYB+EGZ grubunda istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır. Bu durumun yüksek yağlı beslenmenin dolaşımda bol bulunan serbest yağ asitlerinden dolayı metabolik sendrom oluşturabileceğini fakat egzersiz ile serum insülin seviyelerinin normale döndürülebileceğini düşündürür. YYB+EGZ grubunda anlamlı farklılığın oluşmaması, dolaşımda bulunan serbest yağ asitlerinin bolluğu ve karbonhidrat azlığının oluşturduğu insülin direncinin, egzersiz ile kırılabileceği ve aynı zamanda yağlı beslenmenin oluşturduğu öğrenme ve hafıza güçlüklerinin de toparlanabileceğini düşündürmüştür.

5.4. Yüksek Yağlı Beslenme, Egzersiz ve Gastrointestinal Peptitler

Son zamanlarda, GI hormonlarının lipid metabolizmasının düzenlenmesindeki rolü giderek daha fazla önem kazanmaktadır. GI hormonlar, sindirim ve besinlerin bağırsak tarafından emilmesi sürecini optimize etme işlevine de sahiptir.[283]

Yemek saatinden önce yükselen ve hemen sonrasında azalan bir hormon olan grelin, yemek yemeden önce yağ asidi mobilizasyonunu azaltan mekanizmaya benzer şekilde, beyaz adipoz dokuda beta oksidasyonunu direk azaltıcı etkisi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.[284, 285] Hucik ve ark.[286] yaptıkları çalışmada kısa dönem yüksek yağlı beslenmenin beyaz adipoz doku lipolizinin grelin tarafından bozulabileceğini ifade etmişlerdir. Uzun dönem etkilerinin değerlendirilmesinde ise bu durumunun egzersiz ile birlikte toparlanabileceğini ifade etmişlerdir. Grelin ile yapılan anksiyete çalışmalarında, grelinin anksiyogenezi uyardığı görülmüştür.[223] Yeni nesne tanıma testinde, grelin nakavt farelerin yeni nesneyi keşfetmeye, doğal genotipi olan farelere göre daha fazla zaman harcamasının daha önce keşfedilen nesnede hafıza kaybına işaret ettiği gösterilmiştir.[218] Grelinin hipokampusa intra-serebroventriküler

enjeksiyonuyla, nöroprotektif etkisi ile hafızayı, inflamasyonda rol alan yolları, in vitro koşullarda ise sıçan yetişkin progenitör hücrelerinde proliferasyonu aktive ettiği bulunmuştur.[287] Grelin, farelerde CA1 ve CA3 bölgelerinde kainik asit ve pilokarpin ile indüklenen nöronal hücre ölümü sınırlar.[288, 289] Sunduğumuz bu çalışmada, grelin seviyesinin YYB+EGZ grubunda tüm gruplara göre anlamlı artış göstermesi, hem hipokampal etkilerinin zayıflığının giderilmesi için metabolik adaptasyon sağlanmaya çalışıldığını, hem de egzersiz sırasında enerji kaynağı olarak kanda yağ asitlerinin yüksek olmasının karbonhidrat ihtiyacını artıracağından, açlık sinyallerinden kaynaklı grelin seviyesinde artış olabileceğini düşündürür. Grelinin bir diğer etkisi ise anksiyogenez oluşturmasıdır, yüksek yağlı beslenme de anksiyogenez oluşturduğundan grelin seviyelerinde artışın görülmesinin nedeninin aksiyogenez kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Yüksek yağlı beslenme ile oluşan anksiyete kaynaklı bir grelin artışı da göz ardı edilmemekle birlikte lipid metabolizması grelin ve bilişsel işlevlerin incelenmeye değer bir konu olduğunu düşünmekteyiz.

Obestatin, grelin ile ortak preprohormondan salınan, 23 amino asitli, metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde yer alan GI bir peptittir. Her ne kadar her ikisi de aynı preprohormondan köken alsa da, farklı posttranslasyonel süreçler birçok fizyolojik fonksiyonlarda farklı çalışmalarını sağlar.[290] Obestatin ile ilgili birçok bulguda besin alımı, vücut ağırlığı, enerji kullanımı ve büyüme hormonu sekresyonunun düzenlenmesi üzerine etkileri ortaya çıkarılmıştır.[230, 291, 292] Grelin/obestatin arasındaki denge enerji homeostazisinin yönetilmesinde ve organizmaların besinsel değişikliklere adaptasyonunun sağlanmasında gereklidir.[290] Obestatin vücut ağırlığını ve besin alımını azaltır ve grelinin birçok merkezi ve periferal etkilerinin tersini yapar.[240] Sunduğumuz bu çalışmamızda, obestatin seviyeleri YYB, YYB+EGZ gruplarında obestatin seviyelerinin EGZ grubuna göre düşük, grelin seviyesinin YYB+EGZ grubunda yüksek çıkması

grelin/obestatin ikilisinin tersinir çalıştığını doğrulamaktadır. Bu bağlamda grelin seviyesinin YYB+EGZ grubunda yükselmesi ve aynı şekilde obestatinin yüksek yağlı besin gruplarında azalması yağlı beslenmenin oluşturduğu karbonhidrat açığının sebep olabileceği açlık sinyallerinden kaynaklı olabileceğini düşündürür.

Oreksin A ve Oreksin B (hipokretin 1 ve hipokretin 2) 33 ve 28 amino asitten oluşan, %46 oranında birbirleriyle benzerlik gösteren ve hipotalamusun dorso/lateral ve perifornikal alanlarında bulunan nöropeptitlerdir.[232, 233] Hem oreksin A hemde oreksin B, prepro-oreksin adı verilen aynı öncülden köken alırlar ve etkilerini G-proteini reseptörleri olan oreksin-1 ve oreksin-2 reseptörleri aracılığıyla gösterir. Oreksin A her iki reseptöre de aynı afinite gösterirken, oreksin B oreksin-2 reseptörüne daha çok afinite gösterir.[293, 294] Oreksinler uzun dönem sinaptik plastisiteyi, hipokampüsteki kolinerjik, glutamaterjik, GABAergic ve noradrenerjik etkileri sayesinde öğrenme ve hafızayı düzenlerler.[295-297] Oreksinlerin deney hayvanlarına intranazal uygulanması ön beyinde kolinerjik ve glutamat nöronları aktifler. Bu durum oreksinlerin kolinerjik ve glutamat nörotransmisyonu üzerinde rolü olduğunun göstergesidir.[297] Bir diğer çalışmada ise, oreksin/ataksin-3 farelerinde, hipokampal-bağımlı öğrenme ve hafızada bozukluklar oluştuğu gösterilmiştir (insan narkolepsi modeli oreksin nöronları ataksin-3 ile oreksijenik-özel ekspresyonlar kesilerek oluşturulur). Aynı çalışmada, oluşan bu hafıza bozuklukları oreksinin intra-hipokampal uygulanmasıyla toparlanmıştır.[298] Dang ve ark.[299] yaptığı diğer bir çalışmada, oreksin prepro-peptit geninin silinmesi, mekansal ve kısa süreli bellekte bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir. Şaşırtıcı olan gelişme ise bu hafıza kaybının, oreksin replasman tedavisi ile tersine döndürülebilir olduğudur.[298] Hatta, hipotalamik oreksin nöronlarının sayısı ve serebrospinal sıvı oreksin konsantrasyonu postmortem Alzheimer hastalarının beyinlerinde azaldığı bulunmuştur.[300-302] Sunduğumuz bu çalışmada oreksin A seviyesi YYB grubunda, SED ve EGZ gruplarına

göre anlamlı seviyede azaldığı gözlemlenmiştir. YYB+EGZ grubunda ise; EGZ grubuna göre anlamlı farklılık bulunmamıştır. Oreksin B seviyelerine bakıldığında ise EGZ grubunda en yüksek, YYB ve SED gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Oreksin A seviyesinin YYB grubunda en az seyretmesi, yüksek yağlı beslenmenin oluşturduğu hipokampal dejenerasyon kaynaklı olabileceği fakat bu durumun egzersiz ile toparlanabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda YYB grubunda oluşan öğrenme güçlüğünün bir sebebinin de oreksin A seviyesindeki azalmanın neden olabileceğini düşünmekteyiz. Oreksin B seviyesinin egzersiz yapan gruplarda en yüksek olmasının ise egzersizin sağladığı kan dolaşımındaki artış ve bu sebep ile hipokampal bölgede oluşan dolaşımın artması kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu durumda oreksinlerin sentezinde egzersizin olumlu rolünün olabileceği, hatta yüksek yağlı beslenmenin neden olduğu öğrenme güçlüklerinin egzersiz kaynaklı oreksinlerin artışı ile toparlanabileceğini düşündürür.

5.5. Yüksek Yağlı Beslenme, Egzersiz ve Bilişsel Fonksiyonlar

Fiziksel egzersizin, bilişsel fonksiyonları, hipokampal nörogenezi, nötrofik faktörlerin indüklenmesiyle nöronal plastisiteyi artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.[303-305] Birçok öncü çalışmada, hastalıkların sebep olduğu bilişsel bozuklukların üzerine egzersizin etkisi vurgulanmıştır.[304, 306] Yüksek yağlı beslenme ile indüklenen obezite modeli depresyon, anksiyete, bilişsel bozuklukları göstermede kullanılır[307, 308] ve yüksek yağlı beslenme ile indüklenen obezitenin beyinde; nöronal plastisitede ve bilişsel fonksiyonlarda azalma gösterdiği düşünülmektedir.[309, 310]

Başka bir çalışmada yüksek yağlı beslenme azalmış BDNF ile ilişkilendirilmiş ve aktif kaçınma testinde azalmış performansın oluştuğu gösterilmiştir.[311] Güncel bir çalışmada da, yüksek yağlı beslenip obezite oluşturulan sıçanlarda bilişsel fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir.[312] Sunduğumuz çalışmamızda ise, obezite oluşmasa da yüksek

yağlı beslenmenin bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği oluşan bu etkilerin BDNF ve NGF faktörlerinden muhtemel azalmasından kaynaklı olabileceği ancak bu durumun egzersiz ile toparlanabileceği gösterilmiştir. Ancak başka bir çalışmada, yüksek yağlı besin uygulanan gruplarda su labirenti testlerinde hafıza bozukluğunun sadece adölesan dönemde olduğunu yetişkin dönemde olmadığını göstermiştir.[11] Sunduğumuz çalışmada, MSL testinin üçüncü ölçümlerinin son iki gününde yapılan değerlendirmede, YYB+EGZ grubunda görülen platform bulma süresindeki azalmanın egzersizin ile oluşan bilişsel bozukluğun uzun vade de toparlanabileceğini düşündürmüştür. Bir diğer çalışmada ise; adölesen dönemde de uzamsal öğrenmede ve kısa dönem hafızada yüksek yağlı beslenmede anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir.[313] Kishi ve ark. [314] yaptıkları çalışmada yüksek yağlı besin ile metabolik sendrom oluşturulan deney hayvanlarına, kalori kısıtlamalı diyet uygulanmış ve kalori kısıtlaması uygulanan gruplarda uzamsal bellek ve öğrenme sürelerinde anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada BDNF ekspresyonunun da yüksek yağlı beslenen gruplarda azaldığı gözlemlenmiştir. Woo ve ark.[310] yaptıkları çalışmada, yüksek yağlı diyetin neden olduğu enerji metabolizması dengesizliğinin, sinaptik plastisitenin azalması ve öğrenmenin yanı sıra düşük NGF ve BDNF seviyeleri ile beynin bilişini etkilediği, ancak düzenli egzersiz ve diyet değişikliği ile bu azalmaların toparlanmasının mümkün olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında, yüksek yağlı diyete bağlı obeziteye sahip deney hayvanlarının hipokampusunde BDNF, NGF ve p38MAPK'nın protein aktivasyonlarının inhibe edildiği ve bu aktivasyonların önemli ölçüde azaldığı ve ayrıca mRNA seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir. Ledreux ve ark.[315] tarafından yapılan başka bir çalışmaya göre; yüksek yağlı beslenen gruplarda, kısa süreli hafızanın değerlendirmesi, radiyal kollu labirent ile yapılmış ve yüksek yağlı beslenmenin hipokampal ve amigdalar fonksiyonları etkilediği gösterilmiştir. Yapılan

başka bir çalışmada ise; yüksek yağlı beslenmenin oluşturduğu bilişsel bozukluğun kaynağının mikroglialar olabileceği ve mikrogliaların ekspresyonunun yüksek yağlı besin ile artmadığı gösterilmiştir.[316] Sunulan bu çalışmalardan çıkarılan bilgilere göre bilişsel fonksiyonlar üzerine oluşan etkilerin kaynağının tek bir parametre ile oluşması doğru olmayacağı gibi, besinlerin içeriği, tüketilen besin süresi, kullanılan deney hayvanlarının cinsi ve türü, davranış testlerinde kullanılan parametreler gibi birçok koşulun etkileyebileceği aşikardır. Sunduğumuz çalışmamızda MSL testinde ilk iki ölçümlerde farklılık oluşmamasının, sonraki ölçümlerde YYB grubunda platformu bulma süresinde anlamlı artışın, hipokampus plastisitesinin etkilenmesinden kaynaklı olabileceğini düşündürür. Aynı zamanda, yüksek yağlı beslenme ile azalan BDNF ekspresyonlarının uzun dönem hafıza kaybına sebebiyet verebileceğini düşündürmüştür. Ancak yüksek yağlı diyet ile oluşan bilişsel bozukluğun egzersizle toparlanabileceğini, fakat yağlı beslenip yapılan egzersizin de dengeli beslenmenin sağlayacağı iyi olma haline döndüremeyeceğini düşündürmüştür.

Açık alan testi, kemirgenlerde; keşifsel davranışın ve genel aktivitelerin hem niteliğini hemde miktarının ölçülmesinin sağlandığı yaygın kullanılan yöntemdir.[253] Birçok nöronal merkez LA'nın kontrolünde yer alır. Örneğin, subtalamusun elektriksel aktivitesinden kaynaklanan LA[317] subtalamik lokomotor bölgelerinde (SLR), zona incerta (ZI) ve subtalamik çekirdeğin (STN) dorsalindeki Forel alanlarına bağlıdır. Sıçanda da karşılık gelen bir SLR tanımlanmıştır.[318] Lokomotor hareket, serbestçe hareket eden sıçanlarda ZI veya STN'nin elektriksel uyarımı ile ortaya çıkarılmıştır.[319, 320] Yapılan çalışmalarda koşma davranışının indüklenmesinde hipotalamusun ventromedial nükleus (VMN)'unun katıldığı gösterilmiştir. VMN alanında kainat tipli glutamat reseptörlerin uyarılması stereotipik koşma davranışını oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir.[321-323] VMN'dan gelen uyarılma ile oluşan koşma davranışı, sempatik sinir sistemini aktive eder

ve bu durumda plazma glikoz seviyesinin yükselmesine sebep olur.[324, 325] Çalışmamızdan elde edilen bulgular ile SED grubunda gözlemlenen stereotipik davranış artışının egzersiz yapan gruplara göre yüksek olmasının bir nedeni egzersiz yapan gruplarda VMN'dan gelen uyarılma ve sempatik aktivite kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.

VMN'nin beslenme, cinsellik, uçuş, savunma ve saldırganlık gibi çeşitli davranış türlerinde yer aldığı bilinmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi[324], koşma, bu çeşitli duygusal davranış türleri arasında yaygın olarak paylaşılan bir özelliktir. Bununla birlikte, VMN'deki çalışan nöronların, nöral yolları veya fonksiyonel bağlantıları henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Anatomik çalışmalar, VMN'den ZI'ye[326, 327] bir efferent projeksiyon olduğunu gösterdiğinden, VMN'deki kainik aside duyarlı nöronların uyarılmasının, hareketin aktivasyonuna yol açan SLR'ye iletilmesi mümkündür.[328] Sunduğumuz bu çalışmada, LA testerinden alınan üçüncü ölçümlerde, stereotipik davranışta SED grubunda, egzersiz yapan gruplara göre anlamlı artış gözlemlenmiştir. Aynı durum ile dinlenme yüzdelerine bakılınca da karşılaşılmıştır. Dinlenme yüzdesi SED grubunda egzersiz ve yüksek yağlı beslenen gruplara göre artmıştır. Bu durumun SED grubunda uygulanmayan egzersiz protokolünün VMN'deki uyarılmaları oluşturmadığı, bu nedenle de stereotipik davranışlarda artış gözlemlendiğini düşündürmüştür. Gezinme mesafesi en yüksek olan grup EGZ grubudur ve yüksek yağlı beslenen gruplar SED grubu ile kıyaslandıkların da daha fazla mesafe kat ettikleri görülmüştür. Gezinme davranışları ise SED grubu ile yapılan kıyaslamada EGZ ve YYB grubunda artmıştır. Egzersiz yapan gruplar kendi içlerinde kıyaslandığında ise EGZ grubu YYB+EGZ gruba göre artış göstermiştir. Elde edilen bu bulgular ile egzersizin oluşturduğu sempatik aktivitenin sadece standart besin ile beslenen deney hayvanlarının lokomotor davranışlarını etkilediğini, yüksek yağlı beslenmenin LA'de oluşturduğu artışın ise, yağlı beslenen grupların test alanını üç ölçümde de öğrenemediğini aynı

zamanda anksiyogenezinde oluşabileceğini düşündürmüştür. Aynı zamanda, YYB+EGZ gruplarında gezinme hareketi ve dinlenme yüzdesinde anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Bu nedenle, egzersizin yüksek yağlı beslenme ile oluşan anksiyogenezin hafifletilmesi üzerine olumlu etkilerinin olabileceğini düşündürür.

5.6. Yüksek Yağlı Beslenme, Egzersiz ve Histopatolojik Değerlendirme

Hipokampus çeşitli görevlere sahip olmasıyla beraber, öğrenmenin sağlandığı merkezlerden bir tanesidir. Hipokampus ve öğrenme değerlendirmesinde yapılan histopatolojik çalışmalar, hipokampal hücrelerin durumu hakkında bilgi verdikleri için oldukça önemlidir. Yapılan bir çalışmada obez sıçanlarda hipokampusun CA1, CA3 ve dentat giruslarında hayatta kalan nöral hücre sayısının önemli ölçüde azalması, obezitenin nöral hücreler üzerinde bilişsel bozukluklara yol açan zararlı etkileri olduğunu göstermektedir.[329] Yapılan başka bir çalışmada ise, CA1 alt alanındaki nöral hücrelerin ve onun dendritik bağlantılarının epizodik bellekte önemli bir rol oynadığını ve CA1 alt bölgesindeki hafif bozulmaların bellek bozukluklarının başlamasına yol açabileceğini göstermiştir.[330] Ayrıca, merkezi sinir sisteminde BDNF'nin en yüksek seviyede eksprese edildiği gözlemlenen yosunsu lif (MF)-CA3 yolunun, öğrenme ve hafıza süreçleri için oldukça önemli olduğu açıklanmıştır. Bu sinaptik etkinliğin, uzun süreli olmasından dolayı önemi büyüktür.[331] Ayrıca yapılan araştırmalarda, hipokampusta CA1 ve CA3 alt bölgeleriyle birlikte dentat girusun hafızanın tutulması sırasında hatırlama sürecinde yer aldığı gösterilmiştir. Bunun nedeni, dentat girustaki granül hücrelerinin hipokampusun diğer alt bölgelerine ve yollarına olan bağlantılarıdır. Bunda granül hücreler, medial entorinal kortekste ve lateral entorhinal korteksten uyarıcı sinaptik sinyaller alır. Ayrıca hilustaki yosunsu hücreler, granüler hücreler ve hiler internöronlarla temas kurmak için ilişkisel kommissural yolu oluşturur.[332] Sunduğumuz bu çalışmada YYB grubunda özellikle dentat girusunda gözlemlenen nöronal dejenerasyonların ve hücre

yoğunluğundaki azalmanın, uygulanan öğrenme ölçümlerinde YYB grubunun MSL testinde göstermiş olduğu platform bulma süresindeki uzamaya sebebiyet verebileceğini düşündürür.

Yüksek yağlı diyete maruz kalındığında, kolesterol türevleri olan steroller kan beyin bariyerini geçerek serbest radikal oluşumunun ve süper oksit üretiminin artmasına neden olur. Bu durum hipokampusun CA1 ve CA3 alt bölgelerini etkilenir ve bu da hafıza bozukluğuna ve hipokampal nörogenezin azalmasına neden olabilir.[333] Çalışmalar ayrıca hipokampusun CA3 ve dış dentat girusunda nöral hücrelerin diğer alt bölgelere kıyasla daha savunmasız olduğunu göstermiştir.[334, 335] Sunduğumuzu bu çalışmada dejenerasyonda SED grubuna göre YYB ve YYB+EGZ gruplarında, EGZ grubuna göre yapılan kıyaslamada ise YYB grubunda anlamlı artış gözlemlenmiştir. Ek olarak, Prabhu ve ark. [329] yaptıkları çalışmada serum trigliserit, kolesterol ve LDL de önemli ölçüde gerçekleşen artış, inflamatuvar hücrelerinin hızlanmasına, nöral hücrelerin yapısı ve sinaptik plastisitenin değişmesine sebebiyet verdiği gösterilmiştir. Sunduğumuz çalışmada hipokampal bölgede gözlemlenen nekroz değerlendirmesinde ise SED grubuna göre yapılan karşılaştırmada YYB, YYB+EGZ gruplarında anlamlı artış gözlemlenmiştir. Gliozis değerlendirilmesinde ise SED grubuna göre YYB, YYB+EGZ grubunda, EGZ grubuyla yapılan karşılaştırmada ise YYB grubunda anlamlı artış gözlemlenmiştir. Sunduğumuz bu çalışmada, yüksek yağlı beslenen gruplarda oluşan hipokampal CA3, CA1 ve dentat girus nöronlarında görülen nekrozun YYB, YYB+EGZ gruplarının deney hayvanlarının artan serum lipid düzeylerinden kaynaklanmış olabileceğini, orta şiddetli egzersizin diğer parametrelerin toparlanmasında etkisi olsa da hipokampal hücrelerde oluşan dejenerasyonun toparlanmasında etkisinin belki de daha uzun süre sonunda oluşacağını düşündürmüştür.

Sunduğumuz bu doktora tezi çalışması ile, günümüzde oldukça popüler olan diyet türevlerinin ele alınmasında, egzersizin lipit profilleri ve nöropeptitler ile öğrenme ve davranış testlerinin ilişkilendirildiği, aynı zamanda hipokampus hücrelerinin değerlendirdiği çalışma olmaması bakımından özgünlük kazanmıştır. Elde ettiğimiz bu bulgular ile egzersizin, yüksek yağlı beslenmenin metabolik ve hipokampal etkilerinin değerlendirilmesi ile literatüre katkı sağlamayı hedeflemekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunduğumuz bu doktora tezi çalışmasında uzun dönem yüksek yağlı beslenme ve egzersizin, TG, TC, HDL ve LDL ile lipit profillerinin, insülin ile glikoz metabolizması, grelin, obestatin, oreksin A ve B ile nöropeptitler, MSL ve açık alan testleri ile öğrenme ve davranış, HE ve TB boyası ile histopatolojik sonuçlar üzerine çalışılmış ve aşağıda belirtilen sonuç ve öneriler çıkarılmıştır.

- Yüksek yağlı besin ile beslenme ve egzersiz kısa dönemde kilo kaybına sebebiyet verebilirken, uzun dönemde bu etki metabolik adaptasyon sonucunda ortadan kalkabilir.
- Yüksek yağlı besin ile beslenmede lipit profillerinde bir artış söz konusudur, bu artışın normale dönmesinde egzersizin şiddeti önemlidir.
- Yüksek yağlı besin ile beslenme, kandaki serbest yağ asitlerini artırıcı etkiye sahip olduğundan, tek tip beslenme yerine dengeli beslenmenin tercihi kişi sağlığı açısından önemlidir.
- Yüksek yağlı beslenme, egzersiz sırasında ihtiyaç duyulan karbonhidratı kaslara sağlayamayacağından, egzersiz ile birlikte oluşacak olan oksidatif stres de metabolizmayı olumsuz etkileyebilir.
- Yüksek yağlı beslenme GİS hormonlarından grelin seviyelerini etkiler. Yüksek yağlı beslenmenin oluşturduğu metabolik etki, grelin hormunun salgılanmasında artış ile toparlanmaya çalışılabilir ya da yüksek yağlı beslenme anksiyete oluşturarak grelin seviyelerini yükseltir.
- Yüksek yağlı beslenme birbiri ile tersinir çalışan obestatin/grelin hormon seviyelerini de etkiler. Yüksek yağlı beslenme, serum obestatin seviyelerinde azalma sağlayarak deney hayvanlarında oluşan karbonhidrat açığını doğrular.

- Yüksek yağlı beslenme, Oreksin A ve Oreksin B gibi hipotalamus hormonlarını etkiler. Bu durumun öğrenme güçlüğüne sebebiyet verdiği düşünülebilir ancak oluşan bu öğrenme güçlüğünün egzersiz ile toparlanabileceğini düşündürmektedir.
- Yüksek yağlı beslenmenin uzun dönem hafızada öğrenme güçlüğü oluşturduğu, bu etkinin egzersiz ile toparlanabildiği bulunmuştur. Bu durumun uygun egzersiz protokolleri ile yüksek yağlı beslenmenin oluşturduğu olumsuz etkilerin ortadan kaldırılmasında faydalı olabileceğini düşündürmektedir.
- Egzersiz lokomotor aktiviteyi uzun dönemde etkileyebilir. Lokomotor aktivitede oluşan artış, egzersiz ile indüklenen sempatik aktivite kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.
- Yüksek yağlı beslenme hipokampüs bölgesinde dejenerasyon, nekroz ve gliozise sebebiyet verir. Uzun süreli uygun egzersiz protokolü ve diyetin seçilmesi ile oluşan bu olumsuz etkinin ortadan kaldırılabileceğini düşündürmektedir.
- Uzun dönem yüksek yağlı beslenme birbirleriyle ilişkili olan parametreleri tutarlı bir şekilde bozar. Bu durumun toparlanmasında, egzersiz yetersiz kalabilir, ya da ağır gelebilir.

Sunduğumuz bu çalışma ile yüksek yağlı beslenme ve oluşturduğu etkiler çeşitli parametreler ile değerlendirilmiştir. Bu bulgular kişinin dengeli beslenme yerine, yüksek yağlı beslenmeyi tercih etmesinin bir uzman kontrolünde uygulanması gerektiğinin ve yüksek yağlı beslenmenin oluşturacağı etkilerin egzersiz ile toparlanabileceğini ancak, egzersiz protokolleri uygulanırken, kişinin kendisi için en uygun olanı yine bir uzman desteği ile seçmesinin daha doğru olacağını önermekteyiz.

Bu doktora tezi farklı çalışmalara temel oluşturabilir, yüksek yağlı beslenmenin kısa dönem etkileri ortaya çıkarılabilir, farklı egzersiz protokolerinin etkileri

araştırılabilir, hipokampus bölgesinde oluşan etkiler mekanizmaları ile ortaya çıkarılarak daha da detaylandırılabilir.

KAYNAKÇA

1. Yeterli ve Dengeli Beslenme Nedir? https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/beslenme/yeterli-ve-dengeli-beslenme-nedir.html. 3 Ekim 2021.
2. Cordner ZA, Tamashiro KL. Effects of high-fat diet exposure on learning & memory. *Physiol Behav*, 2015, 152: 363-371.
3. Eskelinen MH, Ngandu T, Helkala EL, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H, Kivipelto M. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23: 741-747.
4. Pasinetti GM, Eberstein JA. Metabolic syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2008, 106: 1503-1514.
5. Winocur G, Greenwood CE, Piroli GG, Grillo CA, Reznikov LR, Reagan LP, McEwen BS. Memory impairment in obese Zucker rats: an investigation of cognitive function in an animal model of insulin resistance and obesity. *Behav Neurosci*, 2005, 119: 1389-1395.
6. Beck B, Pourie G. Ghrelin, neuropeptide Y, and other feeding-regulatory peptides active in the hippocampus: role in learning and memory. *Nutr Rev*, 2013, 71: 541-561.
7. Kesner RP, Lee I, Gilbert P. A behavioral assessment of hippocampal function based on a subregional analysis. *Rev Neurosci*, 2004, 15: 333-351.
8. Shors TJ. Memory traces of trace memories: neurogenesis, synaptogenesis and awareness. *Trends Neurosci*, 2004, 27: 250-256.
9. Nixon K. Alcohol and adult neurogenesis: roles in neurodegeneration and recovery in chronic alcoholism. *Hippocampus*, 2006, 16: 287-295.
10. Francis H, Stevenson R. The longer-term impacts of Western diet on human cognition and the brain. *Appetite*, 2013, 63: 119-128.

11. Klein C, Jonas W, Iggena D, Empl L, Rivalan M, Wiedmer P, Spranger J, Hellweg R, Winter Y, Steiner B. Exercise prevents high-fat diet-induced impairment of flexible memory expression in the water maze and modulates adult hippocampal neurogenesis in mice. *Neurobiol Learn Mem*, 2016, 131: 26-35.
12. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G, Stan TM, Fainberg N, Ding Z, Eggel A, Lucin KM, Czirr E, Park JS, Couillard-Despres S, Aigner L, Li G, Peskind ER, Kaye JA, Quinn JF, Galasko DR, Xie XS, Rando TA, Wyss-Coray T. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*, 2011, 477: 90-94.
13. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999, 402: 656-660.
14. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*, 2005, 310: 996-999.
15. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett FS, 2nd, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95: 322-327.
16. Johansson I, Destefanis S, Aberg ND, Aberg MA, Blomgren K, Zhu C, Ghe C, Granata R, Ghigo E, Muccioli G, Eriksson PS, Isgaard J. Proliferative and protective effects of growth hormone secretagogues on adult rat hippocampal progenitor cells. *Endocrinology*, 2008, 149: 2191-2199.
17. Beck B, Pourie C, Gueant J-L. Neuropeptides B, S and W, obestatin/ghrelin-associated peptide, and others: really new feeding regulatory peptides? *Central*

Nervous System Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents), 2008, 8: 29-36.

18. Carlini VP, Schioth HB, Debarioglio SR. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 352: 907-912.
19. Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res*, 1999, 827: 243-260.
20. Sakurai T, Mieda M. Connectomics of orexin-producing neurons: interface of systems of emotion, energy homeostasis and arousal. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32: 451-462.
21. Cohen AC, Tong M, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor resistance with neurodegeneration in an adult chronic ethanol exposure model. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31: 1558-1573.
22. Lee JM, Shin MS, Ji ES, Kim TW, Cho HS, Kim CJ, Jang MS, Kim TW, Kim BK, Kim DH. Treadmill exercise improves motor coordination through ameliorating Purkinje cell loss in amyloid beta23-35-induced Alzheimer's disease rats. *J Exerc Rehabil*, 2014, 10: 258-264.
23. Seo TB, Kim TW, Shin MS, Ji ES, Cho HS, Lee JM, Kim TW, Kim CJ. Aerobic exercise alleviates ischemia-induced memory impairment by enhancing cell proliferation and suppressing neuronal apoptosis in hippocampus. *Int Neurourol J*, 2014, 18: 187-197.
24. Yoon MC, Shin MS, Kim TS, Kim BK, Ko IG, Sung YH, Kim SE, Lee HH, Kim YP, Kim CJ. Treadmill exercise suppresses nigrostriatal dopaminergic neuronal loss in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. *Neurosci Lett*, 2007, 423: 12-17.

25. Cefis M, Prigent-Tessier A, Quirie A, Pernet N, Marie C, Garnier P. The effect of exercise on memory and BDNF signaling is dependent on intensity. *Brain Struct Funct*, 2019, 224: 1975-1985.

26. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, Plymate SR, Fishel MA, Watson GS, Cholerton BA, Duncan GE, Mehta PD, Craft S. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol*, 2010, 67: 71-79.

27. Nutrition. https://www.who.int/health-topics/nutrition. 28 Kasım 2021.

28. Owen L, Corfe B. The role of diet and nutrition on mental health and wellbeing. *Proc Nutr Soc*, 2017, 76: 425-426.

29. Popkin BM. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84: 289-298.

30. Wiseman G. *Nutrition and health*. Baskı. Taylor & Francis, 2002.

31. Aucouturier J, Baker JS, Duché P. Fat and carbohydrate metabolism during submaximal exercise in children. *Sports Medicine*, 2008, 38: 213-238.

32. Zhao J, Zhang X, Liu H, Brown MA, Qiao S. Dietary protein and gut microbiota composition and function. *Current Protein and Peptide Science*, 2019, 20: 145-154.

33. Kaneko JJ. Carbohydrate metabolism and its diseases. İçinde:*Clinical biochemistry of domestic animals*, Elsevier, 1997: 45-81.

34. Munro HN. *Mammalian protein metabolism*. Baskı. Elsevier, 2012.

35. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*, 1995, 332: 621-628.

36. Manini TM. Energy expenditure and aging. *Ageing Res Rev*, 2010, 9: 1-11.

37. McClements DJ. *Understanding and controlling the microstructure of complex foods*. Baskı. Elsevier, 2007.

38. Aguilera JM. *Edible structures: The basic science of what we eat*. Baskı. CRC Press, 2012.

39. Raeuber H, Nikolaus H. Structure of Foods1, 2. *Journal of Texture Studies*, 1980, 11: 187-198.

40. Heertje I. Structure and function of food products: a review. *Food Structure*, 1993, 12: 7.

41. Aguilera JM. Why food microstructure? *Journal of food engineering*, 2005, 67: 3-11.

42. Crowe KM. Designing functional foods with bioactive polyphenols: Highlighting Lessons learned from original plant matrices. *Journal of Human Nutrition and Food Science*, 2013, 1: 1018.

43. Motilva M-J, Serra A, Rubio L. Nutrikinetic studies of food bioactive compounds: from in vitro to in vivo approaches. *International journal of food sciences and nutrition*, 2015, 66: S41-S52.

44. Holst B, Williamson G. Nutrients and phytochemicals: from bioavailability to bioefficacy beyond antioxidants. *Current opinion in biotechnology*, 2008, 19: 73-82.

45. Rein MJ, Renouf M, Cruz- Hernandez C, Actis- Goretta L, Thakkar SK, da Silva Pinto M. Bioavailability of bioactive food compounds: a challenging journey to bioefficacy. *British journal of clinical pharmacology*, 2013, 75: 588-602.

46. Pressman P, Clemens RA, Hayes AW. Bioavailability of micronutrients obtained from supplements and food: A survey and case study of the polyphenols. *Toxicology Research and Application*, 2017, 1: 2397847317696366.

47. Jacobs DR, Tapsell LC. Food synergy: the key to a healthy diet. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2013, 72: 200-206.

48. Poulose SM, Miller MG, Scott T, Shukitt-Hale B. Nutritional Factors Affecting Adult Neurogenesis and Cognitive Function. *Adv Nutr*, 2017, 8: 804-811.

49. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*, 2010, 8: 336-341.

50. Ottolini KM, Andescavage N, Keller S, Limperopoulos C. Nutrition and the developing brain: the road to optimizing early neurodevelopment: a systematic review. *Pediatr Res*, 2020, 87: 194-201.

51. Hillen MA, Medendorp NM, Daams JG, Smets EM. Patient- driven second opinions in oncology: a systematic review. *The oncologist*, 2017, 22: 1197.

52. Deoni SC, Dean III DC, Piryatinsky I, O'Muircheartaigh J, Waskiewicz N, Lehman K, Han M, Dirks H. Breastfeeding and early white matter development: a cross-sectional study. *Neuroimage*, 2013, 82: 77-86.

53. Ou X, Andres A, Pivik R, Cleves M, Snow J, Ding Z, Badger T. Voxel-based morphometry and fMRI revealed differences in brain gray matter in breastfed and milk formula–fed children. *American Journal of Neuroradiology*, 2016, 37: 713-719.

54. Kafouri S, Kramer M, Leonard G, Perron M, Pike B, Richer L, Toro R, Veillette S, Pausova Z, Paus T. Breastfeeding and brain structure in adolescence. *International journal of epidemiology*, 2013, 42: 150-159.

55. Ou X, Andres A, Cleves MA, Pivik R, Snow JH, Ding Z, Badger TM. Sex-specific association between infant diet and white matter integrity in 8-y-old children. *Pediatric research*, 2014, 76: 535-543.

56. Pidsley R, Mill J. Epigenetic studies of psychosis: current findings, methodological approaches, and implications for postmortem research. *Biological psychiatry*, 2011, 69: 146-156.

57. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Focus*, 2010, 8: 435-448.

58. Liu L, van Groen T, Kadish I, Tollefsbol TO. DNA methylation impacts on learning and memory in aging. *Neurobiology of aging*, 2009, 30: 549-560.

59. Su SC, Tsai L-H. DNA methylation in cognition comes of age. *Nature neuroscience*, 2012, 15: 1061-1062.

60. Jones MJ, Farré P, McEwen LM, MacIsaac JL, Watt K, Neumann SM, Emberly E, Cynader MS, Virji-Babul N, Kobor MS. Distinct DNA methylation patterns of cognitive impairment and trisomy 21 in Down syndrome. *BMC medical genomics*, 2013, 6: 1-11.

61. Peter CJ, Fischer LK, Kundakovic M, Garg P, Jakovcevski M, Dincer A, Amaral AC, Ginns EI, Galdzicka M, Bryce CP. DNA methylation signatures of early childhood malnutrition associated with impairments in attention and cognition. *Biological psychiatry*, 2016, 80: 765-774.

62. Kato T, Iwamoto K. Comprehensive DNA methylation and hydroxymethylation analysis in the human brain and its implication in mental disorders. *Neuropharmacology*, 2014, 80: 133-139.

63. Bienvenu T, Chelly J. Molecular genetics of Rett syndrome: when DNA methylation goes unrecognized. *Nature Reviews Genetics*, 2006, 7: 415-426.

64. Shahbazian MD, Zoghbi HY. Molecular genetics of Rett syndrome and clinical spectrum of MECP2 mutations. *Current opinion in neurology*, 2001, 14: 171-176.

65. Shahbazian MD, Antalffy B, Armstrong DL, Zoghbi HY. Insight into Rett syndrome: MeCP2 levels display tissue- and cell-specific differences and correlate with neuronal maturation. *Hum Mol Genet*, 2002, 11: 115-124.

66. Chen WG, Chang Q, Lin Y, Meissner A, West AE, Griffith EC, Jaenisch R, Greenberg ME. Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MeCP2. *Science*, 2003, 302: 885-889.

67. Martinowich K, Hattori D, Wu H, Fouse S, He F, Hu Y, Fan G, Sun YE. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation. *Science*, 2003, 302: 890-893.

68. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological reviews*, 2012, 64: 238-258.

69. Bonni A, Brunet A, West AE, Datta SR, Takasu MA, Greenberg ME. Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and-independent mechanisms. *Science*, 1999, 286: 1358-1362.

70. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*, 2006, 59: 1116-1127.

71. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008, 455: 894-902.

72. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biological psychiatry*, 2009, 65: 760-769.

73. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci*, 2002, 22: 3251-3261.

74. Mildenberger FG. Foxcroft, Louise: Calories & Corsets. A History of Dieting over 2000 Years. London, Profile Books, 2011. 240 p. Ill.£ 15. ISBN 978-1-8466-8425-8. *Gesnerus*, 2012, 69: 189-190.

75. Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutrition research reviews*, 2009, 22: 93-108.

76. Makris A, Foster GD. Dietary approaches to the treatment of obesity. *Psychiatr Clin North Am*, 2011, 34: 813-827.

77. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*, Washington (DC), 1998.

78. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, Yancy WS, Phinney SD. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86: 276-284.

79. Hashimoto Y, Fukuda T, Oyabu C, Tanaka M, Asano M, Yamazaki M, Fukui M. Impact of low-carbohydrate diet on body composition: meta-analysis of randomized controlled studies. *Obes Rev*, 2016, 17: 499-509.

80. Sizer F, Whitney E. *Nutrition: concepts and controversies*. Baskı. Cengage Learning, 2013.

81. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, Leibel RL. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*, 2017, 38: 267-296.

82. Butryn ML, Clark VL, Coletta MC. Behavioral approaches to the treatment of obesity. *Textbook of obesity: biological, psychological and cultural influences*, 2012: 253-272.

83. Hall KD. A review of the carbohydrate-insulin model of obesity. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71: 323-326.

84. Nonas C, Dolins K. Dietary intervention approaches to the treatment of obesity. *Textbook of obesity: biological, psychological and cultural influences*, 2012: 295-309.

85. Ludwig DS, Willett WC, Volek JS, Neuhouser ML. Dietary fat: From foe to friend? *Science*, 2018, 362: 764-770.

86. Churuangsuk C, Kherouf M, Combet E, Lean M. Low-carbohydrate diets for overweight and obesity: a systematic review of the systematic reviews. *Obes Rev*, 2018, 19: 1700-1718.

87. Ludwig DS. The Ketogenic Diet: Evidence for Optimism but High-Quality Research Needed. *J Nutr*, 2020, 150: 1354-1359.

88. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierod MB, Retterstol K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*, 2016, 115: 466-479.

89. Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WS, Jr., Kelly TN, He J, Bazzano LA. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol*, 2012, 176 Suppl 7: S44-54.

90. Seckold R, Fisher E, de Bock M, King BR, Smart CE. The ups and downs of low-carbohydrate diets in the management of Type 1 diabetes: a review of clinical outcomes. *Diabet Med*, 2019, 36: 326-334.

91. Maughan RJ, Greenhaff PL, Leiper JB, Ball D, Lambert CP, Gleeson M. Diet composition and the performance of high-intensity exercise. *J Sports Sci*, 1997, 15: 265-275.

92. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 6: CD001903.

93. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*, 2007, 119: 535-543.

94. Kossoff EH, Wang H-S. Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J*, 2013, 36: 2-8.

95. Liu YM. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia*, 2008, 49 Suppl 8: 33-36.

96. Zupec-Kania BA, Spellman E. An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy. *Nutr Clin Pract*, 2008, 23: 589-596.

97. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res*, 2014, 55: 2211-2228.

98. Unwin D, Unwin J. Low carbohydrate diet to achieve weight loss and improve HbA1c in type 2 diabetes and pre- diabetes: experience from one general practice. *Practical Diabetes*, 2014, 31: 76-79.

99. Noakes TD. Low-carbohydrate and high-fat intake can manage obesity and associated conditions: Occasional survey. *South African Medical Journal*, 2013, 103: 826-830.

100. McKenzie AL, Hallberg SJ, Creighton BC, Volk BM, Link TM, Abner MK, Glon RM, McCarter JP, Volek JS, Phinney SD. A novel intervention including individualized nutritional recommendations reduces hemoglobin A1c level, medication use, and weight in type 2 diabetes. *JMIR diabetes*, 2017, 2: e6981.

101. Fan Y, Di H, Chen G, Mao X, Liu C. Effects of low carbohydrate diets in individuals with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9: 11166-11174.

102. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, Quann EE, Wood RJ, Bibus DM, Kraemer WJ, Feinman RD, Volek JS. Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids*, 2008, 43: 65-77.

103. Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S. Dietary Intervention for Overweight and Obese Adults: Comparison of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets. A Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015, 10: e0139817.

104. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, Makris AP, Rosenbaum DL, Brill C, Stein RI, Mohammed BS, Miller B, Rader DJ, Zemel B, Wadden TA, Tenhave T, Newcomb CW, Klein S. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2010, 153: 147-157.

105. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Bluher M, Stumvoll M, Stampfer MJ, Dietary Intervention Randomized Controlled Trial G. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*, 2008, 359: 229-241.

106. Siri-Tarino PW, Chiu S, Bergeron N, Krauss RM. Saturated Fats Versus Polyunsaturated Fats Versus Carbohydrates for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Annu Rev Nutr*, 2015, 35: 517-543.

107. Reid MA, Marsh KA, Zeuschner CL, Saunders AV, Baines SK. Meeting the nutrient reference values on a vegetarian diet. *Med J Aust*, 2013, 199: S33-40.

108. Pawlak R, Lester S, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *European journal of clinical nutrition*, 2014, 68: 541-548.

109. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91: 1461S-1467S.

110. Kang JX. The omega-6/omega-3 fatty acid ratio in chronic diseases: animal models and molecular aspects. *World Rev Nutr Diet*, 2011, 102: 22-29.

111. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, 233: 674-688.

112. Gundogdu K, Yilmaz Tasci S, Gundogdu G, Terim Kapakin KA, Totik Y, Demirkaya Miloglu F. Evaluation of cytokines in protective effect of docosahexaenoic acid in experimental achilles tendinopathy rat model induced with type-1 collagenase. *Connect Tissue Res*, 2021: 1-13.

113. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Munoz D, Smith SC, Jr., Virani SS, Williams KA, Sr., Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2019, 140: e596-e646.

114. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, Mitri J, Pereira RF, Rawlings K, Robinson S, Saslow L, Uelmen S, Urbanski PB, Yancy WS, Jr. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*, 2019, 42: 731-754.

115. Glazier JD, Hayes DJL, Hussain S, D'Souza SW, Whitcombe J, Heazell AEP, Ashton N. The effect of Ramadan fasting during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18: 421.

116. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, Kunz R, Mol BW, Coomarasamy A, Khan KS. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ*, 2012, 344: e2088.
117. Brown A, Leeds A. Very low- energy and low- energy formula diets: Effects on weight loss, obesity co- morbidities and type 2 diabetes remission–an update on the evidence for their use in clinical practice. *Nutrition bulletin*, 2019, 44: 7-24.
118. Strychar I. Diet in the management of weight loss. *Cmaj*, 2006, 174: 56-63.
119. Parretti HM, Jebb SA, Johns DJ, Lewis AL, Christian-Brown AM, Aveyard P. Clinical effectiveness of very-low-energy diets in the management of weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*, 2016, 17: 225-234.
120. Sours HE, Frattali VP, Brand CD, Feldman RA, Forbes AL, Swanson RC, Paris AL. Sudden death associated with very low calorie weight reduction regimens. *The American journal of clinical nutrition*, 1981, 34: 453-461.
121. Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *The American journal of clinical nutrition*, 2015, 102: 464-470.
122. Klein A, Kiat H. Detox diets for toxin elimination and weight management: a critical review of the evidence. *Journal of human nutrition and dietetics*, 2015, 28: 675-686.
123. Meybeck A, Gitz V. Sustainable diets within sustainable food systems. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2017, 76: 1-11.
124. Gochman DS. Health behavior. İçinde:*Health behavior*, Springer, 1988: 3-17.

125. Fishbein M, Ajzen A. Understanding Attitudes and Predicting Social Behaviour. Preventive-Hall. *Inc., Englewood Cliffs*, 1980.

126. De Meester F, Zibadi S, Watson RR. *Modern dietary fat intakes in disease promotion*. Baskı. Springer, 2010.

127. Liu J, Raine A, Venables PH, Mednick SA. Malnutrition at age 3 years and externalizing behavior problems at ages 8, 11, and 17 years. *American Journal of Psychiatry*, 2004, 161: 2005-2013.

128. Neugebauer R. Fetal origins of antisocial personality disorder and schizophrenia: evidence from the Dutch hunger winter 1944–45. *Crime and schizophrenia: causes and cures. New York: Nova Science Publishers*, 2006: 179-202.

129. Brown AS, Susser ES, Lin SP, Neugebauer R, Gorman JM. Increased risk of affective disorders in males after second trimester prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944–45. *The British Journal of Psychiatry*, 1995, 166: 601-606.

130. Rucklidge JJ. Successful treatment of OCD with a micronutrient formula following partial response to Cognitive Behavioral Therapy (CBT): a case study. *Journal of anxiety disorders*, 2009, 23: 836-840.

131. Rucklidge J, Johnstone J, Harrison R, Boggis A. Micronutrients reduce stress and anxiety in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder following a 7.1 earthquake. *Psychiatry research*, 2011, 189: 281-287.

132. Simpson JSA, Crawford SG, Goldstein ET, Field C, Burgess E, Kaplan BJ. Systematic review of safety and tolerability of a complex micronutrient formula used in mental health. *BMC psychiatry*, 2011, 11: 1-7.

133. Leung BM, Kaplan BJ, Field CJ, Tough S, Eliasziw M, Gomez MF, McCargar LJ, Gagnon L. Prenatal micronutrient supplementation and postpartum depressive symptoms in a pregnancy cohort. *BMC pregnancy and childbirth*, 2013, 13: 1-11.

134. Kaplan BJ, Fisher JE, Crawford SG, Field CJ, Kolb B. Improved mood and behavior during treatment with a mineral-vitamin supplement: an open-label case series of children. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2004, 14: 115-122.

135. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environmental Health*, 2012, 11: 1-9.

136. Waxman A, Norum KR. Why a global strategy on diet, physical activity and health? The growing burden of non-communicable diseases. *Public Health Nutrition*, 2004, 7: 381-383.

137. Botez M, Young S, Bachevalier J, Gauthier S. Folate deficiency and decreased brain 5-hydroxytryptamine synthesis in man and rat. *Nature*, 1979, 278: 182-183.

138. Bottiglieri T, Laundy M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 2000, 69: 228-232.

139. Stuffrein-Roberts S, Joyce PR, Kennedy MA. Role of epigenetics in mental disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2008, 42: 97-107.

140. Jakovcevski M, Akbarian S. Epigenetic mechanisms in neurological disease. *Nature medicine*, 2012, 18: 1194-1204.

141. Ciernia AV, LaSalle J. The landscape of DNA methylation amid a perfect storm of autism aetiologies. *Nature Reviews Neuroscience*, 2016, 17: 411-423.

142. Grayson DR, Guidotti A. Merging data from genetic and epigenetic approaches to better understand autistic spectrum disorder. *Epigenomics*, 2016, 8: 85-104.

143. Schneider E, Dittrich M, Böck J, Nanda I, Müller T, Seidmann L, Tralau T, Galetzka D, El Hajj N, Haaf T. CpG sites with continuously increasing or

decreasing methylation from early to late human fetal brain development. *Gene*, 2016, 592: 110-118.

144. Wan ES, Qiu W, Baccarelli A, Carey VJ, Bacherman H, Rennard SI, Agusti A, Anderson W, Lomas DA, DeMeo DL. Cigarette smoking behaviors and time since quitting are associated with differential DNA methylation across the human genome. *Human molecular genetics*, 2012, 21: 3073-3082.
145. La Merrill M, Torres-Sánchez L, Ruiz-Ramos R, López-Carrillo L, Cebrián ME, Chen J. The association between first trimester micronutrient intake, MTHFR genotypes, and global DNA methylation in pregnant women. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2012, 25: 133-137.
146. Stevens AJ, Rucklidge JJ, Kennedy MA. Epigenetics, nutrition and mental health. Is there a relationship? *Nutritional Neuroscience*, 2018, 21: 602-613.
147. Dovey T. *Eating behaviour*. Baskı. McGraw-Hill Education (UK), 2010.
148. Halford JCG. The Biopsychology of Appetite Regulation: Implications for the Treatment of Obesity. İçinde:Ling PR (editör). *Trends in Obesity Research*, London, Nova Biomedical Books, 2005: 157-161.
149. Smeets PA, Erkner A, de Graaf C. Cephalic phase responses and appetite. *Nutr Rev*, 2010, 68: 643-655.
150. Yeomans MR, Gray RW. Effects of naltrexone on food intake and changes in subjective appetite during eating: evidence for opioid involvement in the appetizer effect. *Physiology & behavior*, 1997, 62: 15-21.
151. Nishijo H, Uwano T, Tamura R, Ono T. Gustatory and multimodal neuronal responses in the amygdala during licking and discrimination of sensory stimuli in awake rats. *Journal of Neurophysiology*, 1998, 79: 21-36.

152. Eghbal-Ahmadi M, Avishai-Eliner S, Hatalski CG, Baram TZ. Differential regulation of the expression of corticotropin-releasing factor receptor type 2 (CRF2) in hypothalamus and amygdala of the immature rat by sensory input and food intake. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19: 3982-3991.

153. Ahima RS, Osei SY. Molecular regulation of eating behavior: new insights and prospects for therapeutic strategies. *Trends in molecular medicine*, 2001, 7: 205-213.

154. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Jayne M, Franceschi D, Wong C, Gatley SJ, Gifford AN, Ding YS. "Nonhedonic" food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse*, 2002, 44: 175-180.

155. Franken IH, Muris P. Individual differences in reward sensitivity are related to food craving and relative body weight in healthy women. *Appetite*, 2005, 45: 198-201.

156. Davis C, Patte K, Levitan R, Reid C, Tweed S, Curtis C. From motivation to behaviour: a model of reward sensitivity, overeating, and food preferences in the risk profile for obesity. *Appetite*, 2007, 48: 12-19.

157. Blundell J, Rogers P. Hunger, hedonics and the control of satiation and satiety. İçinde:*Chemical senses, volume 4: Appetite and nutrition,* New York: Marcel Dekker, 1991: 127-148.

158. Read N. Role of gastrointestinal factors in hunger and satiety in man. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1992, 51: 7-11.

159. Woods SC. Gastrointestinal satiety signals I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2004, 286: G7-G13.

160. Pop MG, Crivii C, Opincariu I. Anatomy and function of the hypothalamus. İçinde:*Hypothalamus in health and diseases*, IntechOpen, 2018.
161. Travagli RA, Hermann GE, Browning KN, Rogers RC. Brainstem circuits regulating gastric function. *Annu. Rev. Physiol.*, 2006, 68: 279-305.
162. Stevenson RJ, Francis HM. The hippocampus and the regulation of human food intake. *Psychological bulletin*, 2017, 143: 1011.
163. Spence C. Multisensory flavour perception. *Curr Biol*, 2013, 23: R365-369.
164. Marshall K, Laing DG, Jinks A, Hutchinson I. The capacity of humans to identify components in complex odor-taste mixtures. *Chem Senses*, 2006, 31: 539-545.
165. Rozin P. " Taste–smell confusions" and the duality of the olfactory sense. *Perception & psychophysics*, 1982.
166. Smith AM, Roux S, Naidoo NR, Venter DJ. Food choices of tactile defensive children. *Nutrition*, 2005, 21: 14-19.
167. Berridge KC. Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology & behavior*, 2004, 81: 179-209.
168. Guyton C. Arthur; Hall EJ. Diyetteki Dengeler; Beslenmenin Düzenlenmesi; Şişmanlık ve Açlık; Vitaminler ve Mineraller. İçinde:Yeğen BÇ (editör). *Tıbbi Fizyoloji*, İstanbul, nobel Tıp Kitabevi, 2013: 843-857.
169. Cupples W. Integrating the regulation of food intake. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2002, 283: R356-R357.
170. Hetherington M, Rolls BJ, Burley VJ. The time course of sensory-specific satiety. *Appetite*, 1989, 12: 57-68.
171. Xu B, Li B-H, Rowland N, Kalra S. Neuropeptide Y injection into the fourth cerebroventricle stimulates c-Fos expression in the paraventricular nucleus and

other nuclei in the forebrain: effect of food consumption. *Brain research*, 1995, 698: 227-231.

172. Huang Q, Rivest R, Richard D. Effects of leptin on corticotropin-releasing factor (CRF) synthesis and CRF neuron activation in the paraventricular hypothalamic nucleus of obese (ob/ob) mice. *Endocrinology*, 1998, 139: 1524-1532.
173. Currie PJ, Coscina DV, Bishop C, Coiro CD, Koob GF, Rivier J, Vale W. Hypothalamic paraventricular nucleus injections of urocortin alter food intake and respiratory quotient. *Brain research*, 2001, 916: 222-228.
174. Leibowitz SF, Hammer NJ, Chang K. Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce overeating and obesity in the rat. *Physiology & behavior*, 1981, 27: 1031-1040.
175. Blevins JE, Baskin DG. Hypothalamic-brainstem circuits controlling eating. *Frontiers in eating and weight regulation*, 2010, 63: 133-140.
176. Chen H, Morris MJ. Differential responses of orexigenic neuropeptides to fasting in offspring of obese mothers. *Obesity*, 2009, 17: 1356-1362.
177. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *Journal of Endocrinology*, 2005, 184: 291-318.
178. Dhillo W, Small C, Stanley S, Jethwa P, Seal L, Murphy K, Ghatei M, Bloom S. Hypothalamic interactions between neuropeptide Y, agouti related protein, cocaine and amphetamine regulated transcript and alpha-melanocyte-stimulating hormone in vitro in male rats. *Journal of neuroendocrinology*, 2002, 14: 725-730.
179. Heinrichs SC, Menzaghi F, Pich EM, Hauger RL, Koob GF. Corticotropin-releasing factor in the paraventricular nucleus modulates feeding induced by neuropeptide Y. *Brain research*, 1993, 611: 18-24.

180. Heinrichs SC, Cole BJ, Pich EM, Menzaghi F, Koob GF, Hauger RL. Endogenous corticotropin-releasing factor modulates feeding induced by neuropeptide Y or a tail-pinch stressor. *Peptides*, 1992, 13: 879-884.

181. Galliot E, Levaillant M, Beard E, Millot JL, Pourie G. Enhancement of spatial learning by predator odor in mice: involvement of amygdala and hippocampus. *Neurobiol Learn Mem*, 2010, 93: 196-202.

182. Vinogradova OS. Hippocampus as comparator: role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus*, 2001, 11: 578-598.

183. French SJ, Hailstone JC, Totterdell S. Basolateral amygdala efferents to the ventral subiculum preferentially innervate pyramidal cell dendritic spines. *Brain Res*, 2003, 981: 160-167.

184. Shao LR, Dudek FE. Electrophysiological evidence using focal flash photolysis of caged glutamate that CA1 pyramidal cells receive excitatory synaptic input from the subiculum. *J Neurophysiol*, 2005, 93: 3007-3011.

185. Leranth C, Hajszan T. Extrinsic afferent systems to the dentate gyrus. *Prog Brain Res*, 2007, 163: 63-84.

186. Snider RS, Maiti A. Cerebellar contributions to the Papez circuit. *Journal of neuroscience research*, 1976, 2: 133-146.

187. Lomo T. The discovery of long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2003, 358: 617-620.

188. Malenka RC. The long-term potential of LTP. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4: 923-926.

189. Bredt DS, Glatt CE, Hwang PM, Fotuhi M, Dawson TM, Snyder SH. Nitric oxide synthase protein and mRNA are discretely localized in neuronal populations of the mammalian CNS together with NADPH diaphorase. *Neuron*, 1991, 7: 615-624.

190. Georgiadou G, Pitsikas N. Repeated administration of the nitric oxide synthase inhibitor l-NAME differentially affects rats' recognition memory. *Behav Brain Res*, 2011, 224: 140-144.

191. Kelly A, Lynch MA. Long-term potentiation in dentate gyrus of the rat is inhibited by the phosphoinositide 3-kinase inhibitor, wortmannin. *Neuropharmacology*, 2000, 39: 643-651.

192. Cuesto G, Enriquez-Barreto L, Carames C, Cantarero M, Gasull X, Sandi C, Ferrus A, Acebes A, Morales M. Phosphoinositide-3-kinase activation controls synaptogenesis and spinogenesis in hippocampal neurons. *J Neurosci*, 2011, 31: 2721-2733.

193. Bernabeu R, Bevilaqua L, Ardenghi P, Bromberg E, Schmitz P, Bianchin M, Izquierdo I, Medina JH. Involvement of hippocampal cAMP/cAMP-dependent protein kinase signaling pathways in a late memory consolidation phase of aversively motivated learning in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94: 7041-7046.

194. Silva AJ, Kogan JH, Frankland PW, Kida S. CREB and memory. *Annu Rev Neurosci*, 1998, 21: 127-148.

195. Viola H, Furman M, Izquierdo LA, Alonso M, Barros DM, de Souza MM, Izquierdo I, Medina JH. Phosphorylated cAMP response element-binding protein as a molecular marker of memory processing in rat hippocampus: effect of novelty. *J Neurosci*, 2000, 20: RC112.

196. Atkins CM, Selcher JC, Petraitis JJ, Trzaskos JM, Sweatt JD. The MAPK cascade is required for mammalian associative learning. *Nat Neurosci*, 1998, 1: 602-609.

197. Pittenger C, Huang YY, Paletzki RF, Bourtchouladze R, Scanlin H, Vronskaya S, Kandel ER. Reversible inhibition of CREB/ATF transcription factors in region CA1

of the dorsal hippocampus disrupts hippocampus-dependent spatial memory. *Neuron*, 2002, 34: 447-462.

198. Gomez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9: 568-578.
199. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging*, 2006, 10: 377-385.
200. Zeisel SH, Da Costa K-A. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutrition reviews*, 2009, 67: 615-623.
201. Okur ÖD. Lutein and Zeaxanthin: Health-Friendly Nutrients. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 2019, 9: 56-61.
202. Stipanuk MH, Caudill MA. *Biochemical, physiological, and molecular aspects of human nutrition-E-book*. Baskı. Elsevier health sciences, 2018.
203. Fattal-Valevski A. Thiamine (vitamin B1). *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 2011, 16: 12-20.
204. Ross N, Hansen T. Riboflavin deficiency is associated with selective preservation of critical flavoenzyme-dependent metabolic pathways. *Biofactors (Oxford, England)*, 1992, 3: 185-190.
205. Whitney E, Rolfes SR. *Understanding nutrition*. Baskı. Cengage Learning, 2018.
206. Kelly GS. Pantothenic acid. *Alternative Medicine Review*, 2011, 16: 263-275.
207. Gropper SS, Smith JL. *Advanced nutrition and human metabolism*. Baskı. Cengage Learning, 2012.
208. Malouf R, Evans JG. Vitamin B6 for cognition. *Cochrane database of systematic reviews*, 2003.
209. Zempleni J, Wijeratne SS, Hassan YI. Biotin. *Biofactors*, 2009, 35: 36-46.

210. Singleton CK, Martin PR. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Curr Mol Med*, 2001, 1: 197-207.

211. Harper C. Wernicke's encephalopathy: a more common disease than realised. A neuropathological study of 51 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1979, 42: 226-231.

212. Ogershok PR, Rahman A, Nestor S, Brick J. Wernicke encephalopathy in nonalcoholic patients. *Am J Med Sci*, 2002, 323: 107-111.

213. Homocysteine Lowering Trialists C. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82: 806-812.

214. Majumdar ID, Weber HC. Gastrointestinal regulatory peptides and their effects on fat tissue. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 2010, 17: 51-56.

215. Murphy KG, Dhillo WS, Bloom SR. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocrine reviews*, 2006, 27: 719-727.

216. Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science*, 2005, 307: 1909-1914.

217. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*, 2018, 15: 36-59.

218. Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, Gaskin FS, Nonaka N, Jaeger LB, Banks WA. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nature neuroscience*, 2006, 9: 381-388.

219. Van Der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine reviews*, 2004, 25: 426-457.

220. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiological reviews*, 2005.

221. Cummings DE. Ghrelin and the short-and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiology & behavior*, 2006, 89: 71-84.

222. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschöp M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology*, 2001, 142: 4163-4169.

223. Carlini VP, Varas MM, Cragnolini AB, Schiöth HB, Scimonelli TN, de Barioglio SR. Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin. *Biochemical and biophysical research communications*, 2004, 313: 635-641.

224. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 2001, 50: 1714-1719.

225. Beck B, Musse N, Stricker-Krongrad A. Ghrelin, macronutrient intake and dietary preferences in Long–Evans rats. *Biochemical and biophysical research communications*, 2002, 292: 1031-1035.

226. Aydin S, Ozkan Y, Erman F, Gurates B, Kilic N, Colak R, Gundogan T, Catak Z, Bozkurt M, Akin O. Presence of obestatin in breast milk: relationship among obestatin, ghrelin, and leptin in lactating women. *Nutrition*, 2008, 24: 689-693.

227. Ren A-J, Guo Z-F, Wang Y-K, Lin L, Zheng X, Yuan W-J. Obestatin, obesity and diabetes. *Peptides*, 2009, 30: 439-444.

228. Chanoine J-P, Wong AC, Barrios V. Obestatin, acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas. *Hormone Research in Paediatrics*, 2006, 66: 81-88.

229. Zhang JV, Ren P-G, Avsian-Kretchmer O, Luo C-W, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*, 2005, 310: 996-999.

230. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology*, 2007, 148: 1648-1653.

231. Carlini VP, Schiöth HB, Debarioglio SR. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochemical and biophysical research communications*, 2007, 352: 907-912.

232. De Lecea L, Kilduff T, Peyron C, Gao X-B, Foye P, Danielson P, Fukuhara C, Battenberg E, Gautvik V, Bartlett Fn. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the national academy of sciences*, 1998, 95: 322-327.

233. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 1998, 92: 573-585.

234. Chen CT, Dun SL, Kwok EH, Dun NJ, Chang JK. Orexin A-like immunoreactivity in the rat brain. *Neurosci Lett*, 1999, 260: 161-164.

235. Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ, Van der Ploeg L, Guan X-M. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS letters*, 1998, 438: 71-75.

236. Cluderay J, Harrison D, Hervieu G. Protein distribution of the orexin-2 receptor in the rat central nervous system. *Regulatory peptides*, 2002, 104: 131-144.

237. Aou S, Li X-L, Li A-J, Oomura Y, Shiraishi T, Sasaki K, Imamura T, Wayner M. Orexin-A (hypocretin-1) impairs Morris water maze performance and CA1-

Schaffer collateral long-term potentiation in rats. *Neuroscience*, 2003, 119: 1221-1228.

238. Rolls A, Colas D, Adamantidis A, Carter M, Lanre-Amos T, Heller HC, de Lecea L. Optogenetic disruption of sleep continuity impairs memory consolidation. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2011, 108: 13305-13310.
239. Ito N, Yabe T, Gamo Y, Nagai T, Oikawa T, Yamada H, Hanawa T. Icv administration of orexin-A induces an antidepressive-like effect through hippocampal cell proliferation. *Neuroscience*, 2008, 157: 720-732.
240. Li W, Chang M, Qiu M, Chen Y, Zhang X, Li Q, Cui C. Exogenous obestatin decreases beta-cell apoptosis and alfa-cell proliferation in high fat diet and streptozotocin induced type 2 diabetic rats. *Eur J Pharmacol*, 2019, 851: 36-42.
241. Stebbing AR. Hormesis--the stimulation of growth by low levels of inhibitors. *Sci Total Environ*, 1982, 22: 213-234.
242. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev*, 2008, 7: 34-42.
243. Radak Z, Chung HY, Goto S. Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology*, 2005, 6: 71-75.
244. Zaldivar F, Wang-Rodriguez J, Nemet D, Schwindt C, Galassetti P, Mills PJ, Wilson LD, Cooper DM. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. *J Appl Physiol (1985)*, 2006, 100: 1124-1133.
245. Duman RS. Neurotrophic factors and regulation of mood: role of exercise, diet and metabolism. *Neurobiol Aging*, 2005, 26 Suppl 1: 88-93.

246. Lie DC, Song H, Colamarino SA, Ming GL, Gage FH. Neurogenesis in the adult brain: new strategies for central nervous system diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2004, 44: 399-421.

247. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*, 2007, 30: 464-472.

248. Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology*, 1999, 21: 679-682.

249. Landi F, Capoluongo E, Russo A, Onder G, Cesari M, Lulli P, Minucci A, Pahor M, Zuppi C, Bernabei R. Free insulin-like growth factor-I and cognitive function in older persons living in community. *Growth hormone & IGF research*, 2007, 17: 58-66.

250. Sarbadhikari SN, Saha AK. Moderate exercise and chronic stress produce counteractive effects on different areas of the brain by acting through various neurotransmitter receptor subtypes: a hypothesis. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 2006, 3: 1-18.

251. Critchley HD, Corfield DR, Chandler MP, Mathias CJ, Dolan RJ. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J Physiol*, 2000, 523 Pt 1: 259-270.

252. Scheff SW, Roberts KN. Cognitive assessment of pycnogenol therapy following traumatic brain injury. *Neurosci Lett*, 2016, 634: 126-131.

253. Gould TD, David T. Dao, and Colleen E. Kovacsics. . The open field test. İçinde:*Mood and anxiety related phenotypes in mice*, 2009: 1-20.

254. Nettore IC, Rocca C, Mancino G, Albano L, Amelio D, Grande F, Puoci F, Pasqua T, Desiderio S, Mazza R, Terracciano D, Colao A, Beguinot F, Russo GL, Dentice

M, Macchia PE, Sinicropi MS, Angelone T, Ungaro P. Quercetin and its derivative Q2 modulate chromatin dynamics in adipogenesis and Q2 prevents obesity and metabolic disorders in rats. *J Nutr Biochem*, 2019, 69: 151-162.

255. Song Z, Xie W, Chen S, Strong JA, Print MS, Wang JI, Shareef AF, Ulrich-Lai YM, Zhang JM. High-fat diet increases pain behaviors in rats with or without obesity. *Sci Rep*, 2017, 7: 10350.
256. Higgins JA, Jackman MR, Brown IL, Johnson GC, Steig A, Wyatt HR, Hill JO, Maclean PS. Resistant starch and exercise independently attenuate weight regain on a high fat diet in a rat model of obesity. *Nutr Metab (Lond)*, 2011, 8: 49.
257. Marques C, Meireles M, Norberto S, Leite J, Freitas J, Pestana D, Faria A, Calhau C. High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte*, 2016, 5: 11-21.
258. Volek JS, Noakes T, Phinney SD. Rethinking fat as a fuel for endurance exercise. *Eur J Sport Sci*, 2015, 15: 13-20.
259. Burke LM. Re-Examining High-Fat Diets for Sports Performance: Did We Call the 'Nail in the Coffin' Too Soon? *Sports Med*, 2015, 45 Suppl 1: S33-49.
260. Volek JS, Freidenreich DJ, Saenz C, Kunces LJ, Creighton BC, Bartley JM, Davitt PM, Munoz CX, Anderson JM, Maresh CM, Lee EC, Schuenke MD, Aerni G, Kraemer WJ, Phinney SD. Metabolic characteristics of keto-adapted ultra-endurance runners. *Metabolism*, 2016, 65: 100-110.
261. Webster CC, Noakes TD, Chacko SK, Swart J, Kohn TA, Smith JA. Gluconeogenesis during endurance exercise in cyclists habituated to a long-term low carbohydrate high-fat diet. *J Physiol*, 2016, 594: 4389-4405.
262. Phinney SD, Bistrian BR, Evans WJ, Gervino E, Blackburn GL. The human metabolic response to chronic ketosis without caloric restriction: preservation of

submaximal exercise capability with reduced carbohydrate oxidation. *Metabolism*, 1983, 32: 769-776.

263. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*, 2001, 345: 790-797.
264. Cho DK, Choi DH, Cho JY. Effect of treadmill exercise on skeletal muscle autophagy in rats with obesity induced by a high-fat diet. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2017, 21: 26-34.
265. Suk M, Shin Y. Effect of high-intensity exercise and high-fat diet on lipid metabolism in the liver of rats. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2015, 19: 289-295.
266. Calabresi L, Franceschini G. Lecithin:cholesterol acyltransferase, high-density lipoproteins, and atheroprotection in humans. *Trends Cardiovasc Med*, 2010, 20: 50-53.
267. Burke LM, Hawley JA. Carbohydrate and exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 1999, 2: 515-520.
268. Bergman BC, Butterfield GE, Wolfel EE, Casazza GA, Lopaschuk GD, Brooks GA. Evaluation of exercise and training on muscle lipid metabolism. *Am J Physiol*, 1999, 276: E106-117.
269. Richter EA, Ruderman NB. AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. *Biochem J*, 2009, 418: 261-275.
270. Haldar SM, Jeyaraj D, Anand P, Zhu H, Lu Y, Prosdocimo DA, Eapen B, Kawanami D, Okutsu M, Brotto L, Fujioka H, Kerner J, Rosca MG, McGuinness OP, Snow RJ, Russell AP, Gerber AN, Bai X, Yan Z, Nosek TM, Brotto M, Hoppel CL, Jain MK. Kruppel-like factor 15 regulates skeletal muscle lipid flux and exercise adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 6739-6744.

271. Yi CX, Al-Massadi O, Donelan E, Lehti M, Weber J, Ress C, Trivedi C, Muller TD, Woods SC, Hofmann SM. Exercise protects against high-fat diet-induced hypothalamic inflammation. *Physiol Behav*, 2012, 106: 485-490.

272. Kimball TJ, Childs MT, Applebaum-Bowden D, Sembrowich WL. The effect of training and diet on lipoprotein cholesterol, tissue lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in rats. *Metabolism*, 1983, 32: 497-503.

273. Schwingshackl L, Hoffmann G. Comparison of effects of long-term low-fat vs high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet*, 2013, 113: 1640-1661.

274. Hayashi T, Wojtaszewski JF, Goodyear LJ. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol*, 1997, 273: E1039-1051.

275. Tanaka S, Hayashi T, Toyoda T, Hamada T, Shimizu Y, Hirata M, Ebihara K, Masuzaki H, Hosoda K, Fushiki T, Nakao K. High-fat diet impairs the effects of a single bout of endurance exercise on glucose transport and insulin sensitivity in rat skeletal muscle. *Metabolism*, 2007, 56: 1719-1728.

276. Rosholt MN, King PA, Horton ES. High-fat diet reduces glucose transporter responses to both insulin and exercise. *Am J Physiol*, 1994, 266: R95-101.

277. Han DH, Hansen PA, Host HH, Holloszy JO. Insulin resistance of muscle glucose transport in rats fed a high-fat diet: a reevaluation. *Diabetes*, 1997, 46: 1761-1767.

278. Smyl C. Ketogenic Diet and Cancer-a Perspective. *Recent Results Cancer Res*, 2016, 207: 233-240.

279. Klepper J, Diefenbach S, Kohlschutter A, Voit T. Effects of the ketogenic diet in the glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2004, 70: 321-327.

280. Cai H, Sobue T, Kitamura T, Ishihara J, Nanri A, Mizoue T, Iwasaki M, Yamaji T, Inoue M, Tsugane S, Sawada N. Low Carbohydrate Diet and Risk of Cancer Incidence: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer Sci*, 2021.

281. Ullah W, Hamid M, Mohammad Ammar Abdullah H, Ur Rashid M, Inayat F. Another "D" in MUDPILES? A review of diet-associated nondiabetic ketoacidosis. *Journal of investigative medicine high impact case reports*, 2018, 6: 2324709618796261.

282. Hu T, Bazzano LA. The low-carbohydrate diet and cardiovascular risk factors: evidence from epidemiologic studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24: 337-343.

283. Blundell JE, Caudwell P, Gibbons C, Hopkins M, Naslund E, King N, Finlayson G. Role of resting metabolic rate and energy expenditure in hunger and appetite control: a new formulation. *Dis Model Mech*, 2012, 5: 608-613.

284. Burchfield JG, Kebede MA, Meoli CC, Stockli J, Whitworth PT, Wright AL, Hoffman NJ, Minard AY, Ma X, Krycer JR, Nelson ME, Tan SX, Yau B, Thomas KC, Wee NKY, Khor EC, Enriquez RF, Vissel B, Biden TJ, Baldock PA, Hoehn KL, Cantley J, Cooney GJ, James DE, Fazakerley DJ. High dietary fat and sucrose results in an extensive and time-dependent deterioration in health of multiple physiological systems in mice. *J Biol Chem*, 2018, 293: 5731-5745.

285. Turner N, Kowalski GM, Leslie SJ, Risis S, Yang C, Lee-Young RS, Babb JR, Meikle PJ, Lancaster GI, Henstridge DC, White PJ, Kraegen EW, Marette A, Cooney GJ, Febbraio MA, Bruce CR. Distinct patterns of tissue-specific lipid accumulation during the induction of insulin resistance in mice by high-fat feeding. *Diabetologia*, 2013, 56: 1638-1648.

286. Hucik B, Lovell AJ, Hoecht EM, Cervone DT, Mutch DM, Dyck DJ. Regulation of adipose tissue lipolysis by ghrelin is impaired with high-fat diet feeding and is not restored with exercise. *Adipocyte,* 2021, 10: 338-349.

287. Johansson I, Destefanis S, Aberg ND, Åberg MA, Blomgren K, Zhu C, Ghè C, Granata R, Ghigo E, Muccioli G. Proliferative and protective effects of growth hormone secretagogues on adult rat hippocampal progenitor cells. *Endocrinology*, 2008, 149: 2191-2199.

288. Lee J, Lim E, Kim Y, Li E, Park S. Ghrelin attenuates kainic acid-induced neuronal cell death in the mouse hippocampus. *J Endocrinol*, 2010, 205: 263-270.

289. Xu J, Wang S, Lin Y, Cao L, Wang R, Chi Z. Ghrelin protects against cell death of hippocampal neurons in pilocarpine-induced seizures in rats. *Neuroscience letters*, 2009, 453: 58-61.

290. Slupecka M, Romanowicz K, Wolinski J. Maternal High-Fat Diet during Pregnancy and Lactation Influences Obestatin and Ghrelin Concentrations in Milk and Plasma of Wistar Rat Dams and Their Offspring. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016: 5739763.

291. Seoane L, Al-Massadi O, Pazos Y, Pagotto U, Casanueva F. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats. *Journal of endocrinological investigation*, 2006, 29: RC13-RC15.

292. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, Perez-Tilve D, Vazquez MJ, Wiedmer P, Castaneda TR, DiMarchi R, Tschop M, Schurmann A, Joost HG, Williams LM, Langhans W, Dieguez C. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology*, 2007, 148: 21-26.

293. Smart D, Jerman JC, Brough SJ, Rushton SL, Murdock PR, Jewitt F, Elshourbagy NA, Ellis CE, Middlemiss DN, Brown F. Characterization of recombinant human

orexin receptor pharmacology in a Chinese hamster ovary cell-line using FLIPR. *Br J Pharmacol*, 1999, 128: 1-3.

294. Smart D, Jerman JC, Brough SJ, Neville WA, Jewitt F, Porter RA. The hypocretins are weak agonists at recombinant human orexin-1 and orexin-2 receptors. *Br J Pharmacol*, 2000, 129: 1289-1291.
295. Selbach O, Doreulee N, Bohla C, Eriksson K, Sergeeva O, Poelchen W, Brown R, Haas H. Orexins/hypocretins cause sharp wave-and θ-related synaptic plasticity in the hippocampus via glutamatergic, gabaergic, noradrenergic, and cholinergic signaling. *Neuroscience*, 2004, 127: 519-528.
296. Yang L, Zou B, Xiong X, Pascual C, Xie J, Malik A, Xie J, Sakurai T, Xie XS. Hypocretin/orexin neurons contribute to hippocampus-dependent social memory and synaptic plasticity in mice. *Journal of Neuroscience*, 2013, 33: 5275-5284.
297. Calva CB, Fadel JR. Intranasal administration of orexin peptides: Mechanisms and therapeutic potential for age-related cognitive dysfunction. *Brain research*, 2020, 1731: 145921.
298. Mavanji V, Butterick TA, Duffy CM, Nixon JP, Billington CJ, Kotz CM. Orexin/hypocretin treatment restores hippocampal-dependent memory in orexin-deficient mice. *Neurobiology of learning and memory*, 2017, 146: 21-30.
299. Dang R, Chen Q, Song J, He C, Zhang J, Xia J, Hu Z. Orexin knockout mice exhibit impaired spatial working memory. *Neuroscience letters*, 2018, 668: 92-97.
300. Kessler BA, Stanley EM, Frederick-Duus D, Fadel J. Age-related loss of orexin/hypocretin neurons. *Neuroscience*, 2011, 178: 82-88.
301. Fronczek R, van Geest S, Frölich M, Overeem S, Roelandse FW, Lammers GJ, Swaab DF. Hypocretin (orexin) loss in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 2012, 33: 1642-1650.

302. Davies J, Chen J, Pink R, Carter D, Saunders N, Sotiriadis G, Bai B, Pan Y, Howlett D, Payne A. Orexin receptors exert a neuroprotective effect in Alzheimer's disease (AD) via heterodimerization with GPR103. *Scientific reports*, 2015, 5: 1-12.

303. Altmann LJ, Stegemoller E, Hazamy AA, Wilson JP, Bowers D, Okun MS, Hass CJ. Aerobic Exercise Improves Mood, Cognition, and Language Function in Parkinson's Disease: Results of a Controlled Study. *J Int Neuropsychol Soc*, 2016, 22: 878-889.

304. Baek SS. Role of exercise on the brain. *J Exerc Rehabil*, 2016, 12: 380-385.

305. Sim YJ. Treadmill exercise alleviates impairment of spatial learning ability through enhancing cell proliferation in the streptozotocin-induced Alzheimer's disease rats. *J Exerc Rehabil*, 2014, 10: 81-88.

306. Ma CL, Ma XT, Wang JJ, Liu H, Chen YF, Yang Y. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. *Behav Brain Res*, 2017, 317: 332-339.

307. Abildgaard A, Solskov L, Volke V, Harvey BH, Lund S, Wegener G. A high-fat diet exacerbates depressive-like behavior in the Flinders Sensitive Line (FSL) rat, a genetic model of depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36: 623-633.

308. Kaczmarczyk MM, Machaj AS, Chiu GS, Lawson MA, Gainey SJ, York JM, Meling DD, Martin SA, Kwakwa KA, Newman AF, Woods JA, Kelley KW, Wang Y, Miller MJ, Freund GG. Methylphenidate prevents high-fat diet (HFD)-induced learning/memory impairment in juvenile mice. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38: 1553-1564.

309. Murray AJ, Knight NS, Cochlin LE, McAleese S, Deacon RM, Rawlins JN, Clarke K. Deterioration of physical performance and cognitive function in rats with short-term high-fat feeding. *FASEB J*, 2009, 23: 4353-4360.

310. Woo J, Shin KO, Park SY, Jang KS, Kang S. Effects of exercise and diet change on cognition function and synaptic plasticity in high fat diet induced obese rats. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 144.

311. Noble EE, Mavanji V, Little MR, Billington CJ, Kotz CM, Wang C. Exercise reduces diet-induced cognitive decline and increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor in CA3 neurons. *Neurobiol Learn Mem*, 2014, 114: 40-50.

312. Kim TW, Choi HH, Chung YR. Treadmill exercise alleviates impairment of cognitive function by enhancing hippocampal neuroplasticity in the high-fat diet-induced obese mice. *J Exerc Rehabil*, 2016, 12: 156-162.

313. Lee JM, Park JM, Song MK, Kim YJ, Kim YJ. Comparison of the behavioral effects of exercise and high fat diet on cognitive function in adolescent rats. *J Exerc Rehabil*, 2016, 12: 520-525.

314. Kishi T, Hirooka Y, Nagayama T, Isegawa K, Katsuki M, Takesue K, Sunagawa K. Calorie restriction improves cognitive decline via up-regulation of brain-derived neurotrophic factor: tropomyosin-related kinase B in hippocampus ofobesity-induced hypertensive rats. *Int Heart J*, 2015, 56: 110-115.

315. Ledreux A, Wang X, Schultzberg M, Granholm AC, Freeman LR. Detrimental effects of a high fat/high cholesterol diet on memory and hippocampal markers in aged rats. *Behav Brain Res*, 2016, 312: 294-304.

316. Spencer SJ, D'Angelo H, Soch A, Watkins LR, Maier SF, Barrientos RM. High-fat diet and aging interact to produce neuroinflammation and impair hippocampal- and amygdalar-dependent memory. *Neurobiol Aging*, 2017, 58: 88-101.

317. Waller WH. Progression movements elicited by subthalamic stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 1940, 3: 300-307.

318. Skinner R, Garcia-Rill E. The mesencephalic locomotor region (MLR) in the rat. *Brain research*, 1984, 323: 385-389.

319. Milner KL, Mogenson GJ. Electrical and chemical activation of the mesencephalic and subthalamic locomotor regions in freely moving rats. *Brain research*, 1988, 452: 273-285.

320. Parker SM, Sinnamon HM. Forward locomotion elicited by electrical stimulation in the diencephalon and mesencephalon of the awake rat. *Physiology & behavior*, 1983.

321. Bannai M, Ichikawa M, Nishihara M, Takahashi M. Effect of injection of antisense oligodeoxynucleotides of GAD isozymes into rat ventromedial hypothalamus on food intake and locomotor activity. *Brain research*, 1998, 784: 305-315.

322. Yokawa T, Mitsushima D, Itoh C, Konishi H, Shiota K, Takahashi M. The ventromedial nucleus of the hypothalamus outputs long-lasting running in rats. *Physiology & behavior*, 1989, 46: 713-717.

323. Yokawa T, Shiota K, Takahashi M. Hyper-running activity originating from the hypothalamus is blocked by GABA. *Physiology & behavior*, 1990, 47: 1261-1264.

324. Narita K, Yokawa T, Nishihara M, Takahashi M. Interaction between excitatory and inhibitory amino acids in the ventromedial nucleus of the hypothalamus in inducing hyper-running. *Brain research*, 1993, 603: 243-247.

325. Narita K, Nishihara M, Takahashi M. Concomitant regulation of running activity and metabolic change by the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *Brain research*, 1994, 642: 290-296.

326. Canteras N, Simerly R, Swanson L. Organization of projections from the ventromedial nucleus of the hypothalamus: a Phaseolus vulgaris- leucoagglutinin study in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 1994, 348: 41-79.

327. Saper C, Swanson L, Cowan W. The efferent connections of the ventromedial nucleus of the hypothalamus of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 1976, 169: 409-442.

328. Narita K, Murata T, Honda K, Nishihara M, Takahashi M, Higuchi T. Subthalamic locomotor region is involved in running activity originating in the rat ventromedial hypothalamus. *Behavioural Brain Research*, 2002, 134: 275-281.

329. Prabhu GS, M KGR, Rai KS. Hippocampal neural cell degeneration and memory deficit in high-fat diet-induced postnatal obese rats- exploring the comparable benefits of choline and DHA or environmental enrichment. *Int J Neurosci*, 2021, 131: 1066-1077.

330. La C, Linortner P, Bernstein JD, Ua Cruadhlaoich MAI, Fenesy M, Deutsch GK, Rutt BK, Tian L, Wagner AD, Zeineh M, Kerchner GA, Poston KL. Hippocampal CA1 subfield predicts episodic memory impairment in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*, 2019, 23: 101824.

331. Martinez-Moreno A, Rivera-Olvera A, Escobar ML. BDNF induces in vivo long-lasting enhancement of synaptic transmission and structural reorganization at the hippocampal mossy fibers in a transcription and translation-independent manner. *Neurobiol Learn Mem*, 2020, 167: 107125.

332. Hainmueller T, Bartos M. Dentate gyrus circuits for encoding, retrieval and discrimination of episodic memories. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21: 153-168.

333. Vaderav R, Velıchety S, Jetty Kr. Effect of High cholesterol Diet and Stress on CA1 &CA3 Regions of Hippocampus. *International Journal*, 2015, 3: 1329-1338.

334. Lindqvist A, Mohapel P, Bouter B, Frielingsdorf H, Pizzo D, Brundin P, Erlanson Albertsson C. High fat diet impairs hippocampal neurogenesis in male rats. *European journal of neurology*, 2006, 13: 1385-1388.

335. Stangl D, Thuret S. Impact of diet on adult hippocampal neurogenesis. *Genes & nutrition*, 2009, 4: 271-282.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	
Doğum tarihi:	
Doğum Yeri:	
Medeni Hali:	
Uyruğu:	
Adres:	
Tel:	
Faks:	
E-mail:	
Eğitim	
Lise:	
Lisans:	
Yüksek lisans:	
Doktora:	
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	İyi
Almanca:	-
Rusça:	-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
İlgi Alanları ve Hobiler	

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU[1]

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Şeymanur YILMAZ TAŞCI
Öğrencinin Numarası	
Ana Bilim Dalı	**Fizyoloji**
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%0	% 15
II. Genel Bilgiler	%8	% 35
III. Materyal ve Metod	%16	% 35
IV. Bulgular	%4	% 15
V. Tartışma	%0	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Şeymanur YILMAZ TAŞCI	Dr. Öğr. Üyesi Murat KAYABEKİR

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1900192071 28.06.2019
Konu : HADYEK Kararı.

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 26.06.2019 tarihli ve 42190979-000-E.1900186971 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 27.06.2019 tarih ve 7 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 117 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuarlarında yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

TOPLANTI TARİHİ : 27.06.2019

TOPLANTI SAYISI : 7

KARAR N0 117: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr.Öğr.Üyesi Murat KAYABEKİR'in yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuarlarında yürütülecek olan **"Yüksek Yağlı Beslenen Sıçanlarda Egzersizin Davranış Testleri Üzerine Etkisi"** isimli araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 26.06.2019 tarih ve 42190979-000-E.1900186971 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.