



T.C.

**AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL BESLENME MODELLERİNDE SIRT1, NF- κ B VE
BAZI OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİNİN
BİYOKİMYASAL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatma Nur ÖZÇINAR

DANIŞMAN

Doç. Dr. Neslihan TEKİN KARACAER

AKSARAY, 2025

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 222330407 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi Fatma Nur ÖZÇINAR tarafından hazırlanan “**DENEYSEL BESLENME MODELLERİNDE SIRT1 NF-κB VE BAZI OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİNİN BİYOKİMYASAL OLARAK ARAŞTIRILMASI**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Neslihan TEKİN KARACAER

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.....

Üye: Doç. Dr. Tuğçe KARADUMAN YEŞİLDAL

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.....

Üye: Doç. Dr. Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN

Çankırı Karatekin Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.....

Tez Savunma Tarihi: 28/05/2025

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. Fazliye KARABÖRK

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere uygun olarak yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu, çalışmamda kullandığım verilerin orijinalliğini ve her türlü intihalden uzak olduğunu beyan ederim.

Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

Fatma Nur ÖZÇINAR



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında bana yol gösteren, değerli bilgi ve deneyimleriyle sürecimi kolaylaştıran kıymetli danışmanım Doç. Dr. Neslihan TEKİN KARACAER'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Bilimsel bakış açımı geliştirmemde, araştırma yetkinliğimi artırmamda ve akademik gelişimimde sağladığı destek benim için çok kıymetlidir. Sabırla yönlendirmeleri, teşvik edici tutumu ve her zaman ilham veren rehberliği için kendisine minnettarım.

Öğrenim ve laboratuvar sürecim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Öğr. Gör. Dr. Fadime GÖKTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte bana her zaman destek olan, sabır ve anlayışla yanımda duran sevgili annem Tülay ÖZÇINAR'a, babam Mehmet Faruk ÖZÇINAR'a, abilerim Ömer Faik ÖZÇINAR, Ahmed Malik ÖZÇINAR, kardeşim Ali Tarık ÖZÇINAR'a ve manevi teyzem Prof. Dr. Zeliha SEÇKİN'e sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım. Eğitim hayatım boyunca verdikleri koşulsuz destek, teşvik edici tutumları ve sağladıkları güven, bu çalışmayı tamamlamamda büyük bir rol oynamıştır. Onların varlığı, akademik yolculuğumun en güçlü dayanaklarından biri olmuştur.

Fatma Nur ÖZÇINAR

AKSARAY, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1 Ketojenik Diyet	3
2.1.1 Ketojenik diyetin biyokimyası	4
2.1.2 Keton metabolizması	5
2.1.3 Ketogenez: keton cisimlerinin sentezi	5
2.1.4 Ketoliz: keton cisimlerinin kullanımı	6
2.1.5 Keton metabolizmasının klinik önemi	7
2.2 Yüksek Yağlı Diyet	7
2.2.1 Yüksek yağlı diyet ve sağlık üzerindeki etkileri	8
2.2.2 Yüksek yağlı diyet ve obezite	8
2.3 Vegan Diyet	8
2.3.1 Vegan diyet ve sağlık üzerindeki etkileri.....	9
2.3.2 Vegan diyet ve obezite.....	9
2.4 Sirtuin 1 (SIRT1).....	10
2.5 Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB).....	11
2.6 Oksidatif Stres	12
2.6.1 Malondialdehit (MDA)	14
2.6.2 Süperoksit dismutaz (SOD).....	15
2.6.3 Katalaz (KAT).....	17
2.6.4 Nitrik oksit (NO)	18
2.6.5 Toplam antioksidan kapasite (TAS)	19
2.7 Leptin hormonu	21
2.8 Ghrelin hormonu	22
2.9 Kortizol hormonu	23
2.10 Melatonin hormonu	24
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	27
3.1 Araştırma Yeri.....	27
3.2 Kullanılan Malzemeler	27
3.3 Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı	27
3.4 Deney Gruplarının Oluşturulması	27
3.5 Deney Gruplarının Beslenmesi	28
3.6 Kan Örneklerinin Toplanması.....	30
3.7 ELİSA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) Yöntemleri	30
3.7.1 Serum SIRT1 düzeyi analizi	30
3.7.2 Serum NF-κB düzeyi analizi	32
3.7.3 Serum MDA düzeyi analizi.....	33
3.7.4 Serum SOD düzeyi analizi	35
3.7.5 Serum TAS düzeyi analizi	36
3.7.6 Serum leptin düzeyi analizi	37
3.7.7 Serum ghrelin düzeyi analizi	39

3.7.8 Serum kortizol düzeyi analizi	40
3.7.9 Serum melatonin düzeyi analizi	42
3.8 Spektrofotometrik Yöntemler	43
3.8.1 Serumda NO analizi	43
3.8.2 Serumda KAT analizi	46
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	48
4.1 SIRT1 Düzeylerini Değerlendirilmesi	48
4.2 NF-κB Düzeylerini Değerlendirilmesi	49
4.3 MDA Düzeylerini Değerlendirilmesi	50
4.4 SOD Düzeylerini Değerlendirilmesi	51
4.5 KAT Düzeylerini Değerlendirilmesi	52
4.6 NO Düzeylerini Değerlendirilmesi	53
4.7 TAS Düzeylerini Değerlendirilmesi	54
4.8 Leptin Düzeylerini Değerlendirilmesi	55
4.9 Ghrelin Düzeylerini Değerlendirilmesi	56
4.10 Kortizol Düzeylerini Değerlendirilmesi	57
4.11 Melatonin Düzeylerini Değerlendirilmesi	58
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	60
5.1 DeneySEL Beslenme Modellerinin SIRT1 Üzerine Etkileri	60
5.2 DeneySEL Beslenme Modellerinin NF-κB Üzerine Etkileri	64
5.3 DeneySEL Beslenme Modellerinin MDA Üzerine Etkileri	67
5.4 DeneySEL Beslenme Modellerinin SOD Üzerine Etkileri	69
5.5 DeneySEL Beslenme Modellerinin KAT Üzerine Etkileri	70
5.6 DeneySEL Beslenme Modellerinin NO Üzerine Etkileri	72
5.7 DeneySEL Beslenme Modellerinin TAS Üzerine Etkileri	74
5.8 DeneySEL Beslenme Modellerinin Leptin Üzerine Etkileri	76
5.9 DeneySEL Beslenme Modellerinin Ghrelin Üzerine Etkileri	79
5.10 DeneySEL Beslenme Modellerinin Kortizol Üzerine Etkileri.	83
5.11 DeneySEL Beslenme Modellerinin Melatonin Üzerine Etkileri	86
KAYNAKLAR	91
ÖZGEÇMİŞ	108

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DENEYSEL BESLENME MODELLERİNDE SIRT1, NF-κB VE BAZI OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİNİN BİYOKİMYASAL OLARAK ARAŞTIRILMASI

Fatma Nur ÖZÇINAR

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Neslihan TEKİN KARACAER

ÖZET

Bu tez çalışmasında, ketojenik diyet (KD), yüksek yağlı diyet (YYD) ve vegan diyet gibi farklı deneysel beslenme modellerinin; temel gen ekspresyon faktörleri (SIRT1 ve NF-κB), belirli oksidatif stres belirteçleri (MDA, SOD, KAT, NO, TAS) ve metabolik hormonlar (leptin, ghrelin, kortizol ve melatonin) üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bulgular, KD'nin oksidatif stresi azaltarak ve anti-inflamatuvar süreçleri destekleyerek faydalı etkiler gösterdiğini; YYD'nin ise oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinde artış ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Vegan diyetin ise genel antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirdiği gözlemlenmiştir. Sonuçlara göre, KD grubunda KAT ve TAS düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edilmiş ve bu durum antioksidan kapasitenin arttığını göstermiştir. YYD ve vegan diyet gruplarında ise NO düzeylerinde, standart yem grubuna kıyasla anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca, tüm deneysel diyet gruplarında (KD, YYD ve vegan diyet) MDA düzeylerinin standart yem grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamış, bu da lipid peroksidasyonunun 4 haftalık beslenme sürecinde birikmediğini göstermektedir. SOD aktivitesi açısından ise, tüm diyet gruplarında kontrol grubuna kıyasla bir azalma tespit edilmiştir. Ketojenik diyet grubuna göre vegan diyet grubunda melatonin düzeylerinde bir artış gözlenmiştir. Leptin ve kortizol düzeylerinin YYD grubunda yükseldiği belirlenirken, farklı diyet modelleri arasında ghrelin düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Genel olarak, bulgular diyet türünün oksidatif stres parametreleri ve hormonal profiller üzerinde önemli etkiler oluşturabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ketojenik Diyet, Yüksek Yağlı Diyet, Vegan Diyet, Oksidatif Stres, SIRT1, NF-κB, Metabolik Hormonlar.

Mayıs, 2025; 108 sayfa

M.Sc. THESIS

**BIOCHEMICAL INVESTIGATION OF SIRT1, NF- κ B, AND CERTAIN
OXIDATIVE STRESS MARKERS IN EXPERIMENTAL DIETARY
MODELS**

Fatma Nur ÖZÇINAR

**Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biotechnology and Molecular Biology**

Supervisor: Assoc. Dr. Neslihan TEKİN KARACAER

ABSTRACT

In this thesis study, the effects of different experimental dietary models—including the ketogenic diet (KD), high-fat diet (HFD), and vegan diet—on key gene expression factors (SIRT1 and NF- κ B), specific oxidative stress markers (MDA, SOD, CAT, NO, TAS), and metabolic hormones (leptin, ghrelin, cortisol, and melatonin) were investigated. The findings demonstrated that the KD exerted beneficial effects by reducing oxidative stress and supporting anti-inflammatory processes, while the HFD was associated with increases in oxidative stress and inflammation markers. The vegan diet was observed to enhance the overall antioxidant defense mechanisms. In the KD group, a significant increase in CAT and TAS levels was detected, indicating an enhanced antioxidant capacity. In contrast, both the HFD and vegan diet groups showed a significant decrease in NO levels compared to the standard chow group. Moreover, no significant differences in MDA levels were found among the experimental diet groups (KD, HFD, and vegan diet) compared to the standard chow group, suggesting that lipid peroxidation did not accumulate during the 4-week feeding period. Regarding SOD activity, a decrease was observed in all diet groups relative to the control group. Melatonin levels were found to be higher in the vegan diet group compared to the KD group. Additionally, leptin and cortisol levels were elevated in the HFD group, whereas no significant changes in ghrelin levels were observed among the different diet models. Overall, the findings indicate that the type of diet can have significant effects on oxidative stress parameters and hormonal profiles.

Keywords: Ketogenic Diet, High-Fat Diet, Vegan Diet, Oxidative Stress, SIRT1, NF- κ B, Metabolic Hormones.

May, 2025; 108 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Keton metabolizması.	6
Şekil 3.1.	SIRT1'e ait standart eğri grafiği.	32
Şekil 3.2.	NF-κB'ye ait standart eğri grafiği.	33
Şekil 3.3.	MDA'ya ait standart eğri grafiği.	35
Şekil 3.4.	SOD'a ait standart eğri grafiği.	36
Şekil 3.5.	TAS'a ait standart eğri grafiği.	37
Şekil 3.6.	Leptine ait standart eğri grafiği.	39
Şekil 3.7.	Ghreline ait standart eğri grafiği.	40
Şekil 3.8.	Kortizole ait standart eğri grafiği.	42
Şekil 3.9.	Melatonine ait standart eğri grafiği.	43
Şekil 3.10.	NO'ya ait standart eğri grafiği.	46
Şekil 3.11.	KAT'a ait standart eğri grafiği.	47
Şekil 4.1.	SIRT1 değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	49
Şekil 4.2.	NF-κB değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	50
Şekil 4.3.	MDA değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	51
Şekil 4.4.	SOD değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	52
Şekil 4.5.	KAT değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	53
Şekil 4.6.	NO değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	54
Şekil 4.7.	TAS değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	55
Şekil 4.8.	Leptin değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	56
Şekil 4.9.	Ghrelin değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	57
Şekil 4.10.	Kortizol değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	58
Şekil 4.11.	Melatonin değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	59

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1.	Ketojenik diyet içeriği	28
Çizelge 3.2.	Yüksek yağlı diyet içeriği.....	29
Çizelge 3.3.	Vegan diyet içeriği	30
Çizelge 4.1.	SIRT1 değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	49
Çizelge 4.2.	NF- κ B değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.....	50
Çizelge 4.3.	MDA değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	51
Çizelge 4.4.	SOD değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.....	52
Çizelge 4.5.	KAT değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	53
Çizelge 4.6.	NO değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.....	54
Çizelge 4.7.	TAS değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	55
Çizelge 4.8.	Leptin değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	56
Çizelge 4.9.	Ghrelin değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.....	57
Çizelge 4.10.	Kortizol değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.....	58
Çizelge 4.11.	Melatonin değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AgRP	Agouti ilişkili peptid
ANOVA	Tek Yönlü Varyans Analizi
ATP	Adenozin Trifosfat
BHB	Beta-Hidroksibutirat
coA	Koenzim A
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ELİSA	Enzim-Bağlı İmmünosorbent Ölçüm
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
HPA	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı
KAT	Katalaz
KD	Ketojenik Diyet
MDA	Malondialdehit
NaCl	Sodyum Klorür
NF-κb	Nükleer Faktör Kappa B
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
NPY	Nöropeptid Y
O₂⁻	Süperoksit Radikali
POMC	Pro-Opiomelanokortin
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asidi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SIRT1	Sirtuin 1
SOD	Süperoksit Dismutaz
TAS	Toplam Antioksidan Kapasite
TBA	Tiobarbitürik Asit
TBARS	Tiyobarbitürik Asit Reaktif Substanslar
YYD	Yüksek Yağlı Diyet
cm²	Santimetrekaare
Da	Dalton
dk	Dakika
dL	Desilitre
gr	Gram
IU	Ünite
M	Molar
mg	Miligram
mL	Mililitre
rpm	Dakikadaki Devir Sayısı
sn	Saniye
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
°C	Santigrat derece
%	Yüzde ifadesi
β	Beta

1. GİRİŞ

Beslenme, insan sağlığını doğrudan etkileyen temel faktör olup, bireylerin fiziksel ve zihinsel iyilik hallerini belirleyen en önemli değişkenlerden biridir. Geleneksel beslenme modellerine ek olarak, son yıllarda çeşitli fizyolojik ve metabolik etkileri olduğu düşünölen alternatif beslenme yaklaşımları giderek daha fazla ilgi görmektedir. Bu bağlamda, ketojenik beslenme, yüksek yağlı beslenme ve vegan beslenme gibi deneysel beslenme modelleri, kilo kontrol yönetimi, metabolik hastalıkların önlenmesi ve genel sağlık üzerindeki etkileri açısından bilimsel tartışmaların odağında yer almaktadır (Paoli, vd., 2013; Dinu, vd., 2017). Bu diyetlerin sağlık üzerindeki uzun vadeli etkilerini inceleyen araştırmalar, bazı avantajlar sunmalarına rağmen, olası besin eksiklikleri ve kronik hastalık riskleri açısından dikkatli bir değerlendirme gerektirdiğini ortaya koymaktadır.

Ketojenik diyet (KD), karbonhidrat alımını minimal düzeye indirerek, vücudu yağları birincil enerji kaynağı olarak kullanmaya yönlendiren bir beslenme modelidir. Epilepsi tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bu diyetin, son dönemde obezite, tip 2 diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar üzerinde olumlu etkileri olabileceği ileri sürölmektedir (Bueno vd., 2013). Bununla birlikte, ketojenik beslenmenin sağlık üzerindeki uzun vadeli etkileri konusunda çelişkili bulgular mevcuttur. Yüksek yağlı beslenme modeli ise KD'ye benzer şekilde yağ tüketimini artıran ancak karbonhidrat alımını tamamen sınırlandırmayan bir yaklaşımdır. Bu diyetin kilo yönetimi ve metabolik sağlık üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar, insölin duyarlılığını artırabileceğini ve kilo kaybını destekleyebileceğini göstermektedir (Paoli vd., 2013). Ancak, uzun vadede kardiyovasköler hastalık riski üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır.

Öte yandan, vegan beslenme modeli tamamen bitkisel bazlı olup, hayvansal gıda tüketimini dışlayan bir yaklaşımdır. Vegan beslenmenin, yüksek lif içeriği ve düşük doymuş yağ oranı sayesinde kardiyovasköler hastalıklar, tip 2 diyabet ve bazı kanser türleri üzerinde koruyucu etkilere sahip olabileceği belirtilmektedir (Dinu vd., 2017). Bununla birlikte, vegan diyet uygulayan bireylerde B12 vitamini, demir, çinko ve omega-3 yağ asitleri gibi temel besin ögelerinin eksikliği riski bulunmaktadır ve bu durum dikkatli besin takviyeleri gerektirebilir (Clarys vd., 2014).

Deneysel beslenme modelleri, bireylerin metabolik gereksinimleri, sağlık durumları ve yaşam tarzları doğrultusunda farklı etkiler yaratabilmektedir. Dolayısıyla, bu beslenme modellerinin avantajları ve potansiyel risklerinin bilimsel verilere dayalı olarak değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, ketojenik beslenme, yüksek yağlı beslenme ve vegan beslenmenin sağlık üzerindeki etkileri, metabolik süreçler üzerindeki rolleri detaylı bir şekilde ele alınacaktır.



2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Ketojenik Diyet

KD, düşük karbonhidrat, yüksek yağ ve orta düzeyde protein alımı ile karakterize edilir ve vücudun yağları ve ketojenik amino asitleri metabolize ederek keton üretmesini sağlar. Kısa sürede hızlı kilo kaybını kolaylaştırma yetenekleriyle tanınan bu diyet aynı zamanda daha iyi glisemik kontrol ve lipid düzenlemesine de katkıda bulunur. Metabolik faydaların ötesinde, KD ilaca dirençli epilepsi için farmakolojik olmayan bir yaklaşım olarak hizmet etmekte, nöbet sıklığını önemli ölçüde azaltmakta ve bazı durumlarda tam remisyona yol açmaktadır. Klinik etkinliklerine rağmen, antikonvülsan özelliklerinin altında yatan moleküler ve nörolojik yolların tam olarak anlaşılması güçtür (Patikorn vd., 2023). KD, kilo yönetiminde ve belirli nörolojik hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynadığı bilinen beslenme yaklaşımıdır. Egzersizle birlikte uygulandığında, KD yüksek karbonhidratlı diyetlere kıyasla daha fazla yağ asidi kullanımını teşvik eder ve iskelet kaslarında mitokondriyal fonksiyonu geliştirir. Ancak, bu diyetlerin vücut dokuları üzerindeki geniş kapsamlı etkileri hala büyük ölçüde araştırılmamıştır. Hayvan modelleri üzerine yapılan araştırmalar, KD'nin yaşam süresini uzatabileceğini de öne sürmektedir. Kemirgenler üzerinde yapılan bir çalışmada, KD uygulanan farelerin ömründe %13,6 oranında bir artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu olası uzun ömür etkisinin, oksidatif stresin azalması, reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin düşmesi ve hücre hasarının azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Parry vd., 2018). KD, karbonhidrat alımının azalması ve yağ yakımının artması nedeniyle kilo kaybında etkili olabilir. KD, karbonhidrat alımını en aza indirerek kan şekeri seviyelerinin dengelenmesine yardımcı olabilir, bu da onu insülin direnci veya diyabeti olan kişiler için potansiyel olarak yararlı hale getirebilir (Luong vd., 2022). Bununla birlikte, bireysel yanıtlar farklılık gösterse de, bazı insanlar KD'yi uygularken zihinsel odaklanmanın ve netliğin arttığını bildirmektedir (Brinkworth vd., 2009). KD'nin herkes için uygun olmayabileceği ve uzun vadeli etkileri ve güvenliği hala devam eden araştırma alanlarıdır.

2.1.1 Ketojenik diyetin biyokimyası

KD, vücutta ketozis durumunu tetiklemek için tasarlanmış düşük karbonhidratlı, yüksek yağlı bir diyettir. Ketoz, vücudun karbonhidratlardan elde edilen glikoz yerine öncelikle karaciğerde yağdan üretilen keton cisimlerini enerji kaynağı olarak kullandığı metabolik bir durumdur (LaFountain vd., 2019). KD'nin temel amacı vücudun birincil enerji kaynağını glikozdan ketonlara kaydırmaktır (O'Neill vd., 2020).

KD'nin ana bileşenleri şunlardır:

Düşük Karbonhidratlar: Diyet, karbonhidrat alımını genellikle günde yaklaşık 20-50 gramla sınırlandırır. Bu sınırlama vücudu alternatif enerji kaynakları kullanmaya zorlar (Kim, 2017).

Orta Derecede Protein Alımı: Protein alımı orta düzeydedir ve genellikle kas kütlesini ve diğer vücut fonksiyonlarını koruyacak düzeyde ayarlanır. Aşırı protein tüketimi, vücudun aşırı proteini glukoneojenez adı verilen bir süreç yoluyla glikoza dönüştürebilmesi nedeniyle potansiyel olarak ketozise müdahale edebilir (Kim, 2017).

Yüksek Yağ Alımı: KD'deki kalorilerin çoğunluğu, avokado, fındık, tohumlar, yağlar ve yağlı balık gibi kaynaklar da dâhil olmak üzere yağlardan gelir. Bu yüksek yağ alımı, karbonhidratların sınırlı olduğu durumlarda vücut için gerekli yakıtı sağlar (Hernández vd., 2021.).

Son yıllarda KD, beslenme kaynaklı ketozisi indükleyerek metabolik sendromun önlenmesi ve kilo yönetimi üzerindeki etkileri giderek daha fazla araştırılmaktadır. KD'nin yalnızca alternatif bir enerji kaynağı olarak keton cisimciklerini üretmesi değil, aynı zamanda bu moleküllerin hücrel sinyallerin iletiliminde düzenleyici roller üstlenmesi, çeşitli metabolik ve nörolojik hastalıklar açısından ilgi çekici hale gelmiştir. Bu bağlamda, Tip 2 diyabet, obezite, epilepsi, Parkinson ve Alzheimer hastalıkları, polikistik over sendromu ve belirli kanser türleri gibi patolojiler üzerindeki terapötik potansiyeli giderek daha fazla incelenmekte ve mekanistik düzeyde aydınlatılmaya çalışılmaktadır (Newman ve Verdin, 2014).

Keton cisimleri, karbonhidrat kısıtlaması durumlarında merkezi sinir sistemi ve periferik dokular için alternatif bir enerji kaynağı olarak işlev görür. Keton metabolizması, keton cisimlerinin sentezlendiği ketogenez ve bu bileşiklerin enerji üretiminde kullanıldığı ketoliz süreçlerini içerir (Puchalska ve Crawford, 2017). Bu süreçlerin düzenlenmesi, açlık, egzersiz, KD ve metabolik hastalıklar gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik durumları doğrudan etkiler (Robinson ve Williamson, 1980).

Enerji metabolizması, organizmanın yaşam fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gerekli biyokimyasal süreçleri kapsar. Glikoz, başlıca enerji kaynağı olarak bilinse de, karbonhidrat eksikliği durumlarında alternatif enerji kaynakları devreye girer (Owen vd., 1969). Keton cisimleri, özellikle uzun süreli açlık, yoğun egzersiz ve KD gibi koşullarda önemli bir enerji kaynağıdır (Cahill ve Veech, 2003). Keton metabolizmasının temel bileşenleri olan ketogenez ve ketoliz süreçleri, enerji dengesinin korunmasında kritik rol oynar.

2.1.2 Keton metabolizması

Keton metabolizması, karaciğerde sentezlenen keton cisimlerinin dolaşıma salınması ve enerji üretiminde kullanılmasını içerir. Bu metabolik yol, özellikle glikozun sınırlı olduğu durumlarda hayati öneme sahiptir. Keton cisimleri arasında asetoasetat (AcAc), beta-hidroksibutirat (BHB) ve aseton bulunur (Cotter vd., 2013). Bu bileşikler, başta beyin olmak üzere birçok dokuda oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretimini destekler (Newman ve Verdin, 2014).

2.1.3 Ketogenez: keton cisimlerinin sentezi

Ketogenez, hepatosit mitokondrilerinde asetil-CoA'nın keton cisimlerine dönüştüğü biyokimyasal bir süreçtir (Laffel, 1999). Bu süreç, karbonhidratların yetersiz olduğu durumlarda hızlanır ve başlıca üç enzimin rol aldığı reaksiyonlarla gerçekleşir:

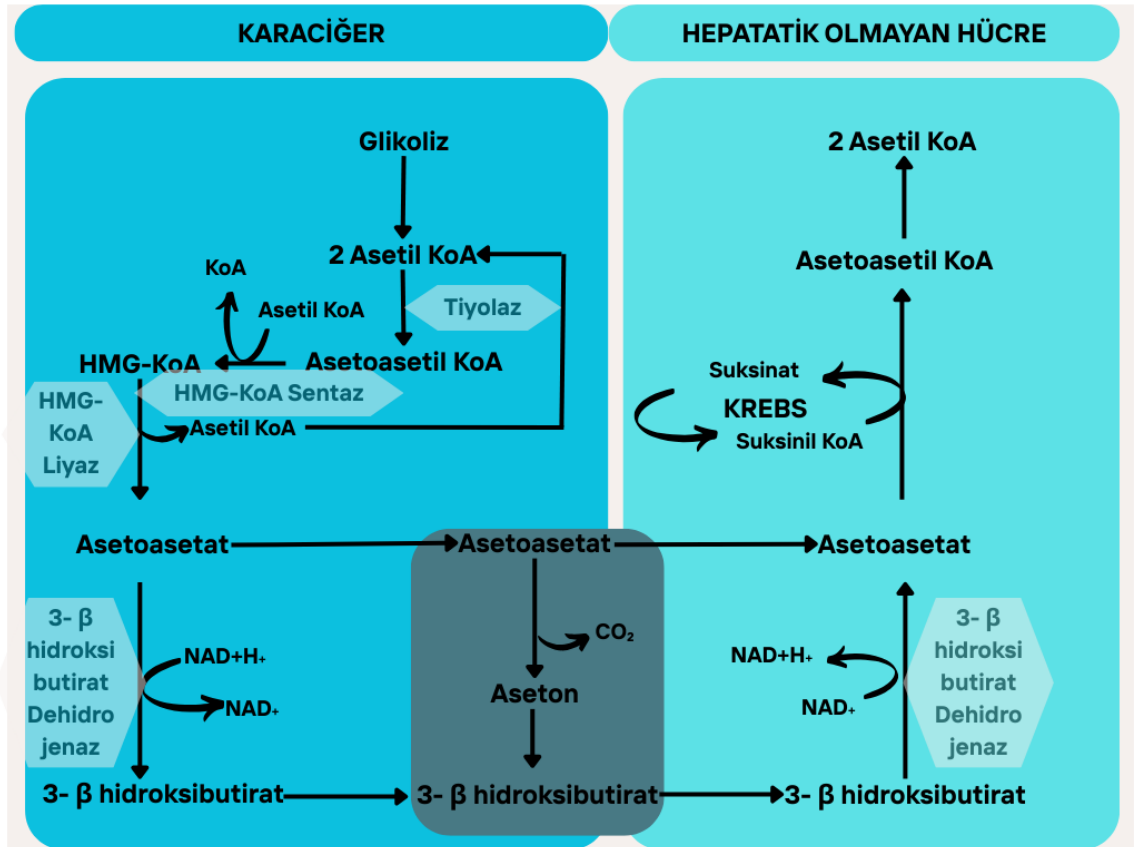
Hidroksi-3-metilglutaril-CoA sentaz (HMG-CoA sentaz): Asetil-CoA moleküllerinden HMG-CoA oluşumunu katalizler (Puchalska ve Crawford, 2017). HMG-CoA liyaz: HMG-CoA'yı asetoasetat (AcAc) ve asetil-CoA'ya parçalar (Cotter vd., 2013). Beta-hidroksibutirat dehidrojenaz: Asetoasetatı beta-hidroksibutirata dönüştürerek denge sağlar. Karaciğerde sentezlenen keton cisimleri dolaşıma salınarak enerji ihtiyacı olan dokulara taşınır. Ancak karaciğer, keton

cisimlerini enerji kaynağı olarak kullanamaz çünkü ketoliz için gerekli olan süksinil-CoA:3-ketoasit CoA transferaz (SCOT) enzimi karaciğer hücrelerinde bulunmaz (Robinson ve Williamson, 1980) (Şekil 2.1. Keton metabolizması.).

2.1.4 Ketoliz: keton cisimlerinin kullanımı

Ketoliz, dokuların keton cisimlerini enerji üretiminde kullanmasını sağlayan süreçtir. Bu süreç mitokondride gerçekleşir ve şu adımları içerir:

Beta-hidroksibutirat dehidrojenaz: Beta-hidroksibutiratı asetoasetata oksitler (Newman ve Verdin, 2014). SCOT enzimi: Asetoasetatı süksinil-CoA ile reaksiyona sokarak asetoasetil-CoA üretir. Tiyolaz enzimi: Asetoasetil-CoA'yı iki asetil-CoA molekülüne hidrolize eder ve asetil-CoA, sitrik asit döngüsüne girerek ATP üretir (Cotter vd., 2013) (Şekil 2.1. Keton metabolizması.).



Şekil 2.1. Keton metabolizması.

2.1.5 Keton metabolizmasının klinik önemi

Keton metabolizması, fizyolojik adaptasyon süreçleriyle yakından ilişkilidir. KD, epilepsi tedavisinde uzun süredir kullanılmakta olup, son yıllarda obezite ve diyabet yönetimi açısından da araştırılmaktadır (Laffel, 1999). Ancak keton cisimlerinin aşırı üretimi, diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi ciddi metabolik komplikasyonlara yol açabilir (Cahill ve Veech, 2003). DKA, tip 1 diyabet hastalarında insülin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan ve yüksek keton seviyeleri nedeniyle metabolik asidoza neden olan bir durumdur. Ayrıca, keton cisimlerinin nöroprotektif etkileri nedeniyle Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında da araştırmalara konu olduğu belirtilmektedir (Newman ve Verdin, 2014).

Keton metabolizması, vücudun enerji üretim mekanizmaları arasında önemli bir yer tutar. Ketogenez ve ketoliz süreçleri, karbonhidrat eksikliği durumlarında enerji ihtiyacını karşılamak için devreye girerken, aşırı keton üretimi ciddi metabolik hastalıklara yol açabilir. Günümüzde KD ve keton metabolizmasının sağlık üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu metabolik yolun terapötik potansiyelini ortaya koymaktadır. Ancak keton cisimlerinin düzenlenmesi ve klinik etkileri hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Puchalska ve Crawford, 2017).

2.2 Yüksek Yağlı Diyet

Yüksek yağlı diyet (YYD), enerjinin büyük bir kısmının yağlardan sağlandığı bir beslenme modelidir. Son yıllarda bu diyetin sağlık üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar, metabolik bozukluklar, obezite, inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkisini ortaya koymuştur. Özellikle sıçanlar üzerinde yapılan deneysel araştırmalar, YYD'nin nörolojik, kardiyovasküler ve endokrin sistem üzerindeki etkilerini değerlendirmede önemli bir model sağlamaktadır.

Günümüzde YYD, özellikle Batı tipi beslenme düzeninde yaygın olarak tüketilmektedir. Bu diyetler, günlük enerji alımının büyük bir kısmının yağlardan karşılandığı beslenme modelleridir (Hariri ve Thibault, 2010). Yüksek yağ tüketimi, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gibi kronik

hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Buettner vd., 2007). Bu nedenle, YYD'nin sağlık üzerindeki uzun vadeli etkilerinin belirlenmesi önemli bir araştırma konusudur.

2.2.1 Yüksek yağlı diyet ve sağlık üzerindeki etkileri

YYD'nin vücutta birçok biyokimyasal ve fizyolojik süreç üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Aşırı yağ tüketimi, insülin direncine yol açarak glikoz metabolizmasını bozar ve yağ birikimini artırarak metabolik hastalıklara neden olabilir (Hwang vd., 2010). Bununla birlikte, YYD'nin olumlu etkiler sunduğu durumlar da mevcuttur. Örneğin, KD gibi düşük karbonhidrat ve yüksek yağ içeriğine sahip diyetlerin nöroprotektif özellikler gösterebileceği öne sürülmektedir (Newman ve Verdin, 2014). Ancak, YYD'nin uzun vadeli tüketimi genellikle olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirilmektedir.

2.2.2 Yüksek yağlı diyet ve obezite

YYD, enerji yoğunluğu yüksek besinler içerdiğinden, aşırı kalori alımına ve kilo artışına neden olabilir. Çeşitli çalışmalar, YYD'nin hipotalamik enerji dengesi düzenleyicileri üzerinde olumsuz etkiler yaratarak aşırı gıda alımına yol açtığını göstermektedir (Clegg vd., 2010). Sıçanlar üzerinde yapılan deneylerde, uzun süreli YYD tüketiminin leptin ve ghrelin seviyelerini değiştirerek iştah düzenini bozduğu belirlenmiştir (Handjieva-Darlenska ve Boyadjieva 2009). Leptin seviyelerinin arttığı, ghrelin seviyelerinin ise düştüğü gösterilmiş ve bu durumun kilo alımına katkıda bulunduğu saptanmıştır (Miller, 2017).

YYD, sağlık üzerinde çok yönlü etkiler gösteren bir beslenme modelidir. Obezite, insülin direnci, inflamasyon ve oksidatif stres gibi birçok metabolik süreçle doğrudan ilişkilidir. Gelecekte yapılacak araştırmalar, YYD'nin insan sağlığı üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı inceleyerek, daha sağlıklı beslenme önerileri geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

2.3 Vegan Diyet

Vegan diyet, hayvansal ürünlerin tüketilmediği, tamamen bitki bazlı gıdalara dayalı bir beslenme modelidir. Son yıllarda popülerliği artan bu diyetin sağlık üzerine etkileri, bilim dünyasında geniş çapta araştırılmaktadır. Vegan beslenmenin

kardiyovasküler hastalıklar, obezite, inflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkileri dikkat çekicidir.

Beslenme, genel sağlık ve hastalıkların önlenmesinde kritik bir rol oynar. Bitki bazlı diyetlerin, özellikle vegan beslenmenin, kronik hastalıkların önlenmesi ve yönetimi açısından çeşitli faydalar sunduğu gösterilmiştir (Dinu vd., 2017). Vegan diyet, et, süt ürünleri, yumurta ve bal dâhil tüm hayvansal kaynaklı gıdaların tüketimini dışlayan bir beslenme modelidir. Son yıllarda çevresel sürdürülebilirlik, etik kaygılar ve sağlık üzerindeki potansiyel olumlu etkileri nedeniyle bu beslenme şekli giderek daha fazla tercih edilmektedir (Craig, 2009).

2.3.1 Vegan diyet ve sağlık üzerindeki etkileri

Vegan diyetin sağlık üzerindeki etkileri beslenme düzeninin içeriği ve bireysel farklılıklar doğrultusunda değişiklik gösterebilir. Çeşitli araştırmalar, vegan diyetin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını, bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkilediğini ve bazı kanser türlerine karşı koruyucu rol oynadığını göstermektedir (McEvoy vd., 2012). Ancak, dikkat edilmesi gereken bazı besin eksiklikleri de bulunmaktadır.

Vegan diyet, düşük doymuş yağ oranı ve yüksek lif içeriği sayesinde kalp-damar sağlığını destekler. Yapılan çalışmalar, vegan beslenen bireylerde LDL kolesterol seviyelerinin daha düşük olduğunu ve hipertansiyon riskinin azaldığını göstermektedir (Ornish vd., 1998). Bunun yanı sıra, antioksidan açısından zengin bitkisel besinler, damar sağlığını koruyarak ateroskleroz gelişimini önleyebilir.

Vegan diyet, dikkatli planlanmadığında bazı besin öğelerinin yetersiz alınmasına neden olabilir. Özellikle B12 vitamini, demir, çinko, omega-3 yağ asitleri ve kalsiyum eksiklikleri yaygın görülebilir. Bu nedenle, vegan bireylerin dengeli ve besleyici bir diyet oluşturabilmesi için bu eksikliklerin bilinçli bir şekilde giderilmesi gerekmektedir (Melina vd., 2016).

2.3.2 Vegan diyet ve obezite

Obezite, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olup, beslenme alışkanlıkları ile yakından ilişkilidir. Vegan diyetin obezite yönetimi üzerindeki etkisi çeşitli

Çalışmalarda incelenmiştir. Bitki bazlı beslenmenin düşük enerji yoğunluğu ve yüksek lif içeriğı sayesinde kilo kontrolünü desteklediğı bulunmuştur. Ayrıca, vegan beslenmenin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki olumlu etkileri, metabolik hastalıkların önlenmesine katkı sağlayabilir (Turner-McGrievy vd., 2017).

2.4 Sirtuin 1 (SIRT1)

Sirtuin 1 (SIRT1), hücre fizyolojisinde önemli roller üstlenen NAD⁺-bağımlı bir deasetilaz enzimidir. Sirtuin ailesinin memelilerdeki yedi üyesinden (SIRT1–7) biri olan SIRT1, özellikle gen ekspresyonunun düzenlenmesi, enerji homeostazı, oksidatif stres yanıtı, inflamasyonun kontrolü ve yaşlanma süreçlerinde merkezi bir düzenleyici olarak tanımlanmıştır (Haigis ve Sinclair, 2010).

SIRT1'in biyolojik aktiviteleri büyük ölçüde enerji durumu ile ilişkilidir çünkü enzimatik aktivitesi NAD⁺ düzeylerine bağlıdır. Bu nedenle, kalori kısıtlaması gibi NAD⁺ düzeyini artıran metabolik durumlar, SIRT1 aktivitesini de artırarak yaşlanmayı geciktirici ve metabolizmayı düzenleyici etkiler oluşturabilir (Guarente, 2011).

Transkripsiyon faktörleri ve kofaktörler üzerinde deasetilasyon yapabilen SIRT1, özellikle p53, FOXO, NF-κB, PGC-1α ve LXR gibi birçok önemli hedef üzerinden etki gösterir. Örneğın, p53 proteininin deasetilasyonu hücre ölümünü baskımlarken, FOXO ailesinin deasetilasyonu hücreyi oksidatif strese karşı daha dirençli hale getirir (Brunet vd., 2004). Bu etkiler, hücrede yaşlanmaya ve stres yanıtına karşı adaptasyon geliştirilmesini sağlar.

SIRT1'in metabolik hastalıklarda da önemli rolleri vardır. Özellikle obezite, tip 2 diyabet, insülin direnci gibi durumlarda SIRT1 aktivitesinin azaldığı ve bunun metabolik bozukluklara katkı sağladığı gösterilmiştir (Pfluger vd., 2008). Bu doğrultuda, SIRT1'i aktive eden doğal veya sentetik moleküller (örneğin resveratrol) farmakolojik araştırmaların odak noktası olmuştur. Resveratrol gibi polifenoller, SIRT1 aktivitesini artırarak mitokondriyal biyogenezi ve enerji tüketimini teşvik edebilir (Baur vd., 2006).

Sonuç olarak, SIRT1 hem yaşlanma hem de metabolik düzenlemeler açısından çok boyutlu bir düzenleyici protein olarak dikkat çekmektedir. Enerji durumu ile

bağlantılı olması, onu çevresel faktörlere (beslenme, stres, egzersiz vb.) duyarlı kılmakta ve bu nedenle yaşlanma ve kronik hastalıklarla mücadelede potansiyel bir hedef haline getirmektedir.

2.5 Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B)

Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B), hücrelerde bağışıklık yanıtı, inflamasyon, hücre proliferasyonu, apoptoz ve stres yanıtları gibi çok çeşitli biyolojik süreçlerde görev alan, oldukça korunmuş bir transkripsiyon faktörü ailesidir. İlk olarak 1986 yılında B hücrelerinde immunoglobulin kappa hafif zincir gen bölgesini bağlayan bir protein olarak tanımlanan NF- κ B, o zamandan bu yana immünoloji ve hücre biyolojisinin merkezinde yer almıştır (Sen ve Baltimore, 1986).

NF- κ B ailesi, beş temel protein alt biriminden oluşur: RelA (p65), RelB, c-Rel, p50 (NF- κ B1) ve p52 (NF- κ B2). Bu proteinler homodimer ya da heterodimer oluşturabilir ve genellikle en yaygın kompleks olan p65/p50 heterodimeri şeklinde bulunurlar. NF- κ B dimerleri, inhibitör proteini I κ B tarafından sitoplazmada inaktif halde tutulur. Hücre dışı sinyaller (örneğin sitokinler, patojen kaynaklı moleküller, reaktif oksijen türleri) NF- κ B yolaklarını aktive ettiğinde, I κ B proteinleri IKK kompleksi tarafından fosforile edilir ve proteozomal degradasyona uğrattılır. Bu durum, NF- κ B'nin nükleusa translokasyonuna ve hedef genlerin transkripsiyonunun başlamasına izin verir (Hayden ve Ghosh, 2012).

NF- κ B, başta IL-1 β , TNF- α , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler olmak üzere birçok inflamatuvar genin ekspresyonunu düzenler. Bu özelliği sayesinde, enfeksiyonlara karşı hızlı bağışıklık yanıtının oluşmasında merkezi rol oynar. Bununla birlikte, NF- κ B'nin sürekli ya da anormal aktivasyonu, kronik inflamatuvar hastalıklar (örneğin romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı) ve kanser gibi patolojilerin gelişiminde de etkili olmaktadır (Liu vd., 2017).

NF- κ B'nin rolü yalnızca inflamasyonla sınırlı değildir. Hücresel stres yanıtlarında da görev alarak hücreyi oksidatif stresten koruyabilir. Ancak bu süreç çift yönlüdür; çünkü oksidatif stres, aynı zamanda NF- κ B'yi aktive edebilir. Bu geri besleme döngüsü, yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklar gibi durumların patogeneğinde önemli bir yer tutmaktadır (Zhao vd., 2020).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, NF-κB aktivitesinin metabolik süreçlerle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle obeziteye bağlı kronik inflamasyonun ve insülin direncinin altında NF-κB'nin aktif rol oynadığı belirtilmektedir. Adipoz dokuda TNF-α gibi sitokinlerin üretimi, NF-κB yolları aracılığıyla düzenlenmekte; bu durum sistemik metabolik bozuklukları tetiklemektedir (Baker vd., 2011).

NF-κB aynı zamanda apoptozun düzenlenmesinde de ikili bir rol oynar. Bazı koşullarda anti-apoptotik genleri (örneğin Bcl-2, cIAP) aktive ederek hücreyi yaşatırken, diğer koşullarda pro-apoptotik sinyallerin artmasına katkı sağlayabilir. Bu esneklik, NF-κB'nin hücresel bağlama bağlı olarak farklı sonuçlar doğurabilmesini mümkün kılar (Liu vd., 2017).

Moleküler biyoloji ve farmakoloji alanlarında NF-κB, terapötik hedef olarak yoğun biçimde araştırılmaktadır. Özellikle anti-inflamatuvar ilaçların geliştirilmesinde, NF-κB sinyal yolunun inhibisyonu potansiyel bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu yolun yaygın fizyolojik etkileri göz önüne alındığında, hedeflenmesi yüksek özgüllük ve denge gerektiren bir yaklaşımdır.

2.6 Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozularak hücresel hasara yol açtığı biyokimyasal bir durumdur. Normal fizyolojik koşullarda ROS, hücre içi sinyal iletiminde, bağışıklık yanıtında ve hücre proliferasyonunda önemli roller üstlenir. Ancak bu moleküllerin aşırı üretimi veya yetersiz temizlenmesi durumunda, hücresel yapılar —özellikle lipidler, proteinler ve DNA— oksidatif hasara uğrayarak işlevlerini yitirir (Sies vd., 2017).

Reaktif oksijen türleri, başta mitokondri olmak üzere çeşitli hücresel süreçler tarafından üretilir. Mitokondriyal solunum zinciri sırasında elektronların oksijenle reaksiyona girerek süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$) oluşturması, bu sürecin temel kaynaklarındanr. Süperoksit, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürölürken, bu molekül de katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerle zararsız suya dönüştürölür. Ancak

antioksidan kapasite bu reaktif türlerin oluşum hızına yetişemezse, oksidatif stres ortaya çıkar (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

Oksidatif stresin en belirgin etkilerinden biri, membran lipidlerinin peroksidasyonudur. Bu süreç, hücre zarlarının bütünlüğünü bozarak hücre ölümüne neden olabilir. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi ürünler, biyobelirteç olarak yaygın şekilde kullanılmakta ve oksidatif hasarın derecesini yansıtmaktadır (Ayala vd., 2014).

Oksidatif stresin sadece hücresel hasara yol açmakla kalmayıp aynı zamanda birçok kronik hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda, endotelyal disfonksiyon ve aterosklerotik plak oluşumu ROS aracılığıyla hızlanır. Nörodejeneratif hastalıklarda (örneğin Alzheimer ve Parkinson), oksidatif stres nöron kaybını tetikleyen temel etmenlerden biridir. Benzer şekilde, diyabet, kanser, kronik inflamatuvar hastalıklar ve yaşlanma ile ilişkili birçok fizyopatolojik süreçte oksidatif stresin katkısı ortaya konmuştur (Pham-Huy vd., 2008; Liguori vd., 2018).

Modern araştırmalar, oksidatif stresin yalnızca zararlı bir olay değil, aynı zamanda sinyal iletiminde görev alan fizyolojik bir unsur olduğunu da ortaya koymuştur. Düşük düzeylerdeki ROS, hücre içi adaptif yanıtları tetikleyerek “hormetik” etkiler gösterebilir. Bu durum, özellikle egzersiz, kalori kısıtlaması gibi hafif stres etmenlerinin sağlığa faydalı etkilerini açıklayan bir modeldir (Ristow ve Schmeisser, 2014).

Oksidatif stresle başa çıkmak için hücreler hem enzimatik (SOD, KAT, GPx) hem de enzimatik olmayan (glutasyon, C ve E vitaminleri, flavonoidler) antioksidanlara sahiptir. Bu sistemlerin bütünlüğü, hücre sağlığının korunmasında kritik öneme sahiptir. Ayrıca, dışarıdan alınan antioksidanların (fitokimyasallar, polifenoller vb.) bu denge üzerindeki etkileri halen yoğun biçimde araştırılmaktadır.

Sonuç olarak, oksidatif stres hücre fizyolojisinde ikili bir role sahiptir: bir yandan normal hücresel fonksiyonların bir parçasıyken, diğer yandan denge bozulduğunda birçok hastalığın temelini oluşturur. Bu nedenle, oksidatif stresin moleküler

mekanizmalarının anlaşılması, hastalıkların önlenmesi ve tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır.

2.6.1 Malondialdehit (MDA)

MDA, doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşan üç karbonlu, reaktif bir aldehit olup, hücredeki oksidatif stresin hem nedenlerinden hem de sonuçlarından biri olarak kabul edilmektedir. Oksijen radikallerinin hücre zarlarındaki çoklu doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girmesiyle ortaya çıkan lipid peroksidasyonu sürecinin son ürünlerinden biri olan MDA, biyolojik sistemlerde oldukça reaktif ve toksik özelliklere sahiptir (Ayala vd., 2014).

MDA'nın oluşumu, serbest radikallerin başta araşidonik asit ve linoleik asit gibi çoklu doymamış yağ asitleri üzerindeki saldırısıyla başlar. Bu peroksidatif zincir reaksiyonları sonucunda, hücre zarının yapısal bütünlüğü bozulur ve reaktif aldehitler açığa çıkar. MDA, bu aldehitler arasında en yaygın olarak incelenen ve ölçülen bileşiklerden biridir. Bunun nedeni hem kolay ölçülebilir olması hem de oksidatif hasarın şiddetini temsil etme kapasitesidir (Del Rio vd., 2005).

Fizyolojik koşullarda hücre zarları, yüksek düzeyde çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) içerir. Reaktif oksijen türleri (ROS), bu yağ asitleri ile reaksiyona girerek peroksil radikallerinin oluşmasına ve zincirleme reaksiyonlar sonucu lipid peroksidasyonuna neden olur. MDA, bu sürecin sonunda oluşan stabil ama reaktif moleküllerden biridir. Yapısal olarak dialdehit yapısında olan MDA, karbonil gruplarının yüksek reaktivitesi nedeniyle proteinlerin, DNA'nın ve hücre zarı komponentlerinin fonksiyonlarını bozabilecek kovalent modifikasyonlara yol açabilir (Esterbauer vd., 1991).

Özellikle MDA'nın nükleik asitlerle etkileşimi, mutajenik ve karsinojenik potansiyelini gündeme getirmiştir. MDA, DNA bazlarıyla reaksiyona girerek mutasyonlara yol açabilecek adüktler (örneğin M₁G: malondialdehit-deoksiguanozin) oluşturabilir. Bu etki, özellikle kronik inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili kanser türlerinde önemlidir (Niedernhofer vd., 2003).

Klinik ve deneysel çalışmalarda MDA düzeyleri, sıklıkla oksidatif stresin bir biyobelirteci olarak kullanılmaktadır. Kan, plazma, idrar, doku homojenatları ve

hatta tükürük gibi biyolojik örneklerde MDA düzeylerinin tayini, birçok hastalıkta hücrel hasarın derecesini yansıtmada kullanılır. Bu bağlamda, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, nörodejeneratif bozukluklar, otoimmün hastalıklar ve yaşlanma süreçlerinde MDA'nın belirgin düzeyde arttığı gösterilmiştir (Delanghe vd., 2020).

MDA tayininde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri, tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) testi olup, MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu renkli kompleksin spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanır. Ancak bu yöntemin özgüllüğü sınırlı olup, günümüzde daha hassas yöntemler olan HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) ve LC-MS/MS (sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi) gibi teknikler tercih edilmektedir (Grotto vd., 2009).

MDA'nın oksidatif stresle ilişkili birçok patolojik durumda artması, onu yalnızca bir biyobelirteç değil, aynı zamanda potansiyel bir hedef molekül haline getirmiştir. Antioksidan tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde MDA düzeylerindeki değişim, sıklıkla izleme parametresi olarak kullanılmaktadır. Örneğin, E vitamini, C vitamini, koenzim Q10 ve flavonoidlerin MDA düzeylerini düşürücü etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (Poljsak vd., 2013).

Sonuç olarak, MDA hücredeki oksidatif stresin önemli bir göstergesi olup, hem teşhis hem de tedavi süreçlerinde değerlendirilmesi gereken biyolojik öneme sahip bir moleküldür. Lipid peroksidasyonunun hem bir ürünü hem de bir aracısı olarak, hücrel hasarın moleküler izlerini taşıyan bir belirteç olmanın ötesinde, hücre biyolojisinin kritik bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

2.6.2 Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (SOD), aerobik organizmalarda oksijen metabolizmasının doğal bir yan ürünü olan süperoksit anyonunu ($O_2^{\bullet-}$) detoksifiye eden temel antioksidan enzimlerden biridir. Bu enzim, süperoksit radikallerini iki molekül hidrojen peroksit (H_2O_2) ve bir molekül oksijene (O_2) dönüştürerek serbest radikallerin neden olduğu hücrel zararı önler. Bu tepkime şu şekilde özetlenebilir: $2O_2^{\bullet-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ (Fukai ve Ushio-Fukai, 2020). Süperoksit radikali, özellikle mitokondride elektron taşıma zincirinde kaçak elektronların moleküler oksijenle reaksiyonu sonucu oluşur.

SOD, metal iyonlarına bağı bir metaloenzimdir ve farklı izoformlarında farklı metal kofaktörleri kullanılır. Örneğin, SOD1 bakır ve çinko iyonlarını içerirken (Cu/Zn-SOD), SOD2 manganez (Mn-SOD) içerir; SOD3 ise yapısal olarak SOD1'e benzese de ekstrasellüler bölgede görev yapar ve genellikle heparan sülfat gibi matriks bileşenlerine bağlanır (Zelko vd., 2002). Metal iyonları, enzimatik aktivitenin gerçekleşmesi için gereklidir; örneğin Cu^{+} iyonu süperoksiti oksitlerken, Zn^{2+} enzimin yapısal bütünlüğünü korur.

SOD izoformları, hücre içi lokalizasyonlarına göre sınıflandırılır. SOD1, sitozolde ve çekirdekte; SOD2, mitokondrinin matriksinde; SOD3 ise plazma ve doku dışı alanlarda bulunur. Her izoformun görev yaptığı ortam farklı olduğundan, bunların eksikliği ya da fonksiyon bozukluğu organizmada farklı fizyopatolojik etkiler oluşturabilir. Örneğin SOD2 eksikliği mitokondriyal ROS birikimine, enerji metabolizmasında bozulmaya ve apoptoza neden olabilir (Younus, 2018).

Hidrojen peroksit, SOD aktivitesinin bir ürünü olmakla birlikte kendi başına da toksik olabilen bir moleküldür. Bu nedenle, SOD'un ardından glutatyon peroksidaz (GPx) ve KAT gibi enzimler devreye girerek H_2O_2 'yi suya ve oksijene dönüştürür. Bu reaksiyon zinciri, hücredeki antioksidan savunma sisteminin temelini oluşturur ve organizmanın oksidatif stresle baş etmesinde koordineli bir mekanizma sağlar (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

SOD enzimleri genellikle sitrik asit döngüsü, oksidatif fosforilasyon, immün yanıt ve yaşlanma gibi birçok temel biyolojik süreçle ilişkilidir. Ayrıca, serbest radikal aracılı doku hasarının önlenmesinde önemli rol oynar. Bununla birlikte, bazı durumlarda aşırı SOD aktivitesi, H_2O_2 birikimine ve dolaylı olarak hidroksil radikali ($\bullet OH$) oluşumuna yol açabilir; bu nedenle enzimatik denge oldukça kritiktir (Sohal vd., 2012). Bu denge, redoks homeostazı olarak adlandırılan ince bir biyokimyasal kontrol sistemine bağlıdır.

SOD'un biyokimyasal analizi çeşitli yöntemlerle yapılabilir. Aktivite tayinleri genellikle nitroblue tetrazolium (NBT) indirgenmesi gibi kolorimetrik yöntemlere dayanır. Bu testlerde SOD'un varlığında süperoksit radikalleri indirgenemediği için absorbans azalır; bu da dolaylı olarak enzim aktivitesini ölçmeye yarar. Ayrıca,

Western blot veya ELISA gibi yöntemlerle de izoformların ekspresyon düzeyleri saptanabilir (Weydert vd., 2010; Hadwan vd.,).

2.6.3 Katalaz (KAT)

Katalaz (KAT), reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşturduğu hücresel zararı önlemek için görev yapan enzimatik antioksidan savunma sisteminin temel bileşenlerinden biridir. Bu enzim, hidrojen peroksit (H_2O_2) molekülünü, su (H_2O) ve moleküler oksijene (O_2) dönüştürerek hücreyi oksidatif stresten korur. Bu reaksiyon, $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ şeklinde özetlenir. KAT'ın bu özelliği sayesinde, serbest radikal oluşumunun önemli bir basamağı olan hidroksil radikali ($\bullet OH$) üretiminin önüne geçilmiş olur (Chelikani vd., 2004).

Biyokimyasal olarak KAT, dört alt birimli bir hemoproteindir ve her alt birimi bir hem grubuna sahiptir. Bu hem grubu, demir (Fe^{3+}) içerir ve substrat olan H_2O_2 'nin parçalanmasını katalize eder. Enzim, özellikle yüksek konsantrasyonlarda H_2O_2 'yi çok hızlı bir şekilde parçalamasıyla dikkat çeker; saniyede yaklaşık 40 milyon molekül hidrojen peroksit dönüştürebilir. Bu yüksek verimlilik, KAT'ı vücuttaki en etkili antioksidan enzimlerden biri haline getirir (Zamocky vd., 2023).

KAT, özellikle peroksizom adı verilen organellerde lokalizedir ve burada yağ asitlerinin β -oksidasyonu sırasında oluşan H_2O_2 'yi detoksifiye eder. Ayrıca karaciğer, böbrek, eritrositler ve akciğer gibi oksidatif metabolizmanın yoğun olduğu dokularda yüksek miktarda bulunur. Mitokondri ve sitozolde de daha az yoğunlukta KAT aktivitesi gözlemlenmiştir. Bu dağılım, hücrede ROS üretiminin yoğun olduğu alanlarda KAT'ın koruyucu rol oynadığını gösterir (Kirkman ve Gaetani, 1984).

KAT'ın yetersizliği ya da inhibisyonu, hücre içinde H_2O_2 birikimine yol açarak oksidatif strese ve hücresel hasara neden olabilir. Bu durum, başta nörodejeneratif hastalıklar olmak üzere diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok patolojik sürecin gelişmesinde rol oynamaktadır. Örneğin, Alzheimer hastalığında azalmış KAT aktivitesinin, amiloid β peptit birikimiyle ilişkili oksidatif stresin artmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Ansari vd., 2010).

KAT'ın genetik ekspresyonu, hücrenin redoks durumuna ve çevresel stres faktörlerine duyarlıdır. Nrf2 gibi transkripsiyon faktörleri, oksidatif stresin

artmasıyla birlikte KAT ekspresyonunu artırır. Buna karşılık, inflamasyon ve bazı toksik ajanlar, KAT gen ekspresyonunu baskılayabilir. Ayrıca, KAT'ın aktivitesi post-translasyonel modifikasyonlarla da düzenlenebilir; örneğin fosforilasyon veya nitrozilasyon, enzim aktivitesini artırabilir ya da azaltabilir (Ngo vd., 2022).

KAT'ın biyokimyasal analizinde spektrofotometrik yöntemler yaygın olarak kullanılır. Bu testlerde genellikle H_2O_2 'nin parçalanması sırasında 240 nm dalga boyunda absorbans azalması ölçülür. Ayrıca enzimatik aktivitenin değerlendirilmesinde ELISA, Western blot ve immünohistokimya gibi moleküler yöntemler de kullanılmaktadır. Bu testler, KAT düzeylerinin hastalık tanısı ve tedavi takibindeki önemini ortaya koymaktadır (Hadwan vd., 2024).

2.6.4 Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit (NO), memelilerde gaz formunda üretilen ve hücrelerel sinyalleme görevinde bulunan küçük, lipofilik bir moleküldür. 1980'li yıllarda “endotelial kaynaklı gevşetici faktör” (EDRF) olarak tanımlandıktan sonra, NO'nun vücutta vazodilatasyon, sinaptik iletim, immün yanıt ve oksidatif stres gibi birçok biyolojik süreci düzenlediği ortaya konmuştur (Ignarro, 1999). Bu molekül, diğer klasik nörotransmitter veya hormonlardan farklı olarak, hedef hücre tarafından kolayca difüze olur ve doğrudan etkisini gösterir.

NO biyosentezi, L-arginin'in nitrik oksit sentaz (NOS) enzim ailesi tarafından L-sitrulin ve NO'ya dönüşmesiyle gerçekleşir. Bu enzim ailesi üç izoformdan oluşur: nöronal NOS (nNOS), endotelial NOS (eNOS) ve indüklenebilir NOS (iNOS). eNOS ve nNOS kalsiyum-kalmodulin bağımlıyken, iNOS genellikle inflamatuvar uyaranlarla aktive edilir ve yüksek miktarda NO üretir. Her üç izoform da redoks dengesine duyarlıdır ve hücrelerel oksijen varlığında aktivite gösterir (Förstermann ve Sessa, 2012).

NO'nun fizyolojik işlevlerinden en bilineni damar düz kaslarında gevşeme oluşturarak kan damarlarını genişletmesidir. NO, guanilat siklazı aktive ederek hücre içi cGMP düzeyini artırır ve bu da vazodilatasyona neden olur. Bu özellik sayesinde NO, hipertansiyon, ateroskleroz ve erektil disfonksiyon gibi kardiyovasküler

hastalıkların tedavisinde önemli bir hedeftir. Ayrıca NO, trombosit agregasyonunu inhibe eder, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkiler gösterir (Münzel vd., 2023).

NO'nun nörolojik sistemdeki rolü, hafıza ve öğrenme süreçlerinde önemlidir. Nöronal sinapslarda nNOS tarafından üretilen NO, retrograd sinyalleme mekanizmasıyla presinaptik nöronları etkileyerek uzun süreli potansiyasyon (LTP) gibi süreçlerde görev alır. NO ayrıca nöron-glia etkileşiminde ve merkezi sinir sistemindeki nöroinflamasyonun düzenlenmesinde de yer alır. Ancak aşırı NO üretimi, özellikle iNOS kaynaklı olanlar, nöronal toksisiteye yol açarak Alzheimer, Parkinson ve multipl skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Calabrese vd., 2007).

NO'nun çift yönlü etkisi, onun hem fizyolojik hem de patofizyolojik süreçlerde kilit oyuncu olmasından kaynaklanır. Fizyolojik konsantrasyonlarda NO koruyucu iken, yüksek konsantrasyonlarda süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit (ONOO^-) oluşturur. Peroksinitrit, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve protein nitratlanması gibi zararlı etkilere neden olabilir. Bu nedenle NO ve süperoksit arasındaki denge, hücrel redoks homeostazı açısından kritik öneme sahiptir (Pacher vd., 2007).

Laboratuvar ortamında NO düzeyleri doğrudan ölçülemez; bunun yerine stabil son ürünleri olan nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) konsantrasyonları değerlendirilmektedir. Griess reaksiyonu gibi kolorimetrik yöntemler veya elektroanalitik tekniklerle NO üretimi dolaylı olarak tespit edilebilir. Ayrıca, immün boyama yöntemleri ve NOS izoformlarının ekspresyon düzeyleri de NO biyosentezi hakkında bilgi sağlar (Goshi vd., 2019).

2.6.5 Toplam antioksidan kapasite (TAS)

Toplam antioksidan kapasite (TAS), biyolojik bir sistemdeki tüm antioksidanların — enzimatik ve enzimatik olmayan— birleşik etkisini ölçen kapsamlı bir biyokimyasal parametredir. Bu kavram, organizmalarda sürekli olarak üretilen reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı savunma sistemlerinin genel etkinliğini değerlendirmek için geliştirilmiştir. TAS, bireysel antioksidan moleküllerin ölçümüne kıyasla daha bütüncül bir yaklaşım sunar, çünkü çeşitli antioksidan bileşiklerin sinerjik etkileşimlerini de dikkate alır (Prior vd., 2005).

Antioksidan sistemler başlıca iki gruba ayrılır: enzimatik antioksidanlar (örneğin SOD, KAT, glutatyon peroksidaz) ve enzimatik olmayan küçük moleküllü antioksidanlar (örneğin askorbik asit, tokoferol, glutatyon, ürik asit, flavonoidler). TAS ölçümü, bu bileşenlerin her birinin ayrı ayrı analizinden ziyade, toplamda ne kadar serbest radikal etkisiz hale getirilebildiğine odaklanır. Bu nedenle TAS, oksidatif stres düzeylerini değerlendirmede ve antioksidan takviyelerinin etkinliğini gözlemlemede sıklıkla kullanılan bir parametre haline gelmiştir (Zitvogel vd., 2017).

TAS düzeyleri çeşitli biyolojik örneklerde —kan serumu, plazma, doku homogenatları, idrar— analiz edilebilmektedir. Bu analizlerde genellikle renk değişimi esasına dayalı spektrofotometrik yöntemler kullanılır. En yaygın kullanılan yöntemlerden biri ABTS (2,2'-azinobis-3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) radikal katyonunun indirgenmesini ölçen Trolox ekivalan antioksidan kapasite (TEAC) yöntemidir. Bu yöntemde örnek içindeki antioksidanlar, sentetik bir radikali (örneğin ABTS^{•+}) nötralize eder ve bu da absorbans değişimiyle kantitatif olarak ölçülür (Re vd., 1999).

TAS düzeyleri; yaş, beslenme durumu, egzersiz, çevresel toksinlere maruz kalma, sigara kullanımı, inflamasyon ve çeşitli hastalık durumlarından etkilenebilir. Örneğin, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar ve kanser gibi kronik hastalıklarda TAS seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Bu düşüş, artmış oksidatif yük karşısında antioksidan savunmanın yetersiz kalmasından kaynaklanır. Buna karşılık, düzenli egzersiz ve antioksidan açısından zengin diyetlerin TAS düzeylerini yükseltebileceği gösterilmiştir (Gomez-Cabrera vd., 2008).

TAS'ın klinik ve deneysel alandaki önemi, sadece bireysel antioksidan düzeylerinin ölçülmesinin bazı sınırlamalarıyla daha iyi anlaşılmaktadır. Örneğin, E vitamini veya C vitamini seviyelerinin normal olması, genel antioksidan kapasitenin yeterli olduğu anlamına gelmeyebilir. Bunun nedeni, bu moleküllerin ROS'a karşı etkisinin ortamda mevcut diğer bileşiklere ve redoks potansiyele bağlı olarak değişmesidir. TAS bu açıdan, redoks homeostazının daha güvenilir bir göstergesi olarak değerlendirilir (Poljsak vd., 2013).

TAS analizlerinin klinik kullanımı giderek artmaktadır. Özellikle metabolik hastalıkların tanı ve prognozunda, yaşlanma süreçlerinin değerlendirilmesinde ve

antioksidan destek tedavilerinin etkinliğinin izlenmesinde yararlı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, TAS ölçümleri standartlaştırılmış protokollerle gerçekleştirilmelidir; çünkü farklı laboratuvar teknikleri farklı sonuçlar doğurabilir ve bu da verilerin karşılaştırılabilirliğini azaltabilir (Huang vd., 2005).

2.7 Leptin hormonu

Leptin, başlıca beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan ve enerji dengesi, iştah kontrolü ile metabolik süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir peptid hormondur. 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından ob/ob fare modeli üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda keşfedilen leptin, “ob gene” tarafından kodlanır ve temel olarak hipotalamusu hedef alarak enerji alımı ile harcaması arasında homeostatik bir denge kurar (Zhang vd., 1994).

Leptin’in fizyolojik işlevi, vücut yağ kitlesi ile ilişkili olarak plazma seviyelerinde artış ya da azalış göstermesidir. Yağ dokusu miktarı arttıkça leptin salınımı da artar ve hipotalamik merkezler üzerinde anoreksijenik (iştah baskılayıcı) etki göstererek gıda alımını azaltır. Buna karşın, düşük leptin seviyeleri vücudu enerji yetersizliği konusunda uyarır ve iştahı artırıcı sinyallerin aktifleşmesine neden olur. Bu mekanizma, hayatta kalma açısından kritik olan enerji rezervlerinin korunmasında önemli bir yer tutar (Ahima ve Flier, 2000).

Leptin, özellikle hipotalamustaki arcuate nucleus (ARC) bölgesindeki nöronlar üzerinde etkili olur. Bu bölgede bulunan pro-opiomelanokortin (POMC) ve kokain-amfetamin-regüle edici transkript (CART) nöronları leptin tarafından uyarılırken, nöropeptid Y (NPY) ve agouti-related protein (AgRP) nöronları ise inhibe edilir. Bu çift yönlü sinyalizasyon yoluyla leptin, hem iştahı baskılar hem de enerji harcamasını artırır (Morton vd., 2006).

Leptin’in yalnızca enerji dengesi üzerindeki etkileriyle sınırlı kalmadığı; bağışıklık sistemi, üreme fonksiyonları, hematopoez, kemik metabolizması ve nöroendokrin yanıtlar üzerinde de düzenleyici rolleri olduğu gösterilmiştir. Obez bireylerde, leptin düzeylerinin yüksek olmasına rağmen iştahın baskılanamaması ve enerji harcamasının artmaması, “leptin direnci” olarak adlandırılan durumu gündeme getirir. Leptin direnci, özellikle diyetle alınan yüksek yağlı beslenme ve kronik

inflamasyon gibi faktörlerle ilişkili olabilir. Bu durum, obezitenin sürdürülebilirliğini artırırken leptin temelli tedavi yaklaşımlarının etkinliğini de kısıtlamaktadır (Myers vd., 2008).

Sonuç olarak, leptin hormonu, enerji homeostazının merkezi bir düzenleyicisi olup yalnızca metabolik değil, aynı zamanda çok sayıda fizyolojik sistem üzerinde etkilidir. Leptin sinyalinin moleküler düzeyde anlaşılması, obezite ve metabolik hastalıkların tedavisinde potansiyel hedeflerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

2.8 Ghrelin hormonu

Ghrelin, öncelikle mide fundus bölgesindeki X/A-lar hücreleri tarafından salgılanan ve iştahı uyarıcı etkisiyle bilinen bir peptid hormondur. 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından keşfedilen bu hormon, "büyüme hormonu salgılatıcı peptid reseptörü" (GHS-R) ile etkileşime girerek büyüme hormonu salınımını artırmasının yanı sıra enerji dengesi, gastrointestinal motilite, glukoz metabolizması ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde de çok yönlü etkiler gösterir (Kojima vd., 1999).

Ghrelin'in temel fizyolojik rolü, enerji alımını teşvik ederek vücut ağırlığını korumaya yöneliktir. Plazma ghrelin düzeyleri, yemek öncesinde artar ve besin alımı sonrasında hızla azalır; bu durum, hormonun öğün öncesi açlık sinyali olarak işlev gördüğünü göstermektedir. Hipotalamustaki arcuate nucleus (ARC) üzerinde etkili olan ghrelin, özellikle nöropeptid Y (NPY) ve agouti-related protein (AgRP) salgılayan nöronları uyarak oreksijenik (iştah artırıcı) bir yanıt oluşturur (Cowley vd., 2003).

Ghrelin'in merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin yanı sıra periferik dokularda da birçok görevi olduğu gösterilmiştir. Kardiyoprotektif etkileri, antiinflamatuvar özellikleri ve gastrointestinal sistemde motiliteyi artırıcı işlevleri bulunmaktadır. Ayrıca, insülin salınımı ve glukoz homeostazı üzerinde doğrudan etkileri mevcuttur. Tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların patofizyolojisinde ghrelin düzeylerinin ve duyarlılığının değişmesi, bu hormonun potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir (Delhanty vd., 2012).

Ghrelin'in biyolojik olarak aktif formu, "n-oktanoyl ghrelin" olarak adlandırılır ve bu modifikasyon, ghrelin O-acyltransferase (GOAT) enzimi aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu açılasyon işlemi, ghrelin'in GHS-R1a reseptörüne bağlanarak fizyolojik etkilerini gösterebilmesi için gereklidir. Açılasyon olmadan ghrelin, reseptöre bağlanamaz ve biyolojik etkileri sınırlı kalır (Yang vd., 2008).

İştahın fizyolojik düzenlenmesinde leptin ile birlikte çalışan ghrelin, leptinin tersine, enerji eksikliğini beyne bildiren bir hormondur. Leptin tokluk sinyali verirken ghrelin açlık sinyali üretir. Bu iki hormon arasındaki denge, enerji homeostazı açısından kritik öneme sahiptir. Ancak obez bireylerde ghrelin düzeylerinin genellikle düşük olması, bu hormonun sadece plazma seviyeleriyle değil, reseptör düzeyinde ya da sinyal iletim yollarındaki değişikliklerle de düzenlendiğini düşündürmektedir (Tschöp vd., 2000).

Sonuç olarak, ghrelin hormonu, enerji alımının artırılmasında ve vücut ağırlığının korunmasında önemli bir rol oynayan, çok yönlü bir metabolik düzenleyicidir. Ghrelin'in moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, iştah kontrolü ve metabolik hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

2.9 Kortizol hormonu

Kortizol, adrenal bezlerin korteks kısmında bulunan zona fasciculata tabakasında sentezlenen, vücudun fizyolojik stres yanıtında ve metabolik düzenlemelerinde merkezi rol oynayan bir glukokortikoid hormondur. Steroid yapılı olan bu hormon, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı tarafından düzenlenir. Stres ya da sirkadiyen ritim gibi uyaranlar sonucunda hipotalamustan salgılanan kortikotropin salıcı hormon (CRH), anterior hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınımını tetikler. ACTH'nin adrenal kortekse ulaşmasıyla kortizol sentezi uyarılır (Tsigos ve Chrousos, 2002).

Kortizolün fizyolojik etkileri çok yönlüdür. Öncelikli görevlerinden biri glukoz homeostazını sağlamaktır. Karaciğerde glukoneogenez yoluyla glukoz sentezini artırır, kas ve yağ dokusunda glukoz alımını azaltarak kan şekerini yükseltir. Bu etkileri sayesinde, özellikle açlık, enfeksiyon veya travma gibi stres durumlarında

enerji kaynaklarının yeniden düzenlenmesini sağlar. Aynı zamanda lipolizi ve proteolizi teşvik ederek substrat mobilizasyonuna katkıda bulunur (Charmandari vd., 2005).

İmmün sistem üzerinde baskılayıcı etkileri olan kortizol, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder ve antiinflamatuvar gen ekspresyonunu artırır. Bu özellik, kortizolün doğal bağışıklık yanıtını sınırlayıcı bir ajan olarak görev yapmasını sağlar. Klinik pratikte glukokortikoidlerin antiinflamatuvar ve immünsüpresif özelliklerinden faydalanılarak birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta tedavi aracı olarak kullanılması da buradan kaynaklanmaktadır (Cain ve Cidlowski, 2017).

Kortizol aynı zamanda kardiyovasküler sistem, merkezi sinir sistemi, böbrek fonksiyonları ve kemik metabolizması üzerinde de etkilidir. Kan basıncını artırmak için damar düz kaslarının vazokonstriksiyon kapasitesini artırır. Sirkadiyen ritme bağlı olarak kortizol düzeyleri sabah saatlerinde en yüksek, gece yarısında ise en düşük seviyededir. Bu ritim, hem metabolik düzenlemeler hem de bağışıklık ve bilişsel işlevlerin zamanlamasında hayati rol oynar (Nicolaidis vd., 2015).

Fizyolojik sınırların dışına çıkan kortizol düzeyleri, çeşitli hastalık tablolarına neden olabilir. Kronik stres, HPA aksının sürekli aktif kalmasına yol açarak hiperkortizolizme neden olabilir; bu durum depresyon, anksiyete bozuklukları ve metabolik sendrom gibi durumlarla ilişkilidir. Ayrıca endojen hiperkortizolizm olarak tanımlanan Cushing sendromu, kortizolün aşırı üretimiyle karakterizedir ve obezite, hipertansiyon, kas zayıflığı, osteoporoz ve glukoz intoleransı gibi sistemik bulgularla kendini gösterir (Pivonello vd., 2015).

Sonuç olarak, kortizol hormonu organizmanın stresle başa çıkmasını sağlayan, enerji dengesini düzenleyen, bağışıklık sistemini kontrol eden ve birçok sistem üzerinde etkili olan yaşamsal bir hormondur. Kortizolün biyolojik etkilerinin anlaşılması, hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerin kavranmasında büyük önem taşır ve modern tıpta tanıdan tedaviye birçok alanda belirleyici bir rol oynar.

2.10 Melatonin hormonu

Melatonin, epifiz bezi (pineal gland) tarafından sentezlenen ve başlıca sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde görev alan indolamin yapılı bir hormondur. Kimyasal olarak

N-asetil-5-metoksitriptamin adıyla bilinen bu hormon, esansiyel amino asit triptofandan türetilerek sentezlenir. Melatoninin üretimi çevresel ışık koşullarına sıkı sıkıya bağlıdır; özellikle karanlıkta artar, ışıktaki baskılanır. Bu özelliği sayesinde melatonin, "karanlık hormonu" olarak da adlandırılır ve vücudun biyolojik saatine ışık-zaman bilgisini taşıyan endokrin bir sinyal işlevi görür (Reiter vd., 2014).

Melatonin üretimi, suprachiasmatic nucleus (SCN) adlı hipotalamik bir çekirdekle entegre çalışan bir sistem aracılığıyla kontrol edilir. Retina tarafından algılanan ışık sinyalleri, retinohipotalamik yol aracılığıyla SCN'ye iletilir. SCN bu bilgiyi epifize aktararak melatonin sentezini düzenler. Böylece melatonin salınımı, gece saatlerinde yükselerek vücuda "gece başladı" sinyalini verir. Bu hormonal sinyal, vücut sıcaklığı, uyku-uyanıklık döngüsü, hormon salınımları ve metabolik faaliyetlerin zamanlamasında rol oynayan içsel saatleri senkronize eder (Cipolla-Neto ve Amaral, 2018).

Melatoninin en iyi bilinen fizyolojik etkisi, uyku başlangıcını kolaylaştırıcı ve uyku kalitesini artırıcı etkisidir. Bu etkiler, özellikle sirkadiyen ritim bozukluklarında (jet lag, vardiyalı çalışma, gecikmiş uyku fazı sendromu gibi) ve yaşa bağlı olarak melatonin düzeylerinin azaldığı durumlarda belirgin hale gelir. Bununla birlikte melatonin, yalnızca bir uyku düzenleyicisi değildir; antioksidan, antienflamatuvar ve immünomodülatör etkileriyle çok yönlü bir biyolojik düzenleyicidir (Hardeland, 2018).

Melatonin, hem doğrudan reaktif oksijen türlerini (ROS) ve reaktif azot türlerini (RNS) nötralize ederek hem de antioksidan enzimleri (örneğin SOD, glutatyon peroksidaz) uyararak oksidatif stresi azaltır. Bu nedenle nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler bozukluklar ve yaşlanma ile ilişkili birçok patolojide koruyucu potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bağışıklık sistemine etki ederek doğal öldürücü hücrelerin (NK hücreleri), T lenfositlerin ve sitokinlerin aktivitesini modüle eder (Anisimov, 2006).

Melatonin reseptörleri, başta beyin olmak üzere birçok dokuda bulunur. En iyi tanımlanan iki melatonin reseptörü MT1 ve MT2 olup G-protein kenetli reseptörler sınıfına aittir. Bu reseptörler üzerinden sinyal iletimi, sirkadiyen ritmin senkronizasyonu, vasküler tonusun düzenlenmesi, endokrin sistemin modülasyonu

gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynar. Klinik araştırmalarda melatonin ya da agonistlerinin uyku bozukluklarının tedavisinde (özellikle ramelteon gibi ilaçlarla) kullanımını giderek artmaktadır (Zisapel, 2018).

Günümüzde melatonin takviyeleri yalnızca uykusuzluk değil, aynı zamanda bazı kanser türleri, depresyon, migren, infertilite ve mevsimsel duygudurum bozukluklarında da araştırma konusudur. Melatoninin yan etki profilinin düşük olması, onu farmakolojik açıdan cazip bir molekül haline getirmektedir. Ancak doz, biyoyararlanım ve uzun dönem güvenliği üzerine çalışmalar halen devam etmektedir.

Sonuç olarak melatonin, yalnızca geceyi haber veren bir hormon değil; biyolojik ritmin, bağışıklık yanıtının, oksidatif dengenin ve endokrin sistemin önemli bir düzenleyicisidir. Işıkla biyolojik saati senkronize eden bu hormon, modern yaşamın getirdiği ritim bozukluklarına karşı fizyolojik bir dengeleyici olarak değerlendirilmektedir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Yeri

DeneySEL süreçler, Aksaray Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Serum örneklerinin laboratuvar analizleri ise Aksaray Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarları'nda yapılmıştır.

3.2 Kullanılan Malzemeler

Deney sürecinde, ratlarda SIRT1, NF- κ B, MDA, SOD, TAS, Leptin, Ghrelin, Kortizol, Melatonin seviyelerinin belirlenmesi için rat elisa kitleri kullanılmıştır. Bu kitlerden toplamda 96 test için malzeme temin edilmiştir. Analizler için Bio-Rad Model 680 microplate reader cihazı kullanılmıştır. KAT ve NO spektrofotometrik yöntemlerle ölçülmüştür. Analizler için Beckman coulter DU 730 spektrofotometre cihazı kullanılmıştır.

3.3 Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı

Bu çalışma için Aksaray Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 04.10.2024 tarihinde 2024/8-50 sayılı etik izin alınmıştır. Çalışmada kullanılan 8 haftalık, 250-300 gram ağırlığındaki 32 Wistar albino erkek rat, Aksaray Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Deney hayvanları, 22 ± 3 °C sıcaklık, 55 ± 5 nem ve 16/saat hava değişimi sağlayabilen ortam koşullarında, polikarbon şeffaf kafeslerde ve odun talaşı altlık ile bakılmıştır.

3.4 Deney Gruplarının Oluşturulması

Deneylere başlamadan önce, ratların laboratuvar koşullarına alışması sağlanmıştır. Bu amaçla, hayvanlar 8 hafta süreyle, 12 saatlik döngülerde ışık ve karanlık koşullarında, sabit 22 ± 3 °C sıcaklıkta ve 55 ± 5 nem oranında, ad libitum standart yem ve suyla beslenmiştir. Bu süreç sonunda, hayvanlar tartılarak ağırlıklarına göre 4 gruba (n=8) ayrılmıştır. Gruplar aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

Grup 1 (Kontrol grubu, Standart diyet): Bu gruptaki ratlara 4 hafta boyunca standart pellet yem ve içme suyu ad libitum olarak verilmiştir.

Grup 2 (Ketojenik diyet): Bu gruptaki ratlara 4 hafta boyunca ketojenik diyet verilmiştir (Çizelge 3.1. Ketojenik diyet içeriği).

Grup 3 (Yüksek yağlı diyet): Bu gruptaki ratlara 4 hafta boyunca yüksek yağlı diyet verilmiştir (Çizelge 3.2. Yüksek yağlı diyet içeriği).

Grup 4 (Vegan diyet): Bu gruptaki ratlara 4 hafta boyunca vegan diyet verilmiştir (Çizelge 3.3. Vegan diyet içeriği).

Her grup deney sonunda, ketamin-xylozine anestezisi uygulanarak diseksiyon işlemleri gerçekleştirilmiştir.

3.5 Deney Gruplarının Beslenmesi

Kontrol grubuna (Grup 1) standart rat yemi verilmiştir. Bu yemin enerji içeriği %20 protein, %10 yağ ve %70 karbonhidrattır. Yüksek yağlı diyet, ketojenik diyet ve vegan diyet ise Tarım ve Orman Bakanlığı onaylı bir firmadan temin edilmiştir.

Çizelge 3.1. Ketojenik diyet içeriği

Besin Yapı Taşları	Gr	Kcal	Kcal (%)
Protein			19.53
Karbonhidrat			6.23
Yağ			74.24
Toplam			100
Yem İçeriği			
Kazein 90 Mash	196.58	786.32	
L-sistein	1.5	6	
Mısır Nişastası	53.18	212,72	
Sükroz	0	0	
Maltodekstrin	0	0	
Selüloz	50	0	
Zeytin Yağı	334,66	3011	
Kalsiyum Karbonat	5,5	27,5	
Potasyum Sitrat	16,5	82,5	
Kolin Klorür	2	10	
Vitamin Karışımı	10	40	
Mineral Karışımı	10	0	
Toplam	679.92	4.176,04	

Çizelge 3.2. Yüksek yağlı diyet içeriği

Besin Yapı Taşları	Gr	Kcal	Kcal (%)
Protein			20.1
Karbonhidrat			40
Yağ			39,9
Toplam			100
Yem İçeriği			
Kazein, 30 Mesh	200	800	
L-sistein	3	12	
Mısır Nişastası	123,5	494	
Maltodekstrin	100	400	
Sükroz	17,8	691	
Selüloz, BW200	50	0	
Mısır Yağı	25	225	
Palmiye yağı	155	1395	
Mineral Karışımı S10026	10	0	
DiKalsiyum Fosfat	13	0	
Kalsiyum Karbonat	5,5	0	
Potasyum Sitrat, 1 H ₂ O	16,5	0	
Vitamin Karışımı V10001	10	40	
Kolin Bitartarat	2	0	
Toplam	883,10	4057	

Çizelge 3.3. Vegan diyet içeriği

Besin Maddeleri	Miktarları (gr)
Rutubet (%)	12
Ham Protein (%)	24
Ham Selüloz (%)	2,8
Ham Kül (%)	7,4
Ham Yağ (%)	5,5
Kalsiyum (%)	1,1
Fosfor (%)	0,76
Lizin (%)	1,38
Metionine (%)	0,63
Sistin (%)	0,41
Vitamin A (IU/Kg)	35000
Vitamin D (IU/Kg)	6500
Vitamin E (mg/kg)	90

3.6 Kan Örneklerinin Toplanması

Dört haftalık diyet müdahalesi sonrasında, deney hayvanları 12 saatlik açlık döneminden sonra anestezide tabi tutulmuştur. Anestezide için intraperitoneal olarak 10 mg/kg ksilazin ve 90 mg/kg ketamin karışımı kullanılmıştır. Anestezinin etkili olup olmadığı pupilla ve geri çekme refleksiyle kontrol edilmiştir. Hayvanlar cerrahi anestezide seviyesine ulaştıktan sonra, intrakardiyak olarak kan örnekleri alınmış ve hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Elde edilen kan örnekleri serum tüplerinde 3500 rpm’de 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Serum örnekleri -80°C’de saklanmıştır.

3.7 ELİSA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) Yöntemleri

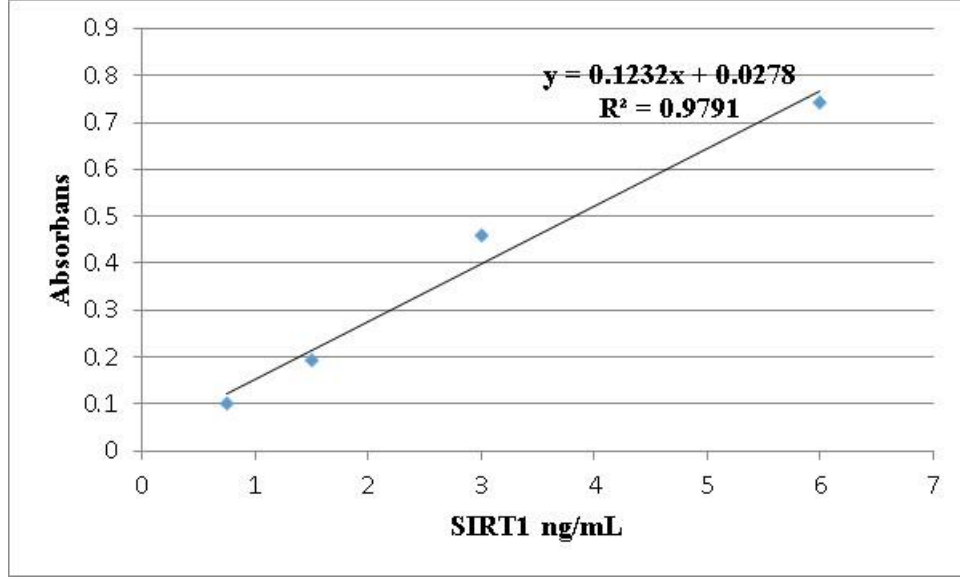
Verilerin istatistiksel analizi uygun testler kullanılarak Statistical Package of the Social Science (SPSS) paket programında yapıldı. Bütün bilgiler ortalama $\pm$ standart sapma ve tanımlayıcı istatistiksel analizler ile belirtildi ve istatistiksel farklılıklar $p<0.05$ ’e göre yorumlandı.

3.7.1 Serum SIRT1 düzeyi analizi

- Serum Sirtuin 1 düzeyini ölçmek için “Rat Sirtuin 1 ELISA Kit NE010121403” ELISA kiti kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapıldı.
- Kullanmadan önce kit içerisindeki tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Sirtuin 1 standardı kullanmadan önce seyreltilerek 12 ng/mL, 6 ng/mL, 3 ng/mL, 1,5 ng/mL,

0,75 ng/mL ve 0.375 ng/mL olmak üzere 6 ayrı konsantrasyonda standart olarak hazırlandı.

- Standart kuyucuğuna 50 µl standart eklendi.
- Örnek kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi
- Örnek kuyucuklarına 10 µl biotinle işaretli antikor eklendi.
- Daha sonra örnek kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve plate hafif sallanarak karışması sağlandı.
- Bu işlem sonunda plate şeffaf bir örtü ile kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası şeffaf örtü kaldırıldı ve plate 350 µl yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı.
- Yıkama işleminden sonra tüm kuyucuklara 50 µl kromojen A ardından 50 µl kromojen B eklendi.
- Plate tekrar şeffaf örtü ile kapatılarak 37°C'de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- Her bir kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek kuyucukların renginin maviden sarıya dönüşümü gözlemlendi.
- Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde Sirtuin 1 konsantrasyonlarına paralel olarak oluşan sarı renk yoğunluğuna bağlı absorbanslar 450 nm dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile okunmuştur.

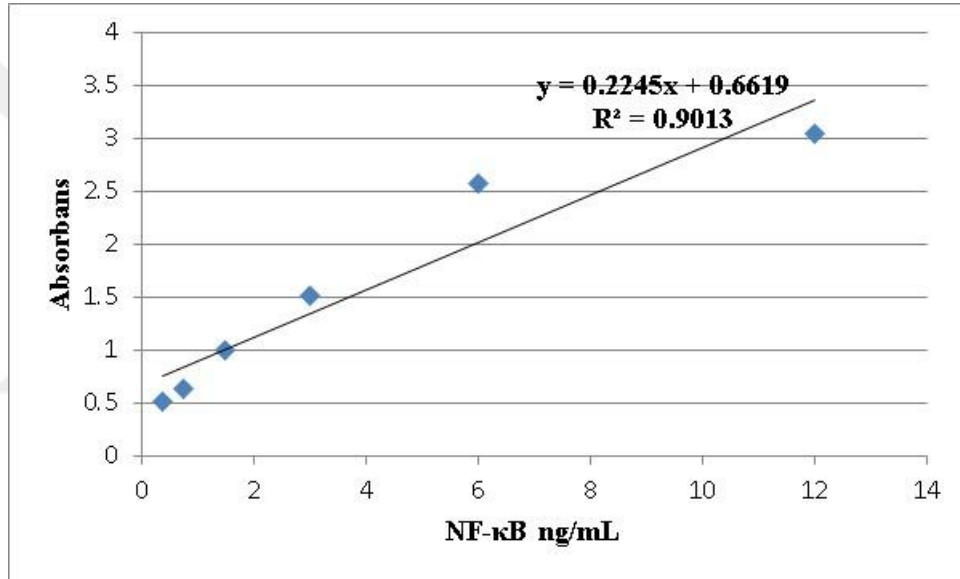


Şekil 3.1. SIRT1'e ait standart eğri grafiği.

3.7.2 Serum NF-κB düzeyi analizi

- Serum NF-κB düzeyini ölçmek için “Rat NF-kappaB ELISA Kit DZE SRB-T-81844” ELISA kiti kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapıldı.
- Kullanmadan önce kit içerisindeki tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. NF-κB standardı kullanmadan önce seyreltilerek 12 ng/mL, 6 ng/mL, 3 ng/mL, 1,5 ng/mL, 0,75 ng/mL ve 0.375 ng/mL olmak üzere 6 ayrı konsantrasyonda standart olarak hazırlandı.
- Standart kuyucuğuna 50 µl standart eklendi.
- Örnek kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi.
- Örnek kuyucuklarına 10 µl biotinle işaretli antikor eklendi.
- Daha sonra örnek kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve plate hafif sallanarak karışması sağlandı.
- Bu işlem sonunda plate şeffaf bir örtü ile kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası şeffaf örtü kaldırıldı ve plate 350 µl yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı.

- Yıkama işleminden sonra tüm kuyucuklara 50 µl kromojen A ardından 50 µl kromojen B eklendi.
- Plate tekrar şeffaf örtü ile kapatılarak 37°C'de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- Her bir kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek kuyucukların renginin maviden sarıya dönüşümü gözlemlendi.
- Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde NF-κB konsantrasyonlarına paralel olarak oluşan sarı renk yoğunluğuna bağlı absorbanslar 450 nm dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile okunmuştur.

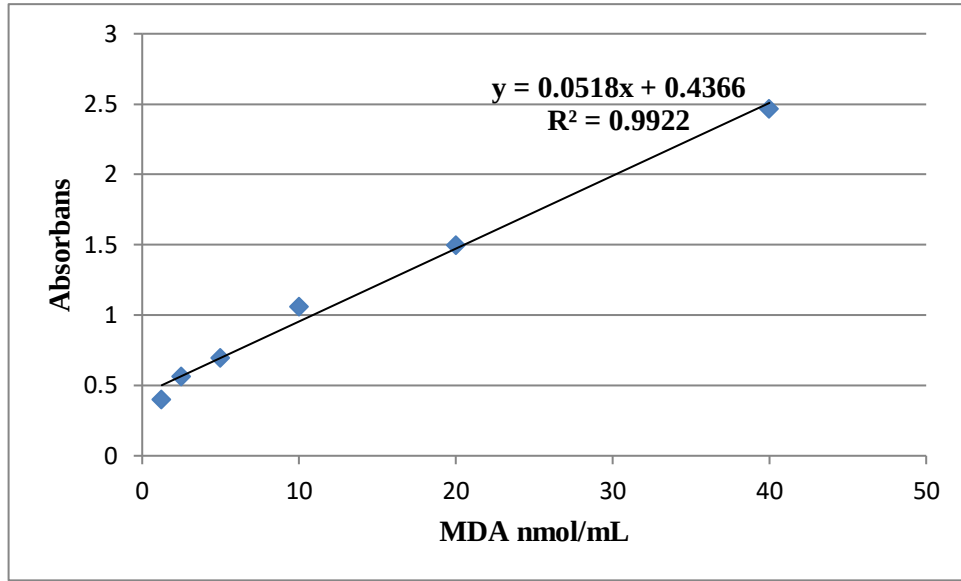


Şekil 3.2. NF-κB'ye ait standart eğri grafiği.

3.7.3 Serum MDA düzeyi analizi

- Serum MDA düzeyini ölçmek için “Rat MDA ELISA Kit DZE201110157” ELISA kiti kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapıldı.
- Kullanmadan önce kit içerisindeki tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. MDA standardı kullanmadan önce seyreltilerek 40 nmol/mL, 20 nmol/mL, 10 nmol/mL, 5 nmol/mL, 2,5 nmol/mL ve 1,25 nmol/mL olmak üzere 6 ayrı konsantrasyonda standart olarak hazırlandı.
- Standart kuyucuğuna 50 µl standart eklendi.

- Örnek kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi.
- Örnek kuyucuklarına 10 µl biotinle işaretli antikor eklendi.
- Daha sonra örnek kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve plate hafif sallanarak karışması sağlandı.
- Bu işlem sonunda plate şeffaf bir örtü ile kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası şeffaf örtü kaldırıldı ve plate 350 µl yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı.
- Yıkama işleminden sonra tüm kuyucuklara 50 µl kromojen A ardından 50 µl kromojen B eklendi.
- Plate tekrar şeffaf örtü ile kapatılarak 37°C'de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- Her bir kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek kuyucukların renginin maviden sarıya dönüşümü gözlemlendi.
- Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde MDA konsantrasyonlarına paralel olarak oluşan sarı renk yoğunluğuna bağlı absorbanlar 450 nm dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile okunmuştur.

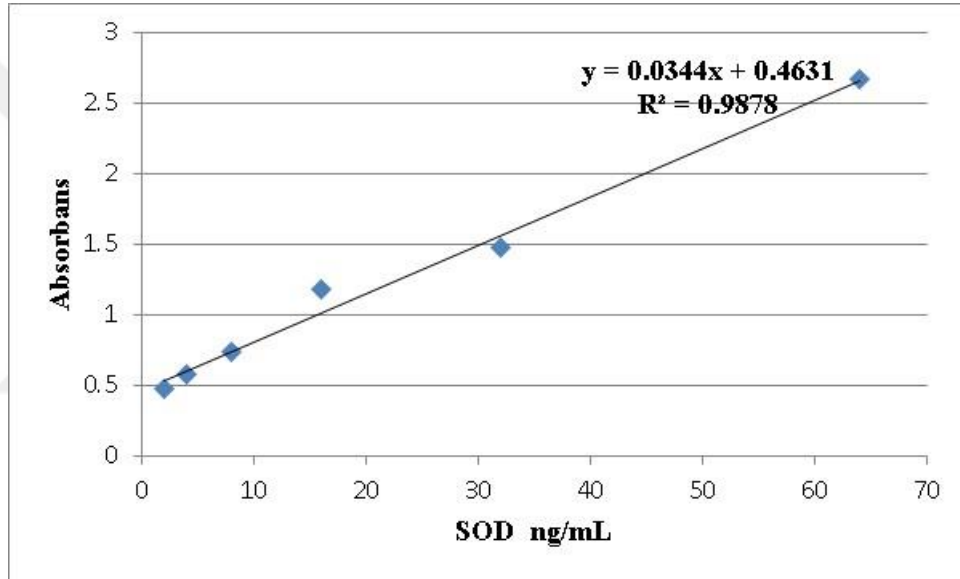


Şekil 3.3. MDA'ya ait standart eğri grafiği.

3.7.4 Serum SOD düzeyi analizi

- Serum SOD düzeyini ölçmek için “Rat SOD ELISA Kit DZE201110169” ELISA kiti kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapıldı.
- Kullanmadan önce kit içerisindeki tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. SOD standardı kullanmadan önce seyreltilerek 64 ng/mL, 32 ng/mL, 16 ng/mL, 8 ng/mL, 4 ng/mL ve 2 ng/mL olmak üzere 6 ayrı konsantrasyonda standart olarak hazırlandı.
- Standart kuyucuğuna 50 µl standart eklendi.
- Örnek kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi.
- Örnek kuyucuklarına 10 µl biotinle işaretli antikor eklendi.
- Daha sonra örnek kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve plate hafif sallanarak karışması sağlandı.
- Bu işlem sonunda plate şeffaf bir örtü ile kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası şeffaf örtü kaldırıldı ve plate 350 µl yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı.

- Yıkama işleminden sonra tüm kuyucuklara 50 µl kromojen A ardından 50 µl kromojen B eklendi.
- Plate tekrar şeffaf örtü ile kapatılarak 37°C'de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- Her bir kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek kuyucukların renginin maviden sarıya dönüşümü gözlemlendi.
- Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde SOD konsantrasyonlarına paralel olarak oluşan sarı renk yoğunluğuna bağlı absorbanslar 450 nm dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile okunmuştur.

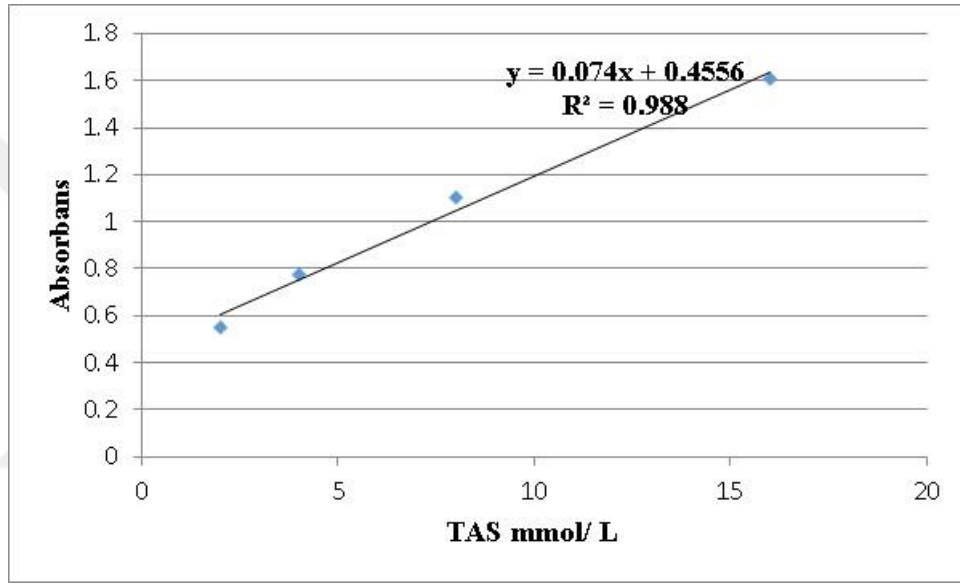


Şekil 3.4. SOD'a ait standart eğri grafiği.

3.7.5 Serum TAS düzeyi analizi

- Serum TAS düzeyini ölçmek için “Rat TAS ELISA Kit E-BC-K801-M” ELISA kiti kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapıldı.
- Kullanmadan önce kit içerisindeki tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. TAS standardı kullanmadan önce %60 etanol (elde hazırlanmış) ile seyreltilerek 2 mmol/L, 1.8 mmol/L, 1.6 mmol/L, 1.4 mmol/L, 1.2 mmol/L, 1 mmol/L, 0.8 mmol/L, 0.4 mmol/L ve 0 mmol/L olmak üzere 6 ayrı konsantrasyonda standart olarak hazırlandı.
- Standart kuyucuğuna 10 µl standart eklendi.

- Örnek kuyucuklarına 10 µl örnek eklendi.
- Her bir kuyucuğa 200 µl solüsyon 1 eklenerek 660 nm dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile okunmuştur. Bu A1 olarak kaydedildi.
- Her bir kuyucuğa 20 µl solüsyon 2 eklenerek 5- 6 kere pipetaj yapılır.
- Bu işlem sonunda plate şeffaf bir örtü ile kapatılarak 37°C'de 5 dakika inkübe edildi. 660 nm dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile okunmuştur. Bu okuma A2 olarak kaydedildi. $\Delta A = A2 - A1$ olarak hesaplandı.

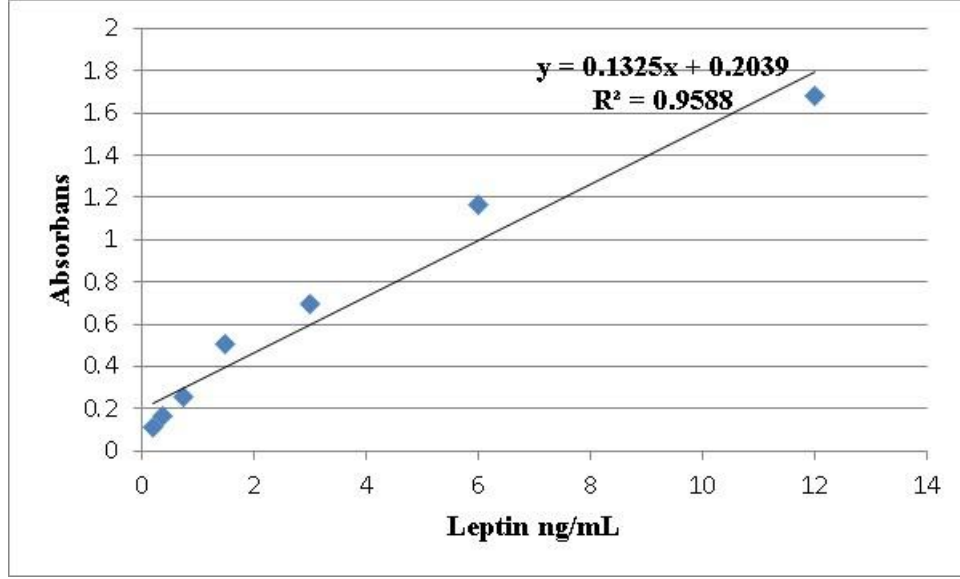


Şekil 3.5. TAS'a ait standart eğri grafiği.

3.7.6 Serum leptin düzeyi analizi

- Serum Leptin düzeyini ölçmek için “Rat LEPTIN ELISA Kit NE010056103” ELISA kiti kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapıldı.
- Kullanmadan önce kit içerisindeki tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Leptin standardı kullanmadan önce seyreltilerek 12 ng/mL, 6 ng/mL, 3 ng/mL, 1,5 ng/mL, 0,75 ng/mL ve 0.375 ng/mL olmak üzere 6 ayrı konsantrasyonda standart olarak hazırlandı.
- Standart kuyucuğuna 50 µl standart eklendi.
- Örnek kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi.

- Örnek kuyucuklarına 10 µl biotinle işaretli antikor eklendi.
- Daha sonra örnek kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve plate hafif sallanarak karışması sağlandı.
- Bu işlem sonunda plate şeffaf bir örtü ile kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası şeffaf örtü kaldırıldı ve plate 350 µl yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı.
- Yıkama işleminden sonra tüm kuyucuklara 50 µl kromojen A ardından 50 µl kromojen B eklendi.
- Plate tekrar şeffaf örtü ile kapatılarak 37°C'de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- Her bir kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek kuyucukların renginin maviden sarıya dönüşümü gözlemlendi.
- Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde leptin konsantrasyonlarına paralel olarak oluşan sarı renk yoğunluğuna bağlı absorbanlar 450 nm dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile okunmuştur.

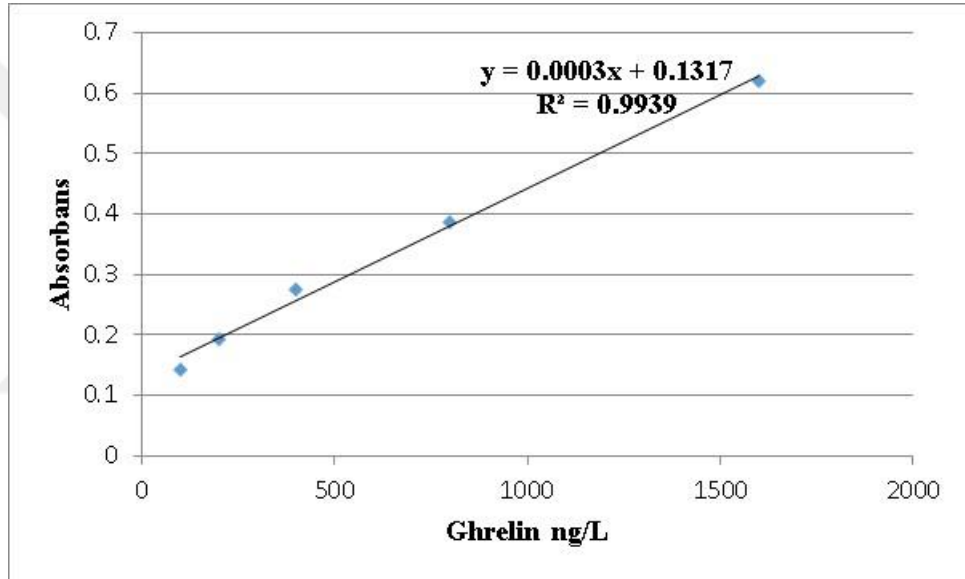


Şekil 3.6. Leptine ait standart eğri grafiği.

3.7.7 Serum ghrelin düzeyi analizi

- Serum Ghrelin düzeyini ölçmek için “Rat GHRELIN ELISA Kit NE010089603” ELISA kiti kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapıldı.
- Kullanmadan önce kit içerisindeki tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Ghrelin standardı kullanmadan önce seyreltilerek 6400 ng/L, 3200 ng/L, 1600 ng/L, 800 ng/L, 400 ng/L ve 200 ng/L olmak üzere 6 ayrı konsantrasyonda standart olarak hazırlandı.
- Standart kuyucuğuna 50 µl standart eklendi.
- Örnek kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi.
- Örnek kuyucuklarına 10 µl biotinle işaretli antikor eklendi.
- Daha sonra örnek kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve plate hafif sallanarak karışması sağlandı.
- Bu işlem sonunda plate şeffaf bir örtü ile kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası şeffaf örtü kaldırıldı ve plate 350 µl yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı.

- Yıkama işleminden sonra tüm kuyucuklara 50 µl kromojen A ardından 50 µl kromojen B eklendi.
- Plate tekrar şeffaf örtü ile kapatılarak 37°C'de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- Her bir kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek kuyucukların renginin maviden sarıya dönüşümü gözlemlendi.
- Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde ghrelin konsantrasyonlarına paralel olarak oluşan sarı renk yoğunluğuna bağlı absorbanslar 450 nm dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile okunmuştur.

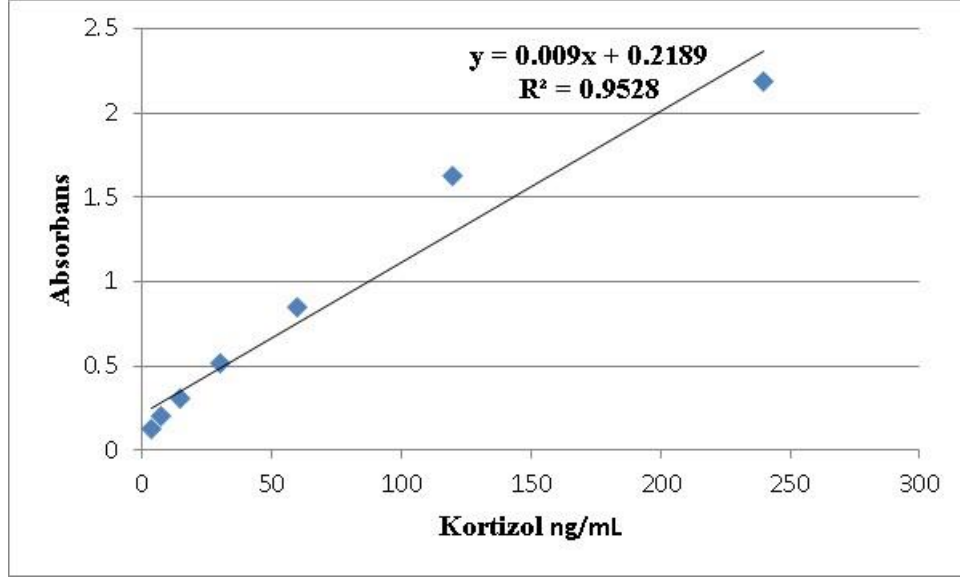


Şekil 3.7. Ghreline ait standart eğri grafiği.

3.7.8 Serum kortizol düzeyi analizi

- Serum Kortizol düzeyini ölçmek için “Rat CORTİSOL ELISA Kit NE010082803” ELISA kiti kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapıldı.
- Kullanmadan önce kit içerisindeki tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Kortizol standardı kullanmadan önce seyreltilerek 240 ng/mL, 120 ng/mL, 60 ng/mL, 30 ng/mL, 15 ng/mL ve 7.5 ng/mL olmak üzere 6 ayrı konsantrasyonda standart olarak hazırlandı.
- Standart kuyucuğuna 50 µl standart eklendi.

- Örnek kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi.
- Örnek kuyucuklarına 10 µl biotinle işaretli antikor eklendi.
- Daha sonra örnek kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve plate hafif sallanarak karışması sağlandı.
- Bu işlem sonunda plate şeffaf bir örtü ile kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası şeffaf örtü kaldırıldı ve plate 350 µl yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı.
- Yıkama işleminden sonra tüm kuyucuklara 50 µl kromojen A ardından 50 µl kromojen B eklendi.
- Plate tekrar şeffaf örtü ile kapatılarak 37°C'de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- Her bir kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek kuyucukların renginin maviden sarıya dönüşümü gözlemlendi.
- Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde kortizol konsantrasyonlarına paralel olarak oluşan sarı renk yoğunluğuna bağlı absorbanslar 450 nm dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile okunmuştur.

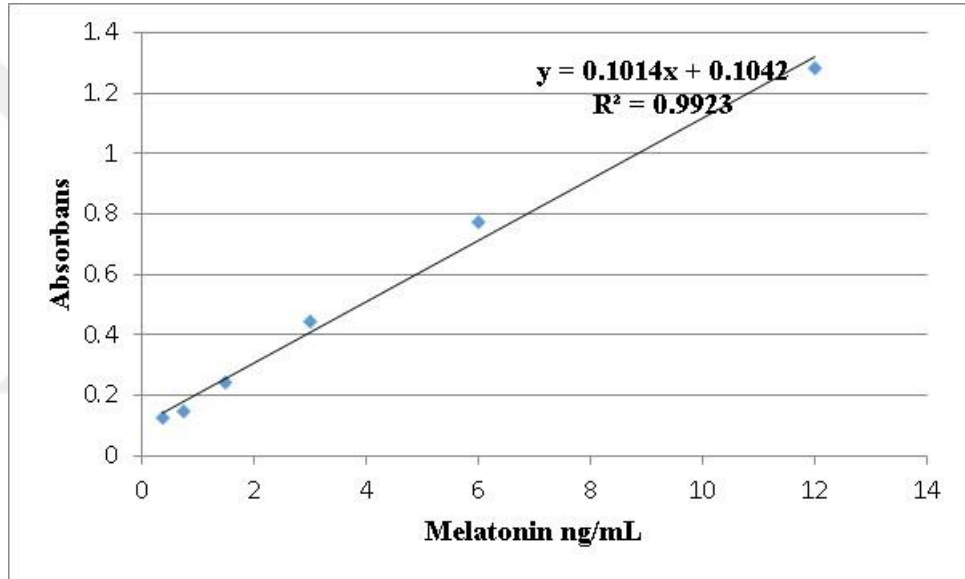


Şekil 3.8. Kortizole ait standart eğri grafiği.

3.7.9 Serum melatonin düzeyi analizi

- Serum Melatonin düzeyini ölçmek için “Rat MELATONIN ELISA Kit NE010036103” ELISA kiti kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapıldı.
- Kullanmadan önce kit içerisindeki tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Melatonin standardı kullanmadan önce seyreltilerek 24 ng/mL, 12 ng/mL, 6 ng/mL, 3 ng/mL, 1.5 ng/mL ve 0.75 ng/mL olmak üzere 6 ayrı konsantrasyonda standart olarak hazırlandı.
- Standart kuyucuğuna 50 µl standart eklendi.
- Örnek kuyucuklarına 40 µl örnek eklendi.
- Örnek kuyucuklarına 10 µl biotinle işaretli antikor eklendi.
- Daha sonra örnek kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve plate hafif sallanarak karışması sağlandı.
- Bu işlem sonunda plate şeffaf bir örtü ile kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası şeffaf örtü kaldırıldı ve plate 350 µl yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı.

- Yıkama işlemiden sonra tüm kuyucuklara 50 µl kromojen A ardından 50 µl kromojen B eklendi.
- Plate tekrar şeffaf örtü ile kapatılarak 37°C'de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- Her bir kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek kuyucukların renginin maviden sarıya dönüşümü gözlemlendi.
- Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde melatonin konsantrasyonlarına paralel olarak oluşan sarı renk yoğunluğuna bağlı absorbanslar 450 nm dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile okunmuştur.



Şekil 3.9. Melatonine ait standart eğri grafiği.

3.8 Spektrofotometrik Yöntemler

3.8.1 Serumda NO analizi

Serumda nitrik oksit (NO) düzeyleri, Cortas ve Wakid (1990) tarafından tanımlanan Griess yöntemi temel alınarak ölçülmüştür.

Yöntemin Prensipleri:

Nitrik oksit, organizmada kısa yarı ömürlü bir molekül olup biyolojik sistemlerde hızla nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) formlarına okside olur. Bu nedenle, doğrudan NO ölçümü mümkün olmamakta, bunun yerine NO'nun stabil son ürünleri olan nitrit ve

nitrat konsantrasyonlarının toplamı (total NO_x) belirlenmektedir. Griess reaksiyonu, asidik ortamda sülfanilamit ile nitritin diazotizasyonunu ve sonrasında N-(1-naftil)etilendiamin (NED) ile mor renkli bir azo bileşiği oluşturmasını esas alır. Oluşan bu kompleksin şiddeti, örnekteki nitrit miktarıyla orantılıdır. Önceden redüksiyona uğratarak nitratin da nitrite dönüştürülmesiyle total NO düzeyi tayin edilebilmektedir.

Kullanılan Reaktifler:

75 mM Çinko sülfat (ZnSO₄) çözeltisi

55 mM Sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi

Glisin-NaOH tamponu (pH: 9,7): 15,0 g glisin distile suda çözülerek 2 mol/L NaOH ile pH 9,7'ye ayarlanmıştır.

Sülfanilamit çözeltisi: 3 M HCl içerisinde 5 g sülfanilamit çözülmüştür.

NED çözeltisi: 250 mL distile su içerisinde 50 mg NED çözülmüştür.

5 mM Bakır sülfat (CuSO₄) çözeltisi

NaNO₂ standart çözeltisi: 1 mmol/L stok çözeltiden seyreltilerek 10 µmol/L'ye kadar standartlar hazırlanmıştır.

10 mM Sodyum tetraborat dekahidrat (Na₂B₄O₇·10H₂O)

0,1 M Sülfürik asit (H₂SO₄)

Kadmiyum granülleri: Nitrata indirgeme işlevi görmesi için kullanılmaktadır.

Fosfat tamponu (0,1 M, pH: 7,4)

3 M Hidroklorik asit (HCl)

Kadmiyum Granüllerinin Aktivasyonu:

750 mg kadmiyum granülü, 10 dakika boyunca 0,1 M sülfürik asitte inkübe edilmiş; ardından distile su ile üç kez yıkanmıştır. Takiben 2 dakika boyunca 5 mM CuSO₄

  zeltisinde bekletilen granüller, %1,5'lik glisin çözeltisi ile üç kez yıkanarak aktif hale getirilmiş ve 10 dakika içerisinde kullanıma hazır hale getirilmiştir.

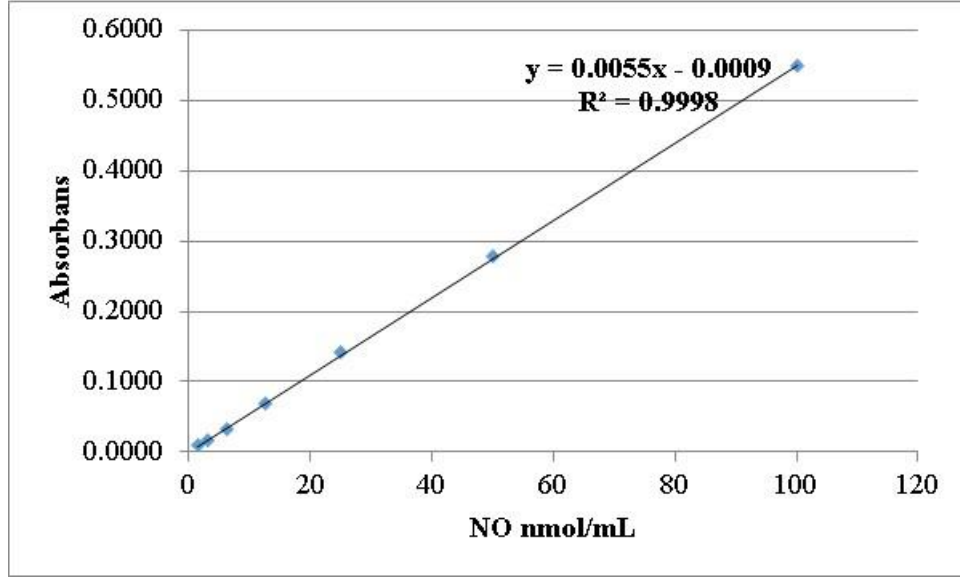
Deneysel Prosedür:

Her bir serum örneğinden 250  L alınarak, aynı hacimde glisin-NaOH tamponu ile karı tırılmı tır. Karışıma yaklaşık 0,75 g aktive edilmiş kadmiyum granülü eklenmiş ve tüpler 90 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. Bu inkübasyon süresince NO_3^- , kadmiyum granülleri yardımıyla NO_2^- 'e indirgenmiştir.

İnkübasyon sonrasında 500  L'lik örnek alınarak, üzerine sırasıyla 250  L NED ve 250  L sülfanilamit çözeltileri eklenmiştir. Karışım iyice homojenize edildikten sonra, oda sıcaklığında 45 dakika bekletilmiştir. Oluşan mor renkli azo kompleksinin absorbansı spektrofotometrede 545 nm dalga boyunda ölçülmüştür.

Hesaplama:

Ölçülen absorbans değerleri, standart eğri kullanılarak konsantrasyona çevrilmiş ve dilüsyon faktörü göz önünde bulundurularak serum NO düzeyleri nmol/mL cinsinden hesaplanmıştır.



Şekil 3.10. NO'ya ait standart eğri grafiği.

3.8.2 Serumda KAT analizi

Serumda katalaz enzim aktivitesi, Aebi tarafından 1984 yılında tanımlanan manuel spektrofotometrik yöntemle dayalı olarak belirlenmiştir.

Yöntemin Prensipleri:

Bu yöntemin temelinde, hidrojen peroksit (H_2O_2) molekülünün ultraviyole (UV) spektrumunda 240 nm dalga boyunda absorpsiyon göstermesi yatmaktadır. Katalaz enziminin varlığında H_2O_2 'nin su ve oksijene parçalanması, çözeltideki H_2O_2 konsantrasyonunun zamanla azalmasına neden olur. Bu azalma, 240 nm'deki absorbans değerinde düşüş şeklinde izlenir. Absorbans düşüşünün hızı, örnekteki katalaz aktivitesiyle doğru orantılıdır.

Kullanılan Reaktifler:

Fosfat tamponu (pH 7,0; 1/15 mmol/L)

Hidrojen peroksit içeren fosfat tamponu: %30'luk H_2O_2 çözeltisinden 0,16 mL alınarak, önceden hazırlanmış 100 mL fosfat tamponuna ilave edilmiş ve karışımın 240 nm'de absorbansı 0,5 olacak şekilde ayarlanmıştır.

Deneysel Prosedür:

Kör ölçüm için işaretlenmiş kuvars küvete 2,95 mL fosfat tamponu eklenmiş ve üzerine 50 µL serum ilave edilmiştir.

Test örneği için ise 2,95 mL H₂O₂ içeren fosfat tamponuna 50 µL serum eklenmiştir.

Her iki küvet dikkatlice alt üst edilerek homojen bir şekilde karıştırılmıştır.

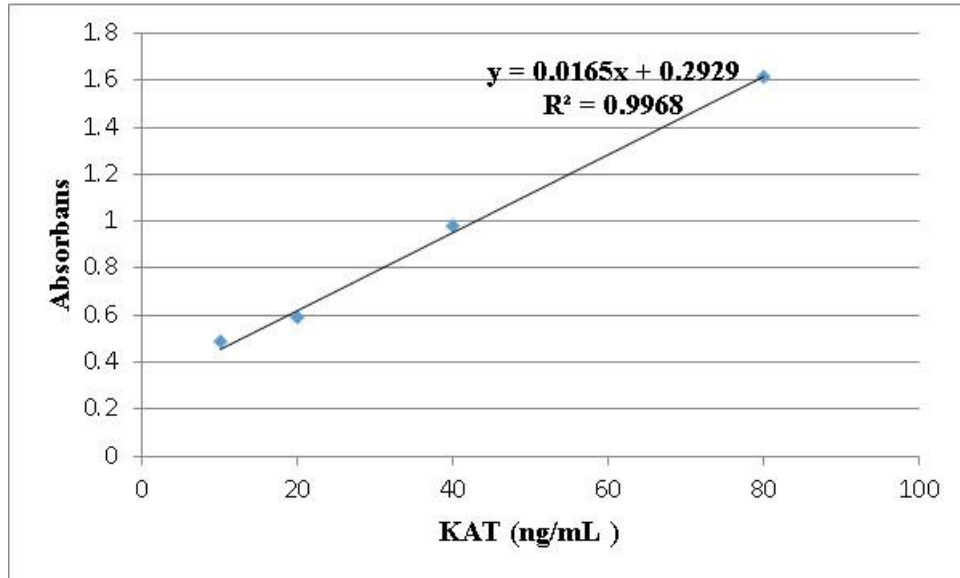
Spektrofotometre, 240 nm dalga boyunda kör küvet referans alınarak sıfırlanmıştır.

Ölçümler, karışımdan hemen sonra (A₁) ve 15 saniye sonra (A₂) olmak üzere iki zaman noktasında gerçekleştirilmiştir.

Hesaplama Yöntemi: Absorbansdaki değişim verilerine dayanarak katalaz aktivitesi aşağıdaki denklem yardımıyla hesaplanmıştır:

$$U = 2.3 / \Delta t \times \log A_1 / A_2 \text{ sn}^{-1}$$

Elde edilen katalaz aktivitesi değerleri, toplam protein miktarına normalize edilerek ng/mL biriminde raporlanmıştır (Aebi, 1984).



Şekil 3.11. KAT'a ait standart eğri grafiği.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Çalışmamızda deneysel beslenme modellerinin ratlardan alınan seumlarda, SIRT1, NF-κB, MDA, SOD, KAT, NO, TAS, leptin, ghrelin, kortizol, melatonin düzeyleri üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışma kapsamında dört grup oluşturulmuştur.

Grup 1: Standart yem ile beslenme

Grup 2: KD ile beslenme

Grup 3: YYD ile beslenme

Grup 4: Vegan diyet ile beslenme

Her gruba 4 hafta süresince belirlenen beslenme programı uygulanmıştır. Ratlardan deney bitiminde kan örnekleri alınarak laboratuvar analizleri yapıldı. Elde edilen veriler ve bu verilerin istatistiksel analizleri aşağıda yer alan çizelge şekillerde verilmiştir.

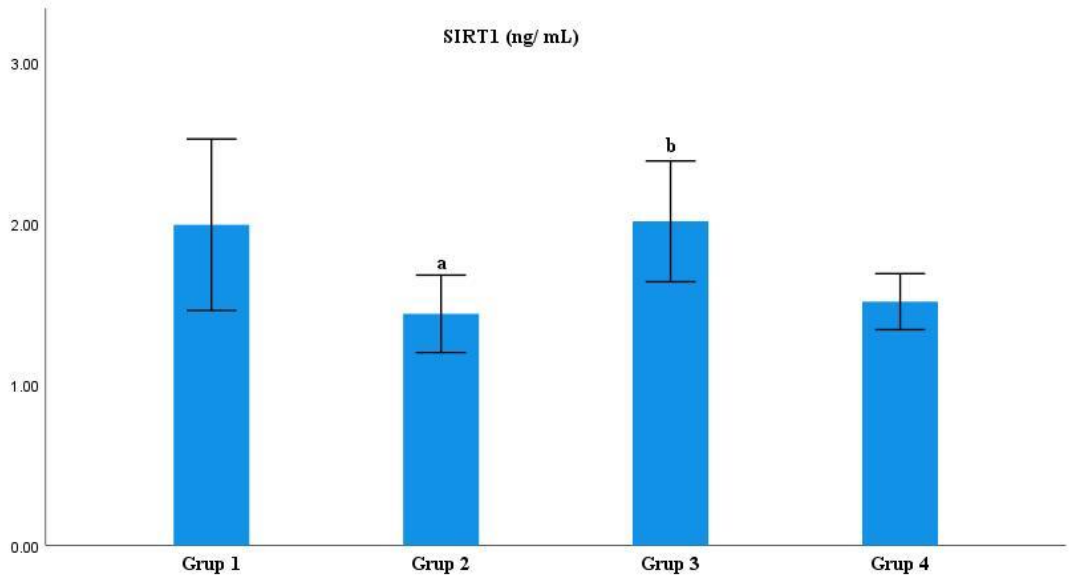
4.1 SIRT1 Düzeylerini Değerlendirilmesi

Grup 1'e göre grup 2'de SIRT1 düzeylerinde düşüş olduğu belirlendi ($p<0,05$). Grup 2'ye göre grup 3'de SIRT1 düzeylerinde artış olduğu belirlendi ($p<0,05$). Grup 4 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.1. ve Çizelge 4.1.).

Çizelge 4.1. SIRT1 değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

Gruplar	SIRT1 (ng/mL) ($\bar{X} \pm SS$)
Grup 1 (n=8)	1,99 $\pm$ 0,51
Grup 2 (n=8)	1,44 $\pm$ 0,23
Grup 3 (n=8)	2,01 $\pm$ 0,36
Grup 4 (n=8)	1,51 $\pm$ 0,17

$\bar{X} \pm SS$: Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, Grup 1: Standart yem, Grup 2: Ketojenik diyet, Grup 3: Yüksek yağlı diyet, Grup 4: Vegan diyet.



Şekil 4.1. SIRT1 değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.
Grup 1'e göre fark: a; ($p < 0,05$) Grup 2'ye göre fark: b; ($p < 0,05$)

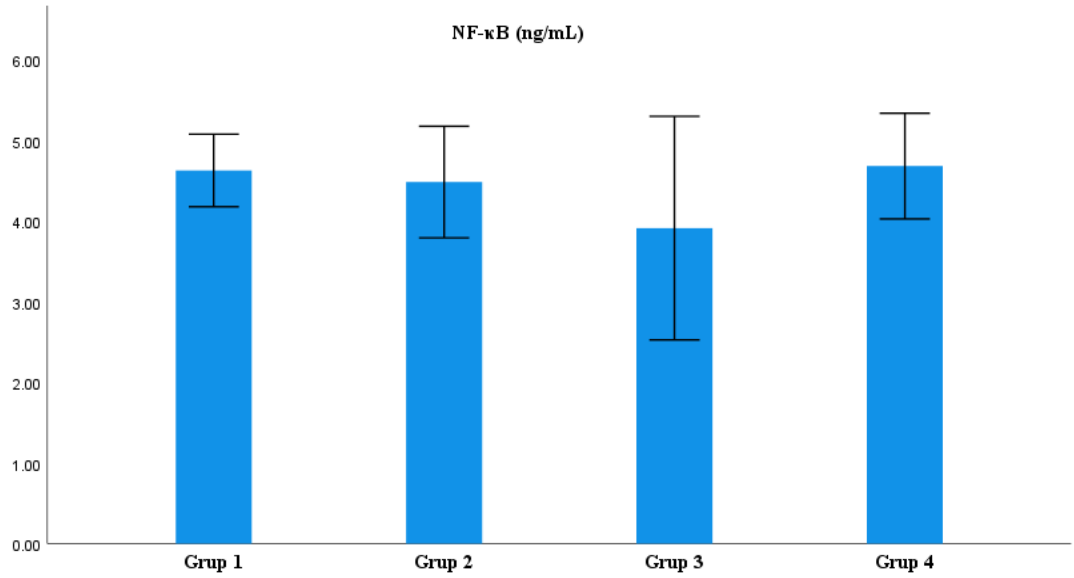
4.2 NF- κ B Düzeylerini Değerlendirilmesi

NF- κ B düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.2. ve Çizelge 4.2.).

Çizelge 4.2. NF-κB değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

Gruplar	NF-κB (ng/mL) ($\bar{X} \pm SS$)
Grup 1 (n=8)	4.63±0.28
Grup 2 (n=8)	4.48±0.43
Grup 3 (n=8)	3.91±0.87
Grup 4 (n=8)	4.68±0.41

$\bar{X} \pm SS$: Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, Grup 1: Standart yem, Grup 2: Ketojenik diyet, Grup 3: Yüksek yağlı diyet, Grup 4: Vegan diyet.



Şekil 4.2. NF-κB değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

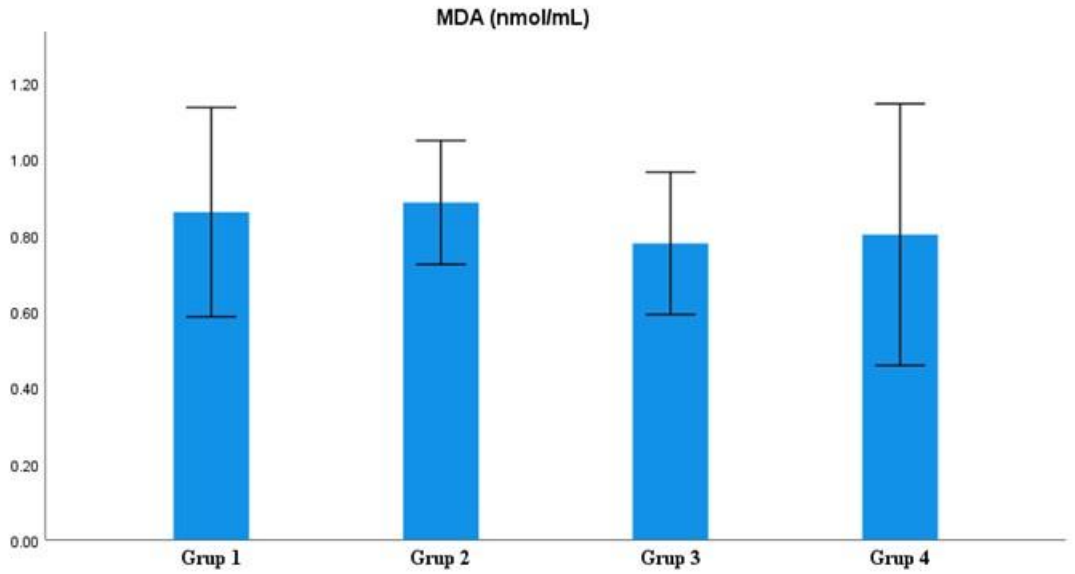
4.3 MDA Düzeylerini Değerlendirilmesi

İstatiksel olarak gruplar arası karşılaştırmada MDA düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Şekil 4.3. ve Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.3. MDA değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

Gruplar	MDA (nmol/mL) ($\bar{X} \pm SS$)
Grup 1 (n=8)	0.859684 $\pm$ 0.261628
Grup 2 (n=8)	0.885046 $\pm$ 0.063218
Grup 3 (n=8)	0.777668 $\pm$ 0.202235
Grup 4 (n=8)	0.800593 $\pm$ 0.276565

$\bar{X} \pm SS$: Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, Grup 1: Standart yem, Grup 2: Ketojenik diyet, Grup 3: Yüksek yağlı diyet, Grup 4: Vegan diyet.



Şekil 4.3. MDA değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

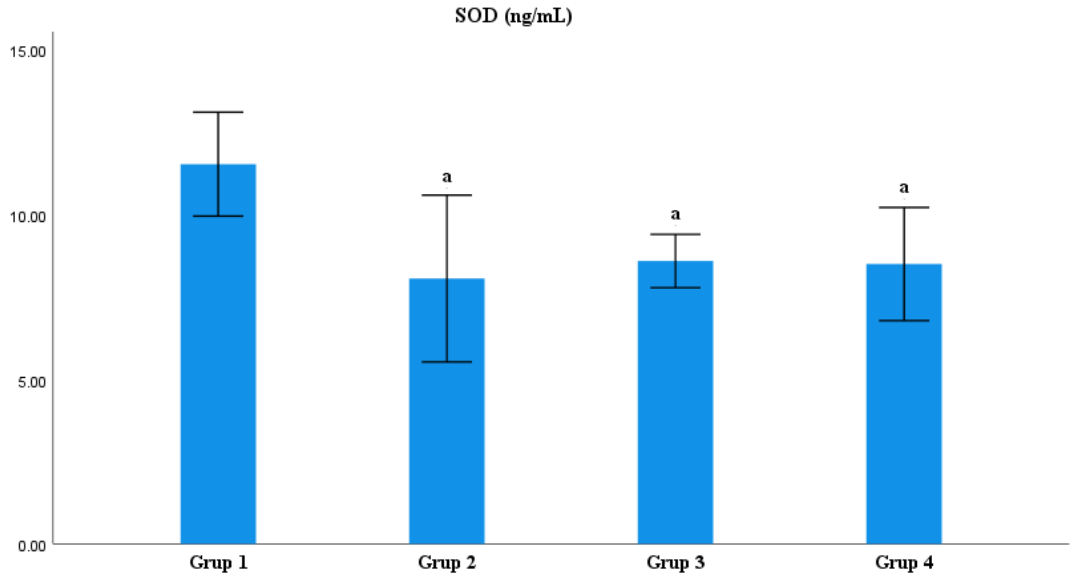
4.4 SOD Düzeylerini Değerlendirilmesi

Grupların SOD düzeyleri değerlendirildiğinde grup 1'e göre grup 2, grup 3, grup 4'de SOD düzeylerinde düşüş olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$), ($p < 0,05$). Grup 1'e göre'te tüm gruplarda SOD düzeylerinde düşüş olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$) (Şekil 4.4. ve Çizelge 4.4.).

Çizelge 4.4. SOD değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

Gruplar	SOD (ng/mL) ($\bar{X} \pm SS$)
Grup 1 (n=8)	11.53 $\pm$ 1.5
Grup 2 (n=8)	8.06 $\pm$ 2.41
Grup 3 (n=8)	8.594 $\pm$ 0.77
Grup 4 (n=8)	8.5 $\pm$ 1.64

$\bar{X} \pm SS$: Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, Grup 1: Standart yem, Grup 2: Ketojenik diyet, Grup 3: Yüksek yağlı diyet, Grup 4: Vegan diyet.



Şekil 4.4. SOD değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.
Grup 2'ye göre fark: a; (p<0,05)

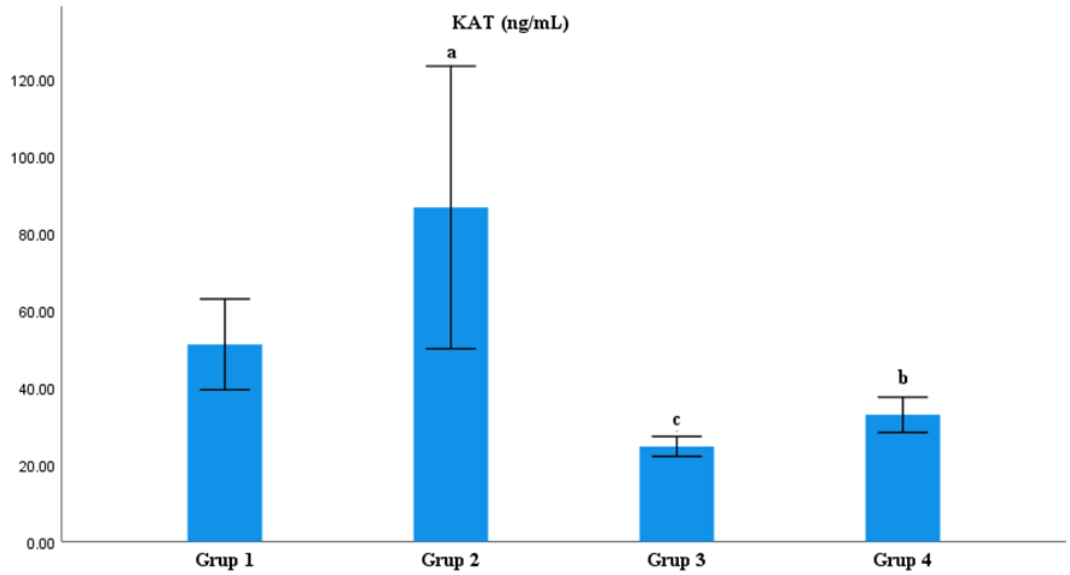
4.5 KAT Düzeylerini Değerlendirilmesi

İstatiksel olarak KAT düzeyleri karşılaştırıldığında grup 1'e göre grup 2'de artış belirlendi (p<0,05). Grup 1'e göre grup 4'te ise KAT düzeyinde düşüş olduğu belirlendi (p<0,001). Grup 2'e göre ve grup 3'de KAT düzeylerinde düşüş olduğu belirlendi (p<0,001) (Şekil 4.5. ve Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. KAT değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

Gruplar	KAT (ng/mL) ($\bar{X} \pm SS$)
Grup 1 (n=8)	51.16 $\pm$ 11.2
Grup 2 (n=8)	86.71 $\pm$ 34.9
Grup 3 (n=8)	24.68 $\pm$ 2.47
Grup 4 (n=8)	32.89 $\pm$ 4.37

$\bar{X} \pm SS$: Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, Grup 1: Standart yem, Grup 2: Ketojenik diyet, Grup 3: Yüksek yağlı diyet, Grup 4: Vegan diyet.



Şekil 4.5. KAT değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

Grup 1'ye göre fark: a ($p < 0,05$) Grup 2'ye göre fark: b; ($p < 0,001$) Grup 2'ye göre fark: c; ($p < 0,001$)

4.6 NO Düzeylerini Değerlendirilmesi

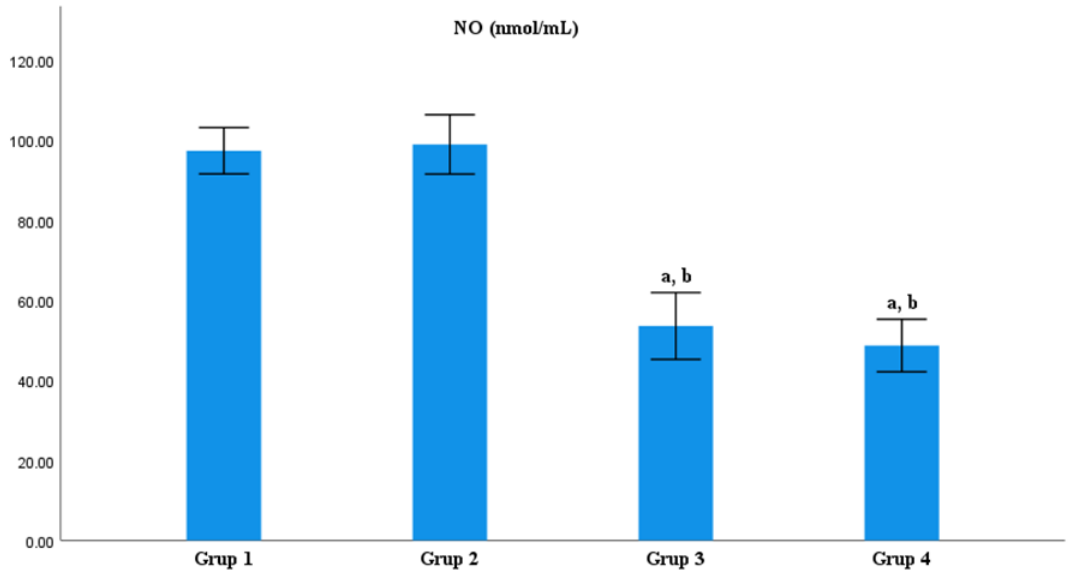
Grupların NO düzeyleri değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmada grup 1'e göre grup 3'te ve grup 4'te NO düzeylerinde düşüş olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$), ($p < 0,001$). Grup 2'ye göre grup 3'te ve grup 4'te NO

düzeylerinde düşüş olduğu gözlemlendi ($p<0,001$), ($p<0,001$) (Şekil 4.6. ve Çizelge 4.6.).

Çizelge 4.6. NO değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

Gruplar	NO (nmol/mL) ($\bar{X} \pm SS$)
Grup 1 (n=8)	97.29 $\pm$ 5.51
Grup 2 (n=8)	98.87 $\pm$ 7.05
Grup 3 (n=8)	53.53 $\pm$ 7.94
Grup 4 (n=8)	48.65 $\pm$ 6.25

$\bar{X} \pm SS$: Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, Grup 1: Standart yem, Grup 2: Ketojenik diyet, Grup 3: Yüksek yağlı diyet, Grup 4: Vegan diyet.



Şekil 4.6. NO değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.
Grup 1'ye göre fark: a; ($p<0,001$) Grup 2'ye göre fark: b; ($p<0,001$)

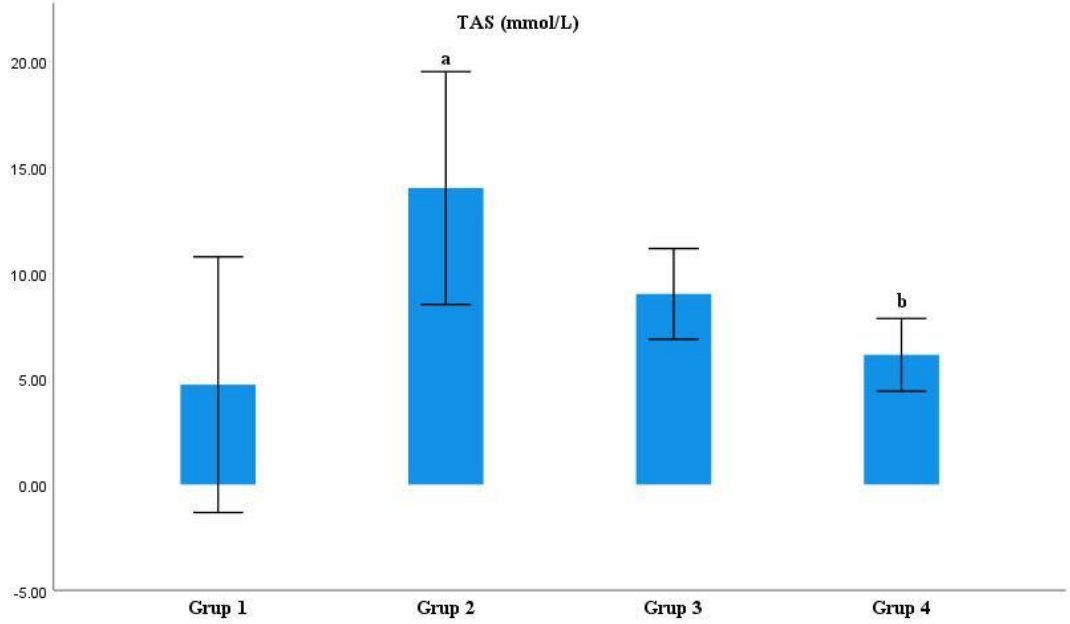
4.7 TAS Düzeylerini Değerlendirilmesi

TAS düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında grup 1'e göre grup 2'de artış belirlendi ($p<0,01$). Grup 2'ye göre grup 4'te TAS düzeylerinde düşüş olduğu gözlemlendi, ($p<0,01$) (Şekil 4.7. ve Çizelge 4.7.).

Çizelge 4.7. TAS değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

Gruplar	TAS (mmol/L) ($\bar{X} \pm SS$)
Grup 1 (n=8)	4.72 $\pm$ 5.76
Grup 2 (n=8)	14.02 $\pm$ 5.25
Grup 3 (n=8)	9.01 $\pm$ 2.04
Grup 4 (n=8)	6.13 $\pm$ 1.64

$\bar{X} \pm SS$: Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, Grup 1: Standart yem, Grup 2: Ketojenik diyet, Grup 3: Yüksek yağlı diyet, Grup 4: Vegan diyet.



Şekil 4.7. TAS değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.
Grup 1'e göre fark: a; ($p < 0,01$) Grup 2'ye göre fark: b; ($p < 0,01$)

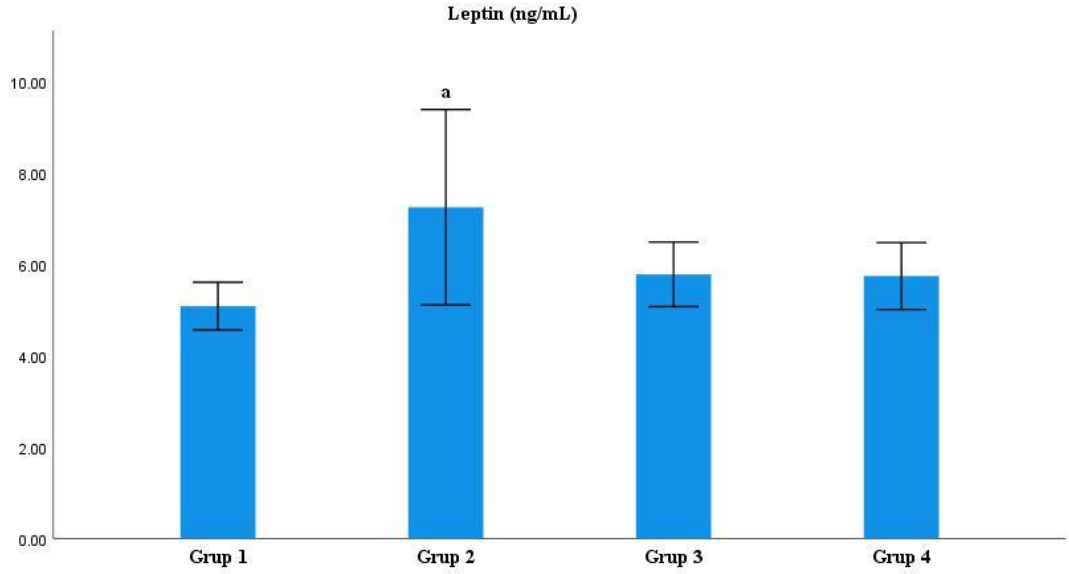
4.8 Leptin Düzeylerini Değerlendirilmesi

İstatistiksel karşılaştırmada grup 1'e göre grup 2'de leptin düzeylerinde artış olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$) (Şekil 4.8. ve Çizelge 4.8.).

Çizelge 4.8. Leptin değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

Gruplar	Leptin (ng/mL) ($\bar{X} \pm SS$)
Grup 1 (n=8)	5.08 $\pm$ 0.50
Grup 2 (n=8)	7.24 $\pm$ 2.04
Grup 3 (n=8)	5.78 $\pm$ 0.67
Grup 4 (n=8)	5.74 $\pm$ 0.70

$\bar{X} \pm SS$: Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, Grup 1: Standart yem, Grup 2: Ketojenik diyet, Grup 3: Yüksek yağlı diyet, Grup 4: Vegan diyet.



Şekil 4.8. Leptin değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.
Grup 1'ye göre fark: a; (p<0,05)

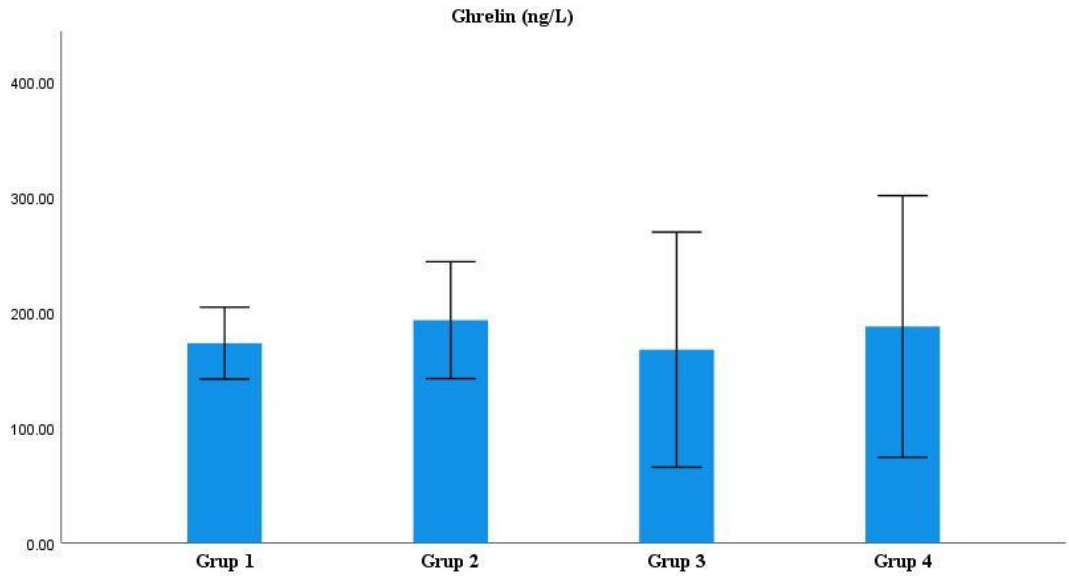
4.9 Ghrelin Düzeylerini Değerlendirilmesi

İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmada ghrelin düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05) (Şekil 4.9. ve Çizelge 4.9.).

Çizelge 4.9. Ghrelin değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

Gruplar	Ghrelin (ng/L) ($\bar{X} \pm SS$)
Grup 1 (n=8)	173.22 $\pm$ 29.71
Grup 2 (n=8)	193.22 $\pm$ 48.34
Grup 3 (n=8)	167.56 $\pm$ 97.23
Grup 4 (n=8)	187.67 $\pm$ 91.44

$\bar{X} \pm SS$: Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, Grup 1: Standart yem, Grup 2: Ketojenik diyet, Grup 3: Yüksek yağlı diyet, Grup 4: Vegan diyet.



Şekil 4.9. Ghrelin değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

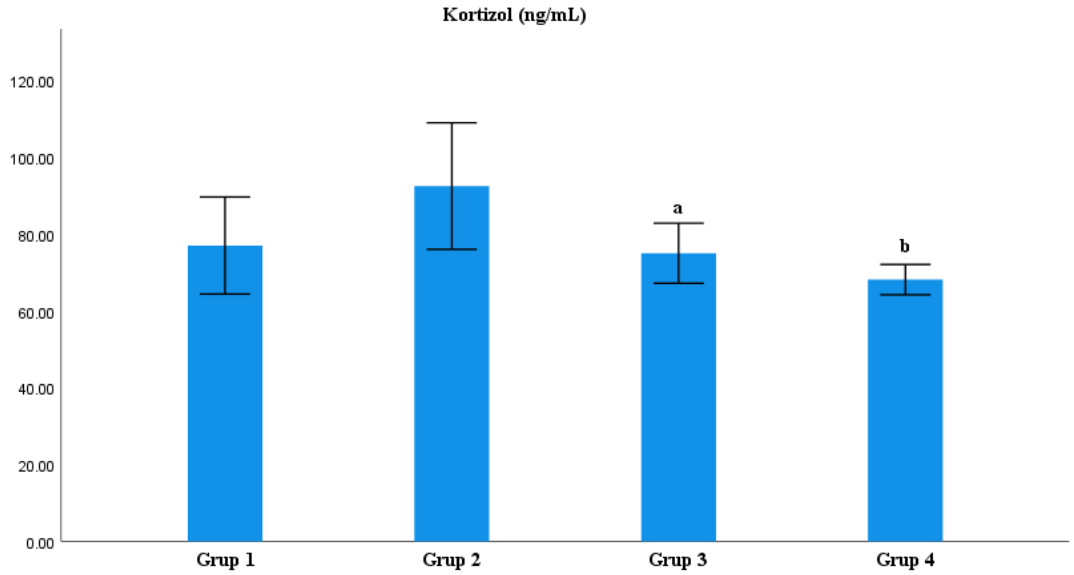
4.10 Kortizol Düzeylerini Değerlendirilmesi

Kortizol düzeyleri istatistiksel karşılaştırıldığında grup 2'ye göre grup 3'te ve grup 4'te kortizol düzeylerinde düşüş olduğu belirlendi ($p < 0,05$), ($p < 0,01$) (Şekil 4.10. ve Çizelge 4.10.).

Çizelge 4.10. Kortizol değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

Gruplar	Kortizol (ng/mL) ($\bar{X} \pm SS$)
Grup 1 (n=8)	76.97 $\pm$ 12.04
Grup 2 (n=8)	92.46 $\pm$ 15.69
Grup 3 (n=8)	74.98 $\pm$ 8.46
Grup 4 (n=8)	68.12 $\pm$ 3.74

$\bar{X} \pm SS$: Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, Grup 1: Standart yem, Grup 2: Ketojenik diyet, Grup 3: Yüksek yağlı diyet, Grup 4: Vegan diyet.



Şekil 4.10. Kortizol değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.
Grup 2'ye göre fark: a; ($p < 0,05$) Grup 2'ye göre fark: b; ($p < 0,01$)

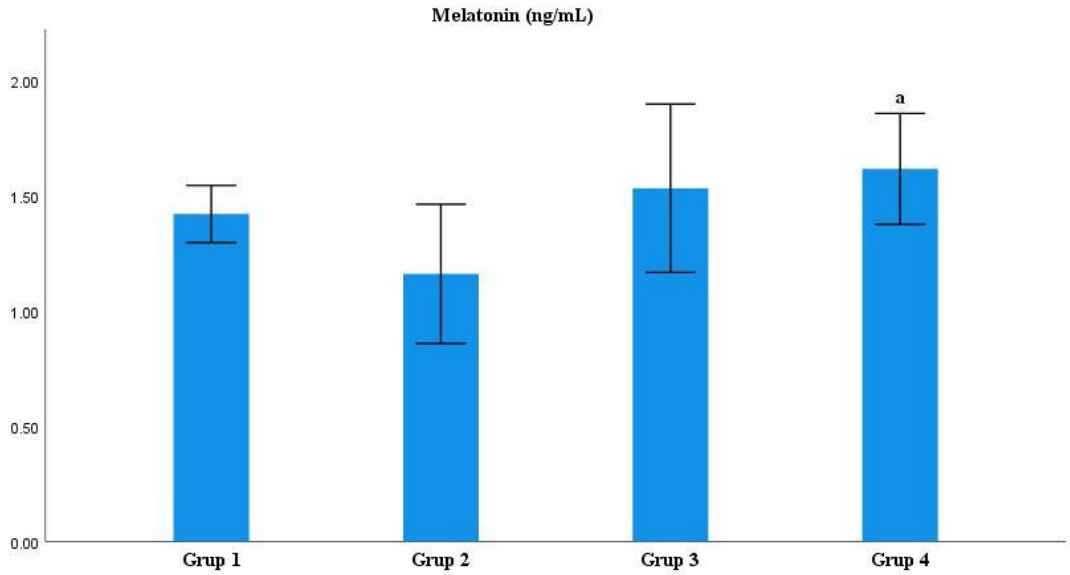
4.11 Melatonin Düzeylerini Değerlendirilmesi

Melatonin düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında grup 2'ye göre grup 4'te melatonin düzeylerinde artış olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$) (Şekil 4.11. ve Çizelge 4.11.).

Çizelge 4.11. Melatonin değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

Gruplar	Melatonin (ng/mL) ($\bar{X} \pm SS$)
Grup 1 (n=8)	1.42 $\pm$ 0.12
Grup 2 (n=8)	1.16 $\pm$ 0.29
Grup 3 (n=8)	1.53 $\pm$ 0.35
Grup 4 (n=8)	1.62 $\pm$ 0.23

$\bar{X} \pm SS$: Aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, Grup 1: Standart yem, Grup 2: Ketojenik diyet, Grup 3: Yüksek yağlı diyet, Grup 4: Vegan diyet.



Şekil 4.11. Melatonin değerleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.
Grup 2'ye göre fark: a; (p<0,05)

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

5.1 Deneysel Beslenme Modellerinin SIRT1 Üzerine Etkileri

KD, karbonhidrat alımının ciddi ölçüde sınırlandırıldığı, enerji ihtiyacının büyük oranda yağlardan karşılandığı ve fizyolojik ketozis durumunu indükleyen beslenme modelidir. Bu metabolik durum, başlıca keton cisimleri olan β -hidroksibutirat (β -HB), asetoasetat ve asetondan oluşur. KD'nin yalnızca enerji metabolizması değil, aynı zamanda hücresel sinyal yolları, epigenetik düzenleme ve yaşlanma ile ilişkili moleküller üzerinde de belirgin etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Bu moleküllerin başında, NAD^+ bağımlı deasetilazlardan oluşan Sirtuin ailesinin önemli bir üyesi olan SIRT1 gelmektedir (Grabacka vd., 2016).

SIRT1, hücrede enerji durumu ile bağlantılı olarak aktifleşen ve metabolik homeostazın korunmasında kilit rol oynayan bir proteindir. SIRT1'in aktivitesi, hücresel NAD^+ / $NADH$ oranına bağımlıdır. KD'nin temel özelliği olan karbonhidrat azlığı, glikolizi baskılar ve hücrede NAD^+ düzeylerinin yükselmesine yol açar. Bu artış, SIRT1'in aktivasyonunu tetikler. Böylece SIRT1, hücre içi enerji dengesizliğine karşı adaptif yanıtların başlatılmasında rol alır (Tozzi vd., 2022).

SIRT1'in KD'yle indüklenen aktivasyonu, metabolik genlerin epigenetik düzeyde yeniden programlanmasını sağlar. Özellikle peroksizom proliferatör-aktif edilen reseptör gama koaktivatörü 1-alfa (PGC-1 α), FOXO1, p53 ve NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerini deasetile ederek mitokondriyal biyogenez, antioksidan savunma ve inflamasyon regülasyonu gibi süreçleri düzenler. KD'de artan SIRT1 aktivitesi, bu yollar aracılığıyla oksidatif stresi azaltır, insülin hassasiyetini artırır ve hücresel yaşlanmayı yavaşlatır (Pang vd., 2024).

Özellikle β -HB'nin, SIRT1 aktivitesini doğrudan veya dolaylı olarak artırdığı yönünde bulgular mevcuttur. β -HB, hem NAD^+ seviyelerini artırarak SIRT1'i dolaylı olarak aktive eder, hem de histon deasetilazları (HDAC) üzerinde inhibe edici etki göstererek epigenetik manzarayı SIRT1 lehine değiştirir. Bu durum, KD'nin SIRT1 üzerinden hem metabolik hem de antiinflamatuvar etkilerini açıklamada önemli bir mekanizma sunmaktadır (Shimazu vd., 2013).

Hayvan modelleri ve hücre kültürü çalışmalarında, KD'nin SIRT1 ekspresyonunu artırdığı, özellikle karaciğer, kas ve beyin gibi dokularda mitokondriyal fonksiyonu iyileştirdiği raporlanmıştır. Ayrıca SIRT1 aracılığıyla NF- κ B'nin deasetilasyonu yoluyla proinflamatuvar gen ekspresyonu baskılanmakta, bu da kronik inflamasyonun önlenmesine katkı sağlamaktadır. Bu etkiler, KD'nin nörodejeneratif hastalıklar, obezite ve metabolik sendrom gibi durumlarda koruyucu rol üstlenmesinde SIRT1'in merkezi bir aracılık işlevi gördüğünü göstermektedir (Lu vd., 2018).

Bununla birlikte, insan çalışmalarında KD'nin uzun vadeli etkileri ve SIRT1 üzerindeki spesifik düzenleyici rolleri halen araştırılmaktadır. Bazı klinik veriler, KD uygulanan bireylerde SIRT1 düzeylerinde artış olduğunu desteklese de, bu bulgular henüz sınırlı örneklem büyüklükleriyle elde edilmiştir. Bu nedenle, KD'nin SIRT1 ve diğer sirtuinler üzerindeki etkilerinin netleştirilebilmesi için kontrollü, uzun vadeli ve çok merkezli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (Jiang vd., 2022).

KD'nin SIRT1 üzerindeki etkisi, yalnızca enerji metabolizmasında değil, aynı zamanda epigenetik regülasyon, inflamasyon kontrolü ve oksidatif stresle mücadelede de önemli sonuçlar doğurur. Bu etkileşim, diyetin potansiyel terapötik rollerini daha iyi anlaşılmasına katkı sağlarken, bireysel beslenme yaklaşımlarının kişiselleştirilmesine de zemin hazırlar.

Son yıllarda YYD'nin SIRT1 üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu proteinin metabolik hastalıkların gelişimindeki rolünü daha net ortaya koymuştur (Houtkooper vd., 2012).

YYD, genellikle toplam kalorinin %45-60'ının yağdan sağlandığı bir beslenme modelini ifade eder ve uzun süreli uygulandığında obezite, insülin direnci, hepatik steatoz ve kronik inflamasyon gibi durumlara yol açabilir. Bu patofizyolojik durumlar, hücrel NAD⁺ düzeylerinde azalmaya neden olarak SIRT1'in aktivitesini baskılar. Çünkü SIRT1'in fonksiyonu doğrudan NAD⁺/NADH oranına bağlıdır. NAD⁺ seviyelerindeki düşüş, SIRT1 aracılığıyla düzenlenen enerji metabolizmasının ve hücrel savunma sistemlerinin bozulmasına yol açar (Feige vd., 2008; Yoshino vd., 2011).

YYD ile birlikte hücrelerde serbest yağ asidi birikimi artar, bu da lipotoksositeye ve mitokondriyal disfonksiyona neden olur. Mitokondrilerdeki bozulma, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak oksidatif stres düzeyini yükseltir. Bu durum, SIRT1'in substratları arasında yer alan PGC-1 α , FOXO ve p53 gibi transkripsiyon faktörlerinin etkinliğini azaltır; çünkü SIRT1 bu proteinleri deasetile ederek onların antioksidan genleri aktive etmesini sağlar. Deasetilasyon süreçlerinin aksamasıyla birlikte hücrede antioksidan savunma kapasitesi düşer, oksidatif hasar birikir (Lagouge vd., 2006).

Öte yandan, YYD inflamatuvar sinyal yollarını da aktive eder. Artan TNF- α ve IL-6 düzeyleri, NF- κ B yolaklarını uyarır ve bu da SIRT1 gen ekspresyonunu baskılayıcı bir geri bildirim oluşturur. Normalde SIRT1, NF- κ B'yi deasetile ederek inflamasyonu sınırlandırır; ancak YYD koşullarında SIRT1 baskılandığında bu denge bozulur ve kronik inflamasyon gelişir (Houtkooper vd., 2012). SIRT1 ekspresyonundaki azalma, karaciğerde yağ asidi oksidasyonu ile ilişkili genlerin ekspresyonunu düşürerek hepatik steatoza neden olabilir (Feige vd., 2008). Benzer şekilde, beyaz adipoz dokuda SIRT1 düzeylerinin düşmesi, termogenezele ilgili genlerin (örneğin UCP1) baskılanmasına ve insülin duyarlılığının azalmasına yol açar (Yoshino vd., 2011). Hipotalamusta ise SIRT1 düzeylerinin azalması, enerji dengesi ve iştah kontrolünün bozulmasına neden olur. Bu, nöropeptid Y gibi oreksijenik sinyallerin artışı ve POMC gibi anoreksijenik sinyallerin azalmasıyla sonuçlanır (Koltai vd., 2010).

Bu olumsuz etkileri sınırlamak amacıyla çeşitli farmakolojik ve nutrasötik yaklaşımlar araştırılmaktadır. Bunların başında, SIRT1'in doğal aktivatörlerinden biri olan resveratrol gelmektedir. Resveratrol, hem NAD⁺ seviyelerini artırarak hem de doğrudan SIRT1'i aktive ederek mitokondriyal fonksiyonu iyileştirir, oksidatif stresi azaltır ve metabolik parametreleri düzeltir. Lagouge ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında, resveratrolün YYD ile beslenen farelerde mitokondriyal kapasiteyi ve aerobik dayanıklılığı artırdığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, NAD⁺ biyosentezinin ara ürünleri olan nikotinamid mononükleotid (NMN) ve nikotinamid ribozid (NR) gibi moleküllerin takviyesiyle SIRT1 aktivitesinin yeniden kazanıldığı ve metabolik düzelmeler sağlandığı bildirilmiştir (Yoshino vd., 2011).

YYD, NAD⁺ metabolizmasını bozarak ve inflamasyonu artırarak SIRT1'in hem ekspresyonunu hem de aktivitesini olumsuz etkiler. SIRT1'in enerji homeostazi, oksidatif stres kontrolü ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesindeki merkezi rolü göz önüne alındığında, bu protein metabolik hastalıkların hem patogeneğinde hem de tedavisinde önemli bir hedef olarak değerlendirilmektedir. Dolayısıyla, SIRT1 aktivitesini destekleyen beslenme yaklaşımları ve takviyeler, YYD'nin olumsuz sonuçlarını sınırlamak adına umut verici stratejiler sunmaktadır.

Diyetle alınan makro- ve mikro besinlerin yanı sıra biyoaktif bileşenler de SIRT1'in ekspresyon ve aktivitesini doğrudan etkileyebilmektedir. Vegan diyetler, et, süt ve yumurta gibi hayvansal ürünleri tamamen dışlayarak bitkisel kaynaklara dayalı bir beslenme modeli sunar. Bu diyet modeli, polifenoller, flavonoidler ve lif açısından zengindir, fakat bazı kritik mikronutrientlerin (B12 vitamini, demir, çinko) sınırlı alımı nedeniyle epigenetik ve metabolik düzeyde farklı etkiler oluşturabilir (Craig, 2009).

Vegan diyetin potansiyel olarak SIRT1 aktivitesini destekleyen önemli bir yönü, içeriğinde bulunan polifenollerdir. Özellikle resveratrol, kuersetin ve kurkumin gibi bileşikler, SIRT1 aktivasyonunu destekleyerek mitokondriyal biyogenezi artırabilir ve oksidatif stresi azaltabilir. Hayvansal ürünler tüketmeyen bireylerde bu tür bitkisel bileşenlerin daha fazla alınması, teorik olarak SIRT1 düzeylerinin korunmasına yardımcı olabilir. Örneğin, resveratrolün SIRT1'i doğrudan aktive ettiği ve metabolik hastalık modellerinde insülin hassasiyetini artırdığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Lagouge vd., 2006).

Ancak vegan diyetin SIRT1 üzerindeki etkileri her zaman olumlu değildir. 2020 yılında yapılan bir çalışmada, omnivor, lakto-ovo ve vegan bireylerin kısa süreli şiddetli egzersiz sonrası kan hücrelerinde SIRT1, SIRT3 ve SIRT5 düzeyleri analiz edilmiştir. Egzersiz sonrasında omnivor ve vejetaryen bireylerde SIRT1 düzeyleri artarken, vegan grupta bu aktivitede anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. İlginç biçimde, vegan bireylerin askorbik asit ve tokoferol gibi antioksidanları daha yüksek oranda tüketmesine rağmen, egzersiz sonrası plazma MDA düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu durum, vegan diyetin oksidatif stresle başa çıkma kapasitesinde sınırlılık olabileceğini ve bunun SIRT1 aktivitesine olumsuz yansıtılabileceğini düşündürmektedir (Wong vd., 2018).

Ayrıca vegan diyetle sık görülen B12 vitamini eksikliği de SIRT1 fonksiyonları üzerinde etkili olabilir. B12 vitamini, metilasyon döngüsünün ve dolaylı yoldan NAD⁺ metabolizmasının sağlıklı yürütülmesinde görev alır. NAD⁺ seviyeleri düştüğünde SIRT1 aktivitesi azalır. Bu nedenle, yeterli B12 alımı sağlanmadan sürdürülen uzun süreli bir vegan diyet, teorik olarak SIRT1 aktivitesinde düşüşe neden olabilir (O’Callaghan ve Vassilopoulos, 2017; Allen, 2008).

Vegan diyetin SIRT1 üzerindeki etkileri çok boyutludur. Polifenol zenginliği SIRT1 aktivasyonunu destekleyebilirken, egzersizle birlikte ortaya çıkan oksidatif stres karşısında bu etkinin yeterli olup olmadığı tartışmalıdır. Ayrıca NAD⁺ biyosentezinde görevli mikro besinlerin sınırlı alımı, SIRT1’in işlevselliğini azaltabilecek başka bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle, vegan bireylerin beslenme planlarını bilimsel temelde dengelemeleri ve gerektiğinde B12, demir, çinko gibi destekleri alarak SIRT1’in homeostatik dengesini korumaları önem taşımaktadır (Craig, 2009; O’Callaghan ve Vassilopoulos, 2017).

Bahsedilen çalışmaların aksine, çalışmamızda SIRT1 düzeyleri açısından, KD ile beslenen ratlara kıyasla standart yem ve YYD ile beslenen ratlarda daha yüksek SIRT1 seviyeleri tespit edilmiştir. Çalışmamızda gözlenen azalma KD’nin yüksek yağ oranı ve karbonhidrat kısıtlamasının SIRT1 seviyelerini farklı mekanizmalarla etkileyebileceğini düşündürmektedir. SIRT1 düzeylerinde KD ile beslenen ratlarda gözlenen düşüş, diyetin düşük karbonhidrat, yüksek yağ içeriğine bağlı olarak enerji metabolizmasındaki değişimlere ve oksidatif stres yanıtlarına bağlı olabilir. SIRT1, NAD⁺-bağımlı bir deasetilazdır ve enerji dengesizliği durumlarında regüle edilir. KD, NAD⁺/NADH oranlarını etkileyerek SIRT1 aktivitesini modüle edebilir. Özellikle çalışmamızdaki gibi kısa süreli ketojenik uygulamalarda, bu adaptasyon tam gelişmemiş olabilir.

5.2 Deneysel Beslenme Modellerinin NF-κB Üzerine Etkileri

KD, karbonhidrat alımını ciddi şekilde kısıtlayarak vücudu ketozis adı verilen metabolik bir duruma sokar. Bu süreçte, enerji kaynağı olarak glikoz yerine yağlardan türetilen keton cisimleri (özellikle β-hidroksibutirat ve asetoasetat) kullanılır. NF-κB, hücrel stres, enfeksiyon ve inflamasyon gibi çeşitli uyaranlara yanıt veren önemli bir transkripsiyon faktörüdür. KD’nin, bu inflamatuvar yolağın

aktivitesini modüle ederek anti-inflamatuar etkiler gösterebildiği ileri sürülmektedir. Özellikle β -hidroksibutiratın HDAC (histon deasetilaz) inhibitörü olarak rol alması, NF- κ B'nin hedef genlerinin ekspresyonunu baskılayabilir (Youm vd., 2015).

KD'nin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri bağlamında da NF- κ B ile ilişkili çalışmalar yapılmıştır. Özellikle epilepsi ve nörodejeneratif hastalıklarda kullanılan KD, nöronal inflamasyonu azaltarak fayda sağlayabilir. Bir hayvan modelinde KD uygulamasının, hipokampusta NF- κ B aktivitesini baskıladığı ve glial hücre aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, KD'nin nöroprotektif etkilerinin NF- κ B inhibisyonuyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Koh vd., 2020).

KD'nin NF- κ B üzerindeki etkileri bağlama ve dokuya bağlı olarak değişmektedir. Diyetin anti-inflamatuar etkileri başta karaciğer ve beyin dokusunda belirginleşirken, bazı periferik dokularda lokal inflamatuvar yanıtlar görülebilmektedir. Ancak genel eğilim, KD'nin kronik inflamasyonun baskılanmasında potansiyel bir destekleyici olduğu yönündedir. Bununla birlikte, bu mekanizmaların tam olarak aydınlatılması için daha fazla uzun vadeli, kontrollü insan çalışmasına ihtiyaç vardır (Paoli vd., 2023).

YYD, vücuttaki inflamatuvar yanıtları etkileyebilen önemli bir beslenme faktörüdür. YYD'nin NF- κ B aktivitesini nasıl etkilediği, son yıllarda yapılan çalışmalarla daha ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Bu diyetlerin, NF- κ B yolaklarını nasıl aktive ettiği ve inflamasyon üzerine nasıl etki yaptığı konusunda farklı bulgular ortaya çıkmıştır (Tang vd., 2024).

Bir çalışmada, kısa süreli YYD uygulamasının farelerin bağırsak dokusunda Toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) ve NF- κ B sinyal yolunu aktive ettiğini ortaya koymuştur. Bu aktivasyon, bağırsaklarda düşük dereceli bir inflamasyona yol açmış ve inflamasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunu artırmıştır. YYD'nin, bağırsaklarda mikrobiyota ve inflamasyonun etkileşimiyle NF- κ B yolaklarını aktive edebileceği düşünülmektedir (Qian vd., 2024).

Pankreas üzerine yapılan bir çalışmada, YYD'nin pankreatik dokuda NF- κ B/p65 alt biriminin nükleer ekspresyonunu artırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) seviyelerinin

yükseldiği belirtilmiştir. Bu bulgular, YYD'nin pankreas dokusunda inflamasyonu artırıcı etkilerinin olduğunu ve NF-κB'nin bu süreçte etkin bir rol oynadığını göstermektedir (Yu vd., 2022).

Ancak, YYD'nin NF-κB üzerindeki etkileri her dokuda aynı değildir. Wistar sıçanları üzerinde yapılan bir başka çalışmada, YYD'nin peritoneal makrofajlarda lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan NF-κB aktivasyonunu azalttığı ve buna bağlı olarak proinflamatuvar sitokin üretiminin düştüğü gözlemlenmiştir. Bu bulgu, YYD'nin bazı bağışıklık hücrelerinde inflamatuvar yanıtı baskılayabileceğini ve genel olarak bağışıklık sistemi üzerinde farklı etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir (Borges vd., 2013; Zhang vd., 2015).

YYD'nin NF-κB üzerindeki etkisi karmaşık bir yapıya sahiptir ve bu etki, dokuya, uygulama süresine ve kullanılan yağ türüne bağlı olarak değişebilir. Bazı dokularda inflamasyonu artırıcı etkiler gözlemlenirken, diğerlerinde bu etkiler baskılanabilir. YYD'nin NF-κB yoluyla inflamasyon üzerindeki etkilerini daha iyi anlayabilmek için daha fazla araştırma yapılması gerektiği düşünülmektedir (Catrysse vd., 2017).

Vegan diyetler, genellikle yüksek miktarda antioksidan, lif ve fitokimyasallar içerir. Bu bileşenler, NF-κB'nin aktivasyonunu baskılayarak inflamatuvar yanıtları azaltabilir. Özellikle, polifenoller ve flavonoidler gibi bitki bazlı bileşiklerin, NF-κB yollarını inhibe ederek proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu durum, kronik inflamasyonun azaltılmasına ve ilgili hastalıkların riskinin düşürülmesine katkı sağlayabilir (Clemente-Suárez vd., 2025).

Vegan diyetin uzun vadeli etkileri üzerine yapılan bir çalışmada, üç yıldan uzun süre vegan diyeti uygulayan bireylerde zonulin seviyelerinin azaldığı ve bağırsak geçirgenliğinin iyileştiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, vegan diyetin NF-κB aktivitesini azaltarak bağırsak bariyer fonksiyonunu güçlendirebileceğini göstermektedir (Jenko Pražnikar vd., 2023).

Vegan diyetlerin nörolojik sağlık üzerindeki etkileri de NF-κB ile ilişkilidir. Bitki bazlı diyetler, proinflamatuvar yolları inhibe ederek kronik inflamasyonu azaltabilir. Bu durum, bilişsel gerileme ile ilişkili kronik inflamasyonun azaltılmasına katkı sağlayabilir (Jiang vd., 2021).

Vegan diyetin NF-κB üzerindeki etkileri, diyetin bileşimi, süresi ve bireysel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Ancak, mevcut bilimsel veriler, vegan diyetin NF-κB aktivitesini modüle ederek inflamasyonu azaltabileceğini ve buna bağlı olarak çeşitli kronik hastalıkların riskini düşürebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, vegan diyetin sağlık üzerindeki potansiyel faydalarını daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda NF-κB düzeylerinde gruplar arasında fark olmaması çalışmamızın deney süresinin inflamatuvar yanıtı tetikleyecek kadar uzun olmamasına veya kullanılan diyetlerin sistemik inflamasyonu başlatacak kadar şiddetli etkiler yaratmamasına bağlanabilir.

5.3 Deneysel Beslenme Modellerinin MDA Üzerine Etkileri

KD'nin MDA üzerindeki etkileri, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu bağlamında önemli bir araştırma alanıdır. MDA, hücrel zarların lipid bileşenlerinin oksidatif hasarı sonucu oluşan bir yan üründür ve genellikle oksidatif stresin biyobelirteci olarak kullanılır. KD'nin MDA seviyeleri üzerindeki etkisi, diyetin süresi, uygulama şekli ve organizmanın fizyolojik durumu gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

Bazı araştırmalar, KD'nin kısa vadeli uygulanmasının MDA seviyelerini azaltabileceğini ve böylece oksidatif stresi hafifletebileceğini göstermektedir. Örneğin, travmatik beyin hasarı modeli kullanılan bir çalışmada, KD uygulanan sıçanlarda hem sitozolik hem de mitokondriyal MDA seviyelerinde belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. Bu durum, keton cisimlerinin serbest radikalleri doğrudan temizleyici etkileri ve antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırma yetenekleriyle ilişkilendirilmiştir (Greco vd., 2016).

Ancak, uzun süreli KD uygulamalarının MDA seviyeleri üzerindeki etkileri konusunda farklı bulgular mevcuttur. Örneğin, 60 gün boyunca KD ile beslenen sağlıklı Wistar sıçanlarında, karaciğer ve böbrek dokularında MDA seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Bu artış, aynı zamanda plazma SOD seviyelerinde yaklaşık %80'lik bir azalma ile birlikte görülmüştür. Bu bulgular, uzun süreli KD'nin bazı durumlarda oksidatif stresi artırabileceğini ve lipid peroksidasyonunu teşvik edebileceğini düşündürmektedir (Arsyad vd., 2020).

YYD'nin MDA seviyelerini artırdığına dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Örneğin, bir çalışmada, YYD ile beslenen sıçanlarda plazma ve karaciğer MDA seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Bu artış, oksidatif stresin arttığını ve lipid peroksidasyonunun hızlandığını göstermektedir. Ayrıca, bu çalışmada, YYD'nin antioksidan enzim aktivitelerini azalttığı da belirtilmiştir (Huang vd., 2023).

Benzer şekilde, başka bir çalışmada, YYD ile beslenen sıçanlarda karaciğer ve böbrek dokularında MDA seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. Bu artış, oksidatif stresin arttığını ve lipid peroksidasyonunun hızlandığını göstermektedir. Ayrıca, bu çalışmada, YYD'nin antioksidan enzim aktivitelerini azalttığı da belirtilmiştir (Noeman vd., 2011).

Vegan diyetlerin MDA seviyeleri üzerindeki etkisi, diyetin süresi, uygulama şekli ve organizmanın fizyolojik durumu gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Asfandiyar vd., 2024).

Vegan diyetlerin MDA seviyelerini azaltabileceğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Almanya ve Finlandiya'da gerçekleştirilen bir çalışmada, vegan bireylerde 8-iso-prostaglandin F2 α ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) gibi oksidatif stres biyobelirteçlerinin seviyelerinin omnivorlara kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur. Ancak, MDA seviyeleri açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Bu durum, vegan diyetlerin bazı oksidatif stres biyobelirteçleri üzerinde olumlu etkileri olabileceğini, ancak MDA seviyeleri üzerindeki etkisinin net olmadığını göstermektedir (Dietrich vd., 2022).

Başka bir çalışmada, bitki bazlı diyetlerin MDA seviyeleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada, bitki bazlı diyetlerin MDA seviyelerini azaltabileceği, ancak bu etkinin diyetin süresi ve bireylerin sağlık durumuna bağlı olarak değişebileceği belirtilmiştir (Ilari vd., 2025).

Çalışmamızda MDA düzeylerinde değişiklik gözlenmemesi, lipid peroksidasyonu zamanla birikmesinden ve 4 haftalık diyet modellerinde oksidatif hasarın birikmesi için yeterli olmayabilir.

Sonuç olarak, deneysel beslenme modellerinin MDA seviyeleri üzerindeki etkileri konusunda mevcut bilimsel veriler sınırlıdır ve sonuçlar tutarsızdır. Bazı çalışmalar,

bu diyetlerin MDA seviyelerini azaltabileceğini öne sürerken, diğerleri anlamlı bir fark bulamamıştır. Bu nedenle, bu diyetlerin MDA seviyeleri üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

5.4 Deneysel Beslenme Modellerinin SOD Üzerine Etkileri

Bazı çalışmalar, KD'nin SOD seviyelerini artırabileceğini göstermektedir. Örneğin, travmatik beyin hasarı (TBI) sonrası KD uygulanan sıçanlarda, SOD1 ve SOD2 protein ekspresyonunda artış gözlemlenmiştir. Bu artış, keton cisimlerinin antioksidan özellikleri ve mitokondriyal fonksiyonların iyileştirilmesiyle ilişkilendirilmiştir (Greco vd., 2016).

Benzer şekilde, obez kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük karbonhidratlı KD'nin 4. ve 8. haftalarında SOD seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Bu bulgu, KD'nin oksidatif stresle mücadelede SOD aktivitesini artırabileceğini düşündürmektedir (Drabińska, 2024).

Ancak, KD'nin SOD üzerindeki etkileri konusunda çelişkili bulgular da mevcuttur. Örneğin, 3 hafta süresince KD uygulanan taekwondo sporcularında SOD seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bu durum, diyetin süresi ve bireysel faktörlerin SOD aktivitesi üzerindeki etkisini vurgulamaktadır (Rhyu vd., 2014).

Bazı araştırmalar, YYD'nin kısa vadede SOD aktivitesini artırabileceğini göstermektedir. Örneğin, bir çalışmada, YYD uygulanan farelerde CuZn-SOD aktivitesinin ilk haftada yükseldiği ve bu artışın 3. haftaya kadar devam ettiği, ancak 12. haftada belirgin bir azalma gösterdiği bildirilmiştir. Bu bulgu, YYD'nin başlangıçta antioksidan savunmayı uyarabileceğini, ancak uzun vadede bu etkinin sürdürülemeyeceğini düşündürmektedir (Cavaliere vd., 2018).

Diğer yandan, YYD'nin SOD aktivitesini azaltabileceğine dair bulgular da mevcuttur. Örneğin, bir çalışmada, YYD ile beslenen sıçanların retroperitoneal yağ dokusunda SOD aktivitesinin azaldığı, buna karşın KAT aktivitesinin arttığı ve MDA seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu durum, YYD'nin oksidatif stresi artırarak antioksidan savunma sistemini olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir (Kahraman vd., 2018).

Ayrıca, YYD'nin SOD aktivitesini baskılayabileceği ve bu durumun çeşitli sağlık sorunlarına yol açabileceği belirtilmiştir. Örneğin, bir çalışmada, YYD'nin bakır taşıyıcı proteinlerin azalmasına neden olarak SOD1 aktivitesini baskıladığı ve bunun sonucunda bilişsel bozukluklar gibi olumsuz etkilerin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (Lu vd., 2021).

Araştırmalar vegan diyetlerin SOD aktivitesini azaltabileceğini öne sürmektedir. Örneğin, Romanya'da yapılan bir çalışmada, uzun süreli lakto-ovo vejetaryen diyet uygulayan bireylerde eritrosit SOD aktivitesinin azaldığı ve bu azalmanın diyet süresiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu durum, vegan diyetlerin SOD aktivitesi üzerindeki etkisinin karmaşık olduğunu ve bireysel faktörlere bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir (Boancă vd., 2014).

Ayrıca, bitki bazlı diyetlerin genel olarak oksidatif stres ve inflamasyon seviyelerini azaltabileceği belirtilmiştir. Bir sistematik derlemede, bitki bazlı diyetlerin oksidatif stres ve inflamasyon biyobelirteçlerini düşürdüğü ve bu etkinin SOD aktivitesiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Aleksandrova vd., 2021).

Çalışmamızda SOD düzeylerinin tüm deneysel diyet gruplarında standart yem ile beslenen gruba göre azaldığı gözlenmiştir. Bu durum, diyetlerin antioksidan enzim aktivitesi üzerinde etkileri olduğunu düşündürmektedir. SOD seviyesindeki düşüş, diyet kaynaklı değişen serbest radikal üretimi ile ilişkili olabilir.

Deneysel beslenme modellerinin SOD aktivitesi üzerindeki etkileri, bireyin sağlık durumu, diyetlerin süresi ve uygulama şekline bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bazı çalışmalar SOD seviyelerinde artış bildirirken, diğerleri anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bu nedenle, bu diyetlerin SOD üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla kontrollü ve uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.5 Deneysel Beslenme Modellerinin KAT Üzerine Etkileri

KD'nin KAT seviyelerini artırabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, travmatik beyin hasarı (TBI) sonrası KD uygulanan sıçanlarda, KAT aktivitesinde artış gözlemlenmiştir. Bu artış, keton cisimlerinin antioksidan özellikleri ve mitokondriyal fonksiyonların iyileştirilmesiyle ilişkilendirilmiştir (Greco vd., 2016).

Hayvan modelleri üzerinde yapılan alışmalar, KD'nin KAT ekspresyonunu artırabileceğini göstermektedir. Örneğin, epileptik farelerde yapılan bir araştırmada, KD'nin hipokampusta KAT mRNA ve protein düzeylerini artırdığı ve bu etkinin peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama 2 (PPARγ2) aktivasyonu aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmiştir. Ayrıca, KAT inhibitörü kullanıldığında KD'nin nöroprotektif etkilerinin azaldığı gözlemlenmiştir, bu da KAT'ın KD'nin nöroprotektif etkilerinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (Knowles vd., 2018).

Bir alışmada, YYD uygulanan farelerde kalp mitokondrilerinde KAT ekspresyonunun ve aktivitesinin arttığı bildirilmiştir. Bu artış, YYD'nin başlangıçta antioksidan savunmayı uyarabileceğini düşündürmektedir (Rindler vd., 2013). Bu alışma YYD'nin kısa vadede KAT aktivitesini artırabileceğini göstermektedir.

Ancak, YYD'nin uzun vadede KAT aktivitesini azaltabileceğine dair bulgular da mevcuttur. Örneğin, bir çalışmada, YYD ile beslenen sıçanların karaciğerlerinde KAT aktivitesinin azaldığı ve oksidatif stres belirteçlerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu durum, YYD'nin uzun vadede antioksidan savunma sistemini olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir (Lasker vd., 2019).

Ayrıca, YYD'nin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri de KAT aktivitesini etkileyebilir. Örneğin, bir çalışmada, YYD'nin bağırsak ortamında ROS seviyelerini artırarak yüksek KAT aktivitesine sahip *Lactobacillus sakei* suşlarının kolonizasyonunu teşvik ettiği bildirilmiştir. Bu durum, YYD'nin bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek KAT aktivitesini dolaylı olarak etkileyebileceğini göstermektedir (Lee vd., 2021).

Vegan diyetin KAT zerindeki etkisi, antioksidan savunma sisteminin güçlendirilmesi ve oksidatif stresin azaltılması açısından önemli bir araştırma konusudur. Vegan diyetin KAT aktivitesini nasıl modüle ettiği, özellikle kronik hastalıkların önlenmesi ve sağlıklı yaşlanma bağlamında dikkat çekicidir (Sweazea vd., 2017).

Bitki temelli diyetlerin, özellikle meyve, sebze, tam tahıllar, baklagiller, kuruyemişler ve tohumlar gibi antioksidan açısından zengin gıdaları içermeleri

nedeniyle, vücutta KAT aktivitesini artırabileceği düşünülmektedir. Bu gıdalar, C ve E vitaminleri, flavonoidler, karotenoidler ve polifenoller gibi doğal antioksidanlar içerir. Bu bileşenler, serbest radikallerle savaşarak hücrel hasarı azaltabilir ve oksidatif stresin etkilerini hafifletebilir. Bu durum, KAT'ın artmasına ve vücudun antioksidan savunma sisteminin güçlenmesine katkı sağlayabilir (Dietrich vd., 2022).

Çalışmamızda gözlenen KAT düzeylerindeki değişimler, diyet kaynaklı farklı antioksidan talepler ve substrat düzeylerindeki değişimlerle açıklanabilir. Yüksek yağlı ve KD'nin serbest radikal üretimini artırabileceği, bu durumun da antioksidan enzimlerin tüketimini hızlandırarak düzeylerini azaltabileceği öne sürülebilir. Vegan diyetin ise düşük protein içeriği nedeniyle bazı enzim sistemlerinin üretimini sınırlamış olması mümkündür. Katalaz düzeylerinde, vegan diyet ile beslenen ratlarda ileri derecede anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Katalaz, hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonunda görev almaktadır. Vegan diyetle antioksidan içerik yüksek olsa da, düşük protein alımının enzimatik antioksidan savunmayı olumsuz etkileyebileceği öne sürülebilir.

Sonuç olarak, deneysel beslenme modellerinin KAT aktivitesi üzerindeki etkileri karmaşık ve çok yönlüdür. Diyetlerin süresi, bileşimi ve bireyin fizyolojik durumu gibi faktörler, KAT aktivitesinin artmasına veya azalmasına neden olabilir. Bu nedenle, bu diyetlerin antioksidan savunma sistemleri üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

5.6 Deneysel Beslenme Modellerinin NO Üzerine Etkileri

Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, KD'nin beyin dokusunda NO üretimini artırabileceğini göstermektedir. Örneğin, epileptik farelerde yapılan bir araştırmada, KD'nin hipokampusta nöronal nNOS aktivitesini artırarak NO düzeylerini yükselttiği ve bu artışın nöroprotektif etkilere katkı sağladığı bildirilmiştir. Bu bulgular, KD'nin antiepileptik etkilerinin kısmen NO üretimindeki artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Noh vd., 2006).

Benzer şekilde, pilokarpin ile indüklenen status epileptikus (SE) modeli kullanılan bir çalışmada, KD uygulanan farelerde serum NO düzeylerinin, standart diyet uygulanan farelere göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu artışın, KD'nin SE

sırasında nöroprotektif etkilerine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (Kim vd., 2003).

Kardiyovasküler sistem açısından, KD'nin eNOS ekspresyonunu artırarak vasküler fonksiyonu iyileştirebileceği gösterilmiştir. Bu durum, arteriyel gevşemeyi teşvik ederek kan akışını iyileştirebilir ve hipertansiyon riskini azaltabilir. Ayrıca, keton cisimciklerinin (örneğin, β -hidroksibutirat) eNOS aktivitesini artırarak vasküler yaşlanmayı yavaşlatabileceği öne sürülmektedir (Dyńska vd., 2023).

YYD'nin NO üretimi üzerindeki etkisi, kardiyovasküler sağlık ve metabolik hastalıklar bağlamında önemli bir araştırma konusudur. YYD'nin NO biyoyararlanımı üzerindeki etkileri, diyetin süresi, bileşimi ve organizmanın fizyolojik durumu gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

Çalışmalar, YYD'nin NO üretimini olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Örneğin, YYD'nin endotel hücrelerinde AMPK-PI3K-Akt-eNOS yolunu baskılayarak endotel disfonksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Bu durum, NO üretiminin azalmasına ve vasküler fonksiyonların bozulmasına yol açabilir (García-Prieto vd., 2015).

Diğer yandan, YYD'nin NO biyoyararlanımını artırabileceğine dair bulgular da mevcuttur. Örneğin, bir çalışmada, YYD'nin tümör mikroçevresinde NO seviyelerini artırarak inflamasyon ve kanser gelişimi riskini yükselttiği gösterilmiştir (Yadav vd., 2022).

Ayrıca, YYD'nin NO üretimi üzerindeki etkileri, diyetin yağ asidi bileşimine bağlı olarak değişebilir. Örneğin, doymamış yağ asitleri içeren YYD'lerin, leptin/Akt/eNOS sinyal yolunu aktive ederek vasküler L-arginin/NO yolunu iyileştirebileceği ve endotel fonksiyonunu koruyabileceği öne sürülmüştür (Rocha vd., 2019).

Vegan diyetler, özellikle yeşil yapraklı sebzeler, pancar ve diğer nitrat açısından zengin bitkisel gıdaları içermeleri nedeniyle, vücutta NO üretimini artırabilir. Bu gıdalar, diyetle alınan nitratların ağızda nitrite, ardından mide ve sistemik dolaşımda NO'ya dönüşmesini sağlayan nitrat-nitrit-NO yolunu destekler. Bu mekanizma,

endotel fonksiyonunu iyileştirerek kan basıncını düşürebilir ve kardiyovasküler sağlığı destekleyebilir (Lin vd., 2020).

Yapılan bir çalışmada, bitki bazlı protein içeren öğünlerin, hayvansal protein içeren öğünlere kıyasla serum NOx (nitrit ve nitrat) seviyelerini artırdığı ve peroksinitrit seviyelerini değiştirmede gösterilmiştir. Bu bulgular, bitki bazlı proteinlerin NO üretimini artırarak endotel fonksiyonunu iyileştirebileceğini düşündürmektedir (Kaneko vd., 2024).

Ayrıca, vegan diyetlerin polifenoller ve antioksidanlar açısından zengin olması, oksidatif stresi azaltarak NO biyoyararlanımını artırabilir. Polifenoller, endotel hücrelerinde eNOS (endotelial NO sentaz) aktivitesini artırarak NO üretimini destekleyebilir (Tuso vd., 2015).

Çalışmamızda NO düzeylerinde yüksek yağlı ve vegan diyetlerin anlamlı azalma yaptığı bulunmuştur. NO, hem vazodilatör hem de oksidatif stres aracı olarak görev yapmaktadır. Diyetlerin nitrik oksit üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisi, endotel fonksiyonlarını ve inflamatuvar yanıtları etkileyebilir. NO düzeylerinde yüksek yağlı ve vegan diyetlerin neden olduğu azalma, endotel fonksiyonunda değişimlere ve NO sentezinin baskılanmasına işaret edebilir. Özellikle YYD'nin endotel disfonksiyonuna yol açtığı bilinmektedir. Vegan diyet ise düşük nitrik oksit öncülü (arginin) alımı nedeniyle NO üretimini sınırlamış olabilir.

DeneySEL beslenme modellerinin NO üretimi üzerindeki etkileri olumlu yönde olabilir. Ancak, bu etkilerin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla kontrollü ve uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.7 DeneySEL Beslenme Modellerinin TAS Üzerine Etkileri

Bazı çalışmalar, KD'nin TAS'ı artırabileceğini göstermektedir. Örneğin, Nazarewicz ve arkadaşlarının sağlıklı kadınlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, 14 günlük KD uygulamasının TAS'ı artırdığı ve oksidatif stres belirteçlerini azaltmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular, KD'nin kısa vadede antioksidan savunma sistemini güçlendirebileceğini düşündürmektedir (Nazarewicz vd., 2007).

KD'nin antioksidan etkileri, keton cisimlerinin hücrel antioksidan sistemleri aktive etmesiyle de ilişkilendirilmektedir. Özellikle β -hidroksibutirat, Nrf2 yolunu aktive ederek endojen antioksidan savunmayı artırabilir. Bu mekanizma, mitokondriyal fonksiyonların iyileştirilmesi ve reaktif oksijen türlerinin üretiminin azaltılmasıyla TAS üzerinde olumlu etkilere yol açabilir (Pinto vd., 2018).

Ancak, KD'nin TAS üzerindeki etkileri konusunda çelişkili bulgular da mevcuttur. Örneğin, bazı uzun vadeli çalışmalar, KD'nin farklı organlarda oksidatif stres belirteçlerini artırabileceğini ve TAS üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini bildirmiştir. Bu nedenle, KD'nin TAS üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla kontrollü ve uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır (Drabińska, 2024).

YYD'nin TAS üzerindeki etkisi, oksidatif stresin artışı ve metabolik bozuklukların gelişimi açısından önemli bir araştırma konusudur. Bazı çalışmalar, YYD'nin TAS'ı azaltabileceğini göstermektedir. Örneğin, obez bireylerde yapılan bir meta-analiz, YYD'nin TAS düzeylerini düşürdüğünü ve bu durumun oksidatif stresin artmasına yol açabileceğini bildirmiştir. Bu bulgular, YYD'nin antioksidan savunma sistemini zayıflatabileceğini düşündürmektedir (Anaya-Morua vd., 2023).

Ancak, YYD'nin TAS üzerindeki etkileri konusunda çelişkili bulgular da mevcuttur. Bazı araştırmalar, YYD'nin TAS düzeylerini artırabileceğini ve bu durumun antioksidan savunma sistemini güçlendirebileceğini belirtmiştir (Farhangi vd., 2022).

Vegan diyetin TAS üzerindeki etkisi, son yıllarda artan bilimsel ilgiyle birlikte, oksidatif stresin azaltılması ve kronik hastalıkların önlenmesi bağlamında önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bitki temelli diyetlerin, özellikle meyve, sebze, tam tahıllar, baklagiller, kuruyemişler ve tohumlar gibi antioksidan açısından zengin gıdaları içermeleri nedeniyle, vücutta TAS'ı artırabileceği düşünülmektedir. Bu gıdalar, C ve E vitaminleri, flavonoidler, karotenoidler ve polifenoller gibi doğal antioksidanlar içerir. Bu bileşenler, serbest radikallerle savaşarak hücrel hasarı azaltabilir ve oksidatif stresin etkilerini hafifletebilir. Bu durum, TAS'ın artmasına ve vücudun antioksidan savunma sisteminin güçlenmesine katkı sağlayabilir (Zujko vd., 2022).

Çalışmamızda TAS düzeyleri açısından KD ile beslenen ratlarda diğer gruplara kıyasla daha yüksek antioksidan kapasite ölçülmüştür. Bu bulgu, KD'nin metabolik adaptasyonlar yoluyla sistemik antioksidan savunmayı güçlendirebileceğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, bu beslenme modellerinin TAS üzerindeki etkileri karmaşık ve çok yönlüdür. Diyetlerin süresi, bireyin sağlık durumu ve uygulama şekli gibi faktörler, TAS düzeylerinin artmasına veya azalmasına neden olabilir. Bu nedenle, bu diyetlerin antioksidan savunma sistemleri üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

5.8 Deneysel Beslenme Modellerinin Leptin Üzerine Etkileri

KD, temel olarak karbonhidrat alımının ciddi şekilde kısıtlandığı, yağ tüketiminin yüksek, protein alımının ise orta düzeyde olduğu bir beslenme modelidir. Bu diyetle düşük karbonhidrat alımı nedeniyle glukoz kaynaklı enerji üretimi azalırken, karaciğer keton cisimcikleri (β -hidroksibütirat, asetoasetat) sentezleyerek alternatif bir enerji substratı sağlar. Bu metabolik değişim, sadece enerji üretim yollarını değil, aynı zamanda endokrin sinyalleşmeyi de etkiler. Nitekim leptin düzeyleri ve leptin duyarlılığı, bu süreçlerden doğrudan etkilenmektedir (Sumithran vd., 2013).

Bir başka araştırmada, ketojenik diyetin uzun süreli uygulanmasının artan yağ kütlesine ve buna bağlı olarak yüksek plazma leptin seviyelerine yol açtığı, ancak insülin seviyelerinin baskılandığı bildirilmiştir. Bu durum, leptin seviyelerindeki artışın, yağ kütlesindeki artışla ilişkili olabileceğini göstermektedir (Honors vd., 2009).

KD uygulamalarında genel olarak leptin düzeylerinde bir azalma gözlemlenmektedir. Bu durum, yağ dokusunun azalmasına paralel bir hormonal adaptasyon olarak yorumlanabilir. Bununla birlikte, leptin seviyesindeki düşüşe rağmen, leptin sinyalizasyonunun etkinliğinde bir artış—yani leptin duyarlılığında iyileşme—olabileceği yönünde bulgular mevcuttur. Özellikle leptin direncinin eşlik ettiği obezite tablolarında, KD'nin bu direnç mekanizmalarını kırma potansiyeline sahip olduğu öne sürülmektedir. Hayvan modellerinde yapılan bazı çalışmalarda, keton cisimciklerinin hipotalamusta inflamasyonu azaltarak leptin reseptörlerinin yanıtını iyileştirdiği gösterilmiştir (Muscogiuri vd., 2019).

Leptin düzeylerindeki değişimin enerji dengesi üzerindeki etkisi yalnızca iştah kontrolüyle sınırlı değildir. KD'ye geçiş sırasında artan yağ asidi oksidasyonu ve keton üretimi, hem periferik hem de santral metabolik yollar üzerinde düzenleyici bir etki yaratır. Bu süreçte leptin, tiroid hormonları, insülin ve ghrelin gibi diğer endokrin faktörlerle birlikte kompleks bir etkileşim ağında yer alır. Leptin seviyelerinin düşmesine rağmen KD'de tokluk hissinin artması, bu diyetle iştah düzenleyici mekanizmaların yalnızca leptinle sınırlı olmadığını; ghrelin azalması ve ketonların doğrudan iştah baskılayıcı etkisinin de devrede olduğunu göstermektedir (Paoli vd., 2013).

YYD, özellikle doymuş yağ asitlerinden zengin besinlerin uzun süreli tüketimini ifade eder. Bu tür beslenme modellerinin en belirgin etkilerinden biri, leptin seviyelerinde paradoksal bir artışa neden olmasıdır. Obezite modellerinde sıkça gözlenen bu durum, leptin sentezinin artmasına rağmen hipotalamik leptin duyarlılığının azalmasıyla sonuçlanır. Bu tablo "leptin direnci" olarak tanımlanır ve vücudun leptin sinyaline karşı duyarsızlaşması anlamına gelir (Myers vd., 2010). Leptin direnci geliştiğinde, artan leptin düzeylerine rağmen iştah baskılanmaz, enerji harcaması düşer ve kilo alımı hızlanır.

YYD'nin neden olduğu hipotalamik gliyoz, yani mikroglia ve astrositlerin reaktif hale gelmesi, leptin sinyal iletimini fiziksel olarak da engelleyen bir başka mekanizma olarak öne çıkar. Son yıllarda yapılan fare çalışmalarında, YYD uygulanan hayvanlarda birkaç gün içinde gliyal hücre aktivasyonunun başladığı ve bu durumun leptin duyarlılığında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Valdearcos vd., 2014). Bu bulgular, leptin direncinin yalnızca sistemik değil, aynı zamanda merkezi sinir sisteminde de yapısal ve işlevsel değişikliklerle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Bununla birlikte, YYD'nin leptin üzerinde yarattığı bu olumsuz etkiler, diyetin yağ kompozisyonuna göre değişiklik gösterebilir. Örneğin, doymamış yağ asitlerinden zengin (örneğin omega-3) diyetlerde leptin direncinin daha az geliştiği veya bazı durumlarda leptin duyarlılığını artırabildiği gösterilmiştir. Özellikle balık yağı takviyesi ile birlikte uygulanan YYD protokollerinde, leptin sinyal iletiminde düzelme gözlenmiş ve hipotalamik inflamasyonun baskılandığı rapor edilmiştir. Bu

bulgular, yağın yalnızca miktarının değil, türünün de leptin fizyolojisi açısından belirleyici olduğunu göstermektedir (Cheng vd., 2020).

YYD süresi de leptin dinamiği üzerinde etkili olabilir. Kısa süreli YYD uygulamaları, özellikle enerji alımı kısıtlandığında veya belirli bir kalori aralığında tutulduğunda leptin düzeylerinde geçici düşüşlere neden olabilir. Ancak uzun vadede, kalori fazlası ile birlikte leptin düzeyleri artar ve leptin direnci gelişme eğilimi gösterir. Bu bağlamda YYD'nin kilo kontrolü amacıyla kullanılması, ancak kalori dengesi gözetildiğinde leptin metabolizması açısından daha güvenli olabilir (Sainsbury vd., 2007).

YYD leptin hormonu üzerinde çift yönlü etkiler yaratır. Kısa vadede bazı adaptif etkiler gözlemlenebilse de, uzun vadede hipotalamik inflamasyon, sinyal iletim bozuklukları ve gliyoz gelişimiyle birlikte leptin direnci oluşur. Bu durum, obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi hastalıkların gelişiminde merkezi bir rol oynar. Bununla birlikte, yağ türü ve diyetin enerji içeriği gibi faktörler bu süreci olumlu ya da olumsuz yönde şekillendirebilir. Dolayısıyla YYD'nin leptin üzerindeki etkileri değerlendirilirken, yalnızca yağ miktarı değil, yağ kalitesi, beslenme süresi ve enerji dengesi de göz önünde bulundurulmalıdır (Mendoza-Herrera vd., 2021).

Vegan diyet, genellikle daha düşük yağ içeriğine sahip olup, bitkisel kaynaklardan gelen antioksidanlarla zenginleştirilmiştir. Bu durum, leptin sekresyonunu farklı bir şekilde etkileyebilir. Özellikle, bitkisel diyetlerin düşük doymuş yağ içeriği, leptin düzeylerini artırabilir veya azalan enerji alımı nedeniyle leptin seviyelerinde bir değişim gözlemlenebilir. Vegan diyetlerin yağ profili, leptin düzeylerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (Kazeminasab vd., 2024).

Vegan diyetin leptin üzerindeki etkileri, insülin duyarlılığı ile bağlantılıdır. Araştırmalar, vegan diyetteki düşük glisemik indeksli besinlerin, insülin duyarlılığını artırdığını göstermektedir. Vegan diyet, insülin seviyelerini iyileştirerek leptin sekresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Yüksek insülin duyarlılığı, daha dengeli leptin üretimine katkıda bulunabilir, çünkü insülin, leptin üretimiyle ilişkilidir. Vegan beslenme, insülin direncini iyileştirerek leptin düzeylerini düzenlemeye yardımcı olabilir. Vegan diyetteki bu mekanizmalar, leptin sekresyonunun artmasına

veya azalmasına yol açabilir, ancak genel olarak metabolizmayı iyileştirici etkiler gösterir (Gogga vd., 2019).

Vegan diyetlerin yağ kütlesi üzerindeki etkisi, leptin üretimini etkileyebilir. Vegan diyetler, genellikle daha düşük yağ içeriğine sahip olduğu için, vücuttaki yağ depolarının azalmasına neden olabilir. Leptin, doğrudan yağ dokusunun üretimidir, bu nedenle yağ depolarındaki azalma, leptin seviyelerinin düşmesine yol açabilir. Bununla birlikte, vegan beslenme genellikle yüksek lif içeriği ve düşük kalori yoğunluğu ile karakterizedir, bu da uzun süreli tokluk hissi sağlayabilir ve iştahın kontrol edilmesine yardımcı olabilir. Vegan diyetler, daha az yağ depolanmasına yol açsa da, metabolizma üzerinde olumlu etkiler yaratabilir ve leptin düzeylerinin iştahı dengelemesini sağlayabilir (Chen vd., 2022).

Ayrıca, vegan diyetin polifenol ve fitokimyasal bileşenleri, leptin üretimini etkileyebilir. Bitkisel gıdalarda bulunan polifenoller ve antioksidanlar, vücutta oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olarak leptin üretiminin daha sağlıklı seviyelerde olmasına katkı sağlar. Vegan diyetin içerdiği bu bileşenler, leptin üretimi üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir, çünkü oksidatif stres, leptin sekresyonunu olumsuz yönde etkileyebilir. Bitkisel gıdalarda bol miktarda bulunan antioksidanlar, vücudu zararlı serbest radikallere karşı koruyarak leptin seviyelerinin düzenlenmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle, vegan beslenme, sadece düşük yağ içeriği değil, aynı zamanda vücudu destekleyen besin bileşenleri sayesinde de leptin üretimini destekleyebilir (Kazeminasab vd., 2024).

Çalışmamızda leptin düzeylerinde KD ile beslenen ratlarda görülen artış, diyetin metabolik adaptasyonları nedeniyle enerji depolarının korunması veya vücuttaki yağ kütlesinin artışı ile ilişkilendirilebilir. KD'nin insülin düzeylerini azaltması da leptin sekresyonunda değişikliklere yol açabilir.

Deneyssel beslenme modellerinin leptin üzerindeki etkisi karmaşıktır ve bireysel faktörlere bağlı olarak değişebilir.

5.9 Deneyssel Beslenme Modellerinin Ghrelin Üzerine Etkileri

KD'nin ghrelin hormonuna etkileri, özellikle iştah mekanizmaları ve kilo yönetimi açısından büyük ilgi görmektedir. KD'nin ilk uygulandığı günlerde ghrelin

düzeylerinde geçici bir baskılanma gözlemlense de, bu baskılanma genellikle diyetle adaptasyon sürecinin ardından dengelenir. İlginç bir şekilde, uzun süreli ketozis durumunda ghrelin düzeylerinin, enerji kısıtlı geleneksel diyetlere kıyasla daha az yükseldiği ve iştah hissinin baskılandığı rapor edilmiştir (Klonek vd., 2024). Bu durum, KD'nin neden birçok bireyde "kendiliğinden" kalori kısıtlamasına neden olduğunu ve daha az açlık hissiyle sürdürülebildiğini açıklayabilir.

KD'de enerji üretiminin keton cisimciklerinden sağlanması, ghrelin düzeylerini yalnızca dolaylı yoldan değil, doğrudan da etkileyebilir. Özellikle β -hidroksibütirat gibi keton cisimcikleri, hipotalamustaki nöropeptid düzeylerini etkileyerek ghrelinin iştah artırıcı etkisini baskılayabilir. Ek olarak, KD'de insülin düzeylerinin düşmesi ve leptin duyarlılığının artması gibi hormonal değişiklikler de ghrelinin etkilerini nöromodüle eden faktörler arasında yer alır (Dyńska vd., 2022).

Ghrelinin sadece iştah üzerindeki etkileri değil, aynı zamanda gastrointestinal motilite, glukoz metabolizması ve nöropsikiyatrik işlevlerle olan bağlantıları da göz önüne alındığında, KD'nin bu hormon üzerindeki etkileri oldukça çok katmanlıdır. Örneğin, epilepsi tedavisinde kullanılan KD protokollerinde ghrelin düzeylerindeki düşüşün, nöroprotektif etkilerle ilişkilendirilebileceği öne sürülmektedir. Ghrelinin santral sinir sisteminde nörogenezi destekleyen ve stresle ilişkili akslarda rol alan bir hormon olması, KD'nin ruh hali ve bilişsel işlevlere olan etkilerini açıklamada da yardımcı olabilir (Marchiò vd., 2019).

YYD'nin ghrelin üzerinde oluşturduğu etkiler, oldukça karmaşık ve çok faktörlüdür. Genellikle, yağ oranı yüksek beslenme düzenleri ghrelin seviyelerini etkileyerek iştah ve enerji dengesini değiştirebilir. Yapılan çalışmalara göre, YYD, ghrelin salınımını doğrudan ve dolaylı olarak değiştirebilir, ancak bu etki genellikle diyetin içeriğine ve süresine göre farklılık gösterir (Sato vd., 2012). İlk başta, bazı araştırmalar YYD'nin ghrelin seviyelerini düşürdüğünü göstermektedir. Bu düşüş, yağ dokusunun artışı ile ilişkilidir, çünkü artan yağ kütlesi, leptin salınımını artırarak iştahı baskılar ve ghrelinin salınımını engeller. Leptin-ghrelin etkileşimi, bu dinamiğin temelini oluşturur; YYD leptin seviyelerindeki artışla birlikte ghrelin üretimini baskılayabilir. Bu mekanizma, enerji alımını sınırlayarak aşırı yemek yemenin önüne geçmeyi amaçlayan bir adaptif yanıt olarak düşünülebilir (Tschöp vd., 2000).

Ancak, uzun süreli YYD'nin ghrelin direncini tetiklediği ve bu durumun iştahı kontrol etme yeteneğini azalttığı yönünde bulgular da vardır. Uzun vadeli yüksek yağlı beslenme, ghrelin seviyelerinde genellikle bir artışa yol açabilir, çünkü bu tür diyetler, vücudun normal metabolik dengeyi sürdürme çabasına karşılık olarak ghrelin üretimini uyarabilir. Ghrelinin artışı, vücudun enerji alımını arttırmaya yönelik bir mekanizma olarak işlev görebilir, ancak bu durum uzun vadede kilo alımına ve obeziteye yol açabilir. YYD'nin, özellikle doymuş yağlardan zengin diyetlerin ghrelin ve diğer iştah düzenleyici hormonlar üzerinde karmaşık etkiler yarattığı gözlemlenmiştir (Sato vd., 2012).

Ayrıca, yağ türünün ghrelin üzerindeki etkisi de önemli bir faktördür. Doymuş yağlar, ghrelin seviyelerini genellikle artıran bir etkiye sahipken, doğal omega-3 yağ asitleri gibi sağlıklı yağlar, ghrelin salınımını düzenleyebilir ve hatta bu hormonun duyarlılığını artırabilir. Bu bağlamda, yağ türünün ghrelin üzerindeki etkileri, diyetin hem kalite hem de miktar açısından ne kadar dengeli olduğuna bağlı olarak değişebilir. Doymuş yağ asitlerinin özellikle ghrelinin salınımını artırarak iştahı artırma eğiliminde olduğu, sağlıklı yağ türlerinin ise bu etkileri dengeleyebileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla, yağ türü, ghrelin ve iştah kontrolündeki önemli bir faktör olmaktadır (Erlanson-Albertsson, 2010).

Öte yandan, yapılan bazı çalışmalarda, YYD'nin ghrelinin salgılandığı organlar üzerindeki etkisini değiştirebildiği ve mide-hipotalamus sinyalizasyonunu etkileyebileceği görülmüştür. Bu etkileşim, vücudun besin alımını ve enerji dengesini kontrol etme mekanizmalarını dönüştürebilir. Örneğin, YYD uygulanan farelerde mide mukozasında ghrelin üretiminin arttığı ve bu durumun iştahı artırdığı gözlemlenmiştir. Ancak, aynı hayvan modellerinde, YYD'nin hipotalamustaki ghrelin reseptörleri üzerindeki etkileri, ghrelinin etkisini baskılayan bir dizi moleküler değişikliği tetiklemiş olabilir (Cummings vd., 2002).

YYD, ghrelin salınımı ve bu hormonun iştah düzenleyici etkileri üzerinde karmaşık bir rol oynamaktadır. Kısa vadede, YYD diyetler ghrelinin salınımını baskılayabilirken, uzun vadede bu diyetle alışan organizmalar, ghrelin üretiminde artış yaşanabilir ve bu durum iştahı ve enerji alımını artırabilir. Ayrıca, yağ türlerinin ve yağ asidi kompozisyonunun, ghrelin üzerindeki etkilerini şekillendiren önemli faktörler olduğu unutulmamalıdır. Bu bağlamda, diyetin yağ içeriği ve kalitesi ile

ghrelin arasındaki ilişki daha fazla araştırma gerektiren bir konu olarak kalmaktadır (Erlanson-Albertsson, 2010).

Vegan diyetin, ghrelin düzeyleri üzerindeki etkileri, bu diyetin içeriğinde bulunan düşük kalori yoğunluğu ve yüksek lif miktarından kaynaklanabilir. Vegan diyetlerde bolca bulunan lif, sindirim sistemini yavaşlatarak daha uzun süre tok kalma hissi yaratabilir. Ancak, vegan diyetin düşük kalori içeriği, ghrelin salınımının artmasına yol açabilir çünkü düşük enerji alımı, vücudu daha fazla ghrelin üretmeye teşvik edebilir. Bir çalışmada, düşük kalorili ve bitkisel bazlı bir diyeti izleyen bireylerin, ghrelin seviyelerinde belirgin bir artış gözlemlendiği rapor edilmiştir (Neacsu vd., 2014).

Vegan diyetin ghrelin üzerindeki etkisi, diyetin içerdiği besin öğeleri ile de ilişkilidir. Vegan diyet, hayvansal ürünlerin yokluğu nedeniyle daha düşük doymuş yağ içerir ve genellikle daha fazla kompleks karbonhidrat ve lif sağlar. Lif ve kompleks karbonhidratlar, mideyi daha uzun süre meşgul eder ve sindirim sürecini yavaşlatır, bu da tokluk hissini artırabilir. Ancak, bu diyetin uzun vadeli etkileri arasında ghrelin seviyelerinin değişmesi mümkündür. Düşük yağ içeriği, vücuttaki ghrelin seviyelerinin başlangıçta artmasına neden olabilir. Yine de, bu artış zamanla dengeye oturabilir ve vücut, yeni diyetle uyum sağladıktan sonra iştah düzenlemesi daha stabil hale gelebilir (Termannsen vd., 2024).

Vegan diyetin yağ kütlesi üzerindeki etkisi, ghrelin seviyelerinin değişmesinde bir başka önemli faktördür. Vegan diyetler, genellikle düşük kalori yoğunluğuna sahip olup, vücutta yağ kütlesinin azalmasına yol açabilir. Azalmış yağ kütlesi, ghrelin seviyelerini artıran bir mekanizmayı tetikleyebilir çünkü vücut, düşük enerji durumunu algılayarak açlık sinyalleri gönderir. Düşük yağ oranı, başlangıçta ghrelin salınımının artmasına yol açabilir. Bununla birlikte, vegan diyetin uzun vadeli etkileri, ghrelin düzeylerini dengelemeye yönelik olabileceği gibi, vücudun metabolik adaptasyonlarını da içerebilir (Hernando-Redondo vd., 2022).

Çalışmamızda ghrelin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır, bu durum açlık ve tokluk hormonlarının kısa vadeli diyet değişimlerine dirençli olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca 4 haftalık sürenin ghrelin sekresyonundaki büyük değişimleri ortaya çıkarmak için yeterli olmamış olması olasıdır.

Deneysel beslenme modellerinin ghrelin üzerindeki etkileri, daha uzun vadeli araştırmalara ihtiyaç duyan bir alandır, çünkü kısa süreli diyetlerde açlık ve tokluk hormonlarının direnç geliştirebilir. Ayrıca bu etkileşim, metabolik hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir.

5.10 Deneysel Beslenme Modellerinin Kortizol Üzerine Etkileri.

KD'nin uygulamaya başlandığı ilk günlerde vücut, karbonhidrat kaynaklı glikozdan ziyade yağ kaynaklı keton cisimciklerini enerji üretiminde kullanmaya başlar. Bu dönüşüm süreci, fizyolojik bir adaptasyon gerektirir ve vücut açısından geçici bir stres durumu olarak algılanabilir. Nitekim bazı çalışmalarda, KD'ye geçişin ilk fazında serum kortizol düzeylerinde geçici artışlar gözlemlenmiştir (Sumithran vd., 2013). Bu artış, karbonhidrat eksikliğinin yarattığı glukoz ihtiyacına karşılık olarak glukoneogenez sürecinin tetiklenmesine ve enerji dengesinin korunmasına hizmet eder. Ancak bu durum genellikle diyet adaptasyon sağlandıkça dengelenir.

KD'nin kortizol üzerindeki etkileri yalnızca geçici adaptasyon yanıtları ile sınırlı değildir. Uzun vadeli ketozis durumlarında, insülin düzeylerinin düşmesi, kan şekeri seviyelerinin stabilizasyonu ve inflamatuvar belirteçlerdeki azalma gibi etmenler, HPA aksının daha dengeli çalışmasına katkıda bulunabilir. Özellikle abdominal obezite ve insülin direnci gibi durumlarda ketojenik beslenme ile birlikte kortizol metabolizmasında iyileşme sağlandığı, sabah pik kortizol salınımının daha düzenli hale geldiği gösterilmiştir (D'Abbondanza vd., 2020).

Bununla birlikte KD'nin protein içeriği ve kalori alımıyla ilişkili olarak kortizol düzeyleri farklılık gösterebilir. Yetersiz kalori veya protein alımı, kas dokusunun korunması için kortizol salınımını artırabilir. Özellikle yoğun fiziksel aktivite ile birlikte sürdürülen düşük kalorili KD, kortizol düzeylerinde yükselmeye neden olabilir. Bu nedenle diyetin planlamasında enerji ve protein dengesinin gözetilmesi önem taşır. Aksi takdirde, kronik olarak yüksek kortizol düzeyleri katabolik etkiler yaratabilir ve kas kütlesinde kayıplara yol açabilir (Volek vd., 2004).

Psikolojik stres ve duygu durum bozukluklarıyla olan bağlantısı da göz önüne alındığında, KD'nin kortizol dinamiği üzerindeki etkileri yalnızca biyokimyasal değil, davranışsal ekseninde de değerlendirilmeye açıktır. Bazı çalışmalarda, KD'nin kaygı düzeylerini azalttığı ve HPA aksının baskılandığı rapor edilmiştir. Bu, KD'nin

potansiyel psikoneuroendokrin etkilerini gündeme getirmekte ve nöropsikiyatrik bozuklukların destekleyici tedavisinde araştırma alanı oluşturmaktadır (Norwitz vd., 2020).

KD ile kortizol hormonu arasındaki ilişki dinamik ve bağlamsaldır. Diyetin başlangıç sürecinde fizyolojik bir stres yanıtı olarak kortizol düzeyleri yükselme eğiliminde olsa da, uzun vadede bu dengenin sağlıklı bir seviyeye oturması mümkündür.

YYD, metabolik yanıtlar ve hormonal düzenlemeler üzerinde geniş çaplı etkilere sahip olup, kortizol salınımını da önemli ölçüde etkileyebilir. YYD'nin, kortizol üretimi üzerinde etkili olabileceği, özellikle de doymuş yağlar içeren diyetlerde belirgin bir şekilde gözlemlenmiştir (Mazza vd., 2024).

YYD'nin, özellikle doymuş yağların yoğun olduğu diyetlerin, kortizol düzeylerini yükseltebileceği gösterilmiştir. Kortizol, vücudun enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla yağ asidi mobilizasyonunu ve glikoz üretimini artıran bir hormon olduğundan, diyetle alınan yağ türü, kortizolün sekresyonu üzerinde doğrudan etkiler yaratabilir. Doymuş yağların, inflamasyon ve oksidatif stres yoluyla adrenal bezlerin kortizol salınımını artırması muhtemeldir. Örneğin, yapılan bazı çalışmalar, YYD'nin kortizol üretiminde artışa neden olduğunu, bunun da metabolizmanın stres yanıtını tetiklediğini göstermektedir. Bu etki, yağ türü ve diyetin süresi gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Barrea vd., 2023).

Bununla birlikte, bazı araştırmalar, YYD'nin uzun vadede kortizol seviyelerinde düşüşe yol açabileceğini öne sürmektedir. Özellikle KD gibi çok düşük karbonhidratlı, yüksek yağ içeren diyetlerde, kortizol salınımının azalabileceği ve vücudun stresle başa çıkma yeteneğinin iyileşebileceği belirtilmiştir. Bunun temel nedeni, keton cisimlerinin, adrenal bezlerin kortizol üretim kapasitesini etkileyebilecek anti-inflamatuar özelliklere sahip olmasıdır. Ayrıca, YYD'nin, vücudun stres yanıtını düzenleyen beyin bölgelerinde bazı iyileşmelere yol açabileceği de ileri sürülmektedir (Ahmad vd., 2024).

Yağ türlerinin, kortizol üzerindeki etkileri de önemli bir araştırma konusudur. Doymuş yağların kortizol salınımını artırıcı etkisinin yanı sıra, omega-3 yağ asitleri gibi sağlıklı yağlar, kortizolün sağlıklı seviyelerde tutulmasını sağlayabilir. Omega-3

yağ asitlerinin inflamasyonu azaltıcı ve anti-stres etkileri, kortizol düzeylerinin denetiminde önemli bir rol oynar. Özellikle balık yağı ve diğer omega-3 kaynakları, kortizol seviyelerinin dengelenmesine yardımcı olabilir. Bununla birlikte, doymuş yağlar ve trans yağlar, kortizolün daha yüksek seviyelerde salınmasına yol açabilir, bu da uzun vadede stres ve metabolik bozukluklara yol açabilir (Yu vd. Al., 2025).

YYD'nin kortizol salınımı üzerinde karmaşık etkileri vardır. Kısa vadede, doymuş yağların etkisiyle kortizol seviyelerinde bir artış gözlemlenirken, uzun vadede ketojenik gibi diyetlerle kortizol üretiminin azaldığı ve metabolik denetimin iyileştiği gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra, yağ türünün seçimi de kortizol düzeyleri üzerinde önemli bir etkidir. Omega-3 yağ asitlerinin kullanımı, kortizolün sağlıklı seviyelerde tutulmasına yardımcı olabilirken, yüksek miktarda doymuş yağ ve trans yağların alınması, kortizolün aşırı salınımına yol açabilir. Bu etkileşimler, vücudun metabolik ve hormonal dengeyi nasıl yönettiğini anlamada kritik bir rol oynamaktadır (Mazza vd., 2024).

Vegan diyetin kortizol üzerindeki etkileri, özellikle diyetin içeriğindeki düşük doymuş yağ oranı, yüksek lif içeriği ve antioksidan kapasitesi ile ilişkilidir. Vegan beslenme biçimi, metabolizma üzerinde olumlu etkiler yaratabilir, oksidatif stresi azaltabilir ve bu yolla kortizol seviyelerini dengeleyebilir. Bir araştırma, vegan diyetlerin, uzun süreli stres yanıtlarını iyileştirdiğini ve kortizol seviyelerini düşürdüğünü rapor etmiştir. Vegan diyetlerin içerdiği bitkisel gıdalar, düşük inflamasyon seviyeleri ile ilişkilidir ve bu da kortizolün daha kontrollü bir şekilde salınmasına yardımcı olabilir (Alufer vd., 2023).

Vegan diyetin kortizol üzerindeki etkisi, düşük kalori içeriği ve yüksek lif düzeyiyle ilişkilidir. Vegan beslenme, genellikle daha düşük kalori yoğunluğuna sahip olup, bu durum uzun süreli tokluk hissi yaratır. Düşük kalori alımı, başlangıçta ghrelin seviyelerinde artışa neden olabilir, ancak zamanla vücut metabolizmasını buna uyumlu hale getirir. Vegan diyetin bu özelliği, daha az enerji tüketildiğinde kortizol salınımının dengelenmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca, lif içeriği yüksek gıdalar, sindirim sürecini yavaşlatır ve tokluk hissi yaratırken, bunun sonucunda kortizol seviyelerinde olumlu değişiklikler gözlemlenebilir (Remer vd., 1998; Carvalho vd., 2018).

Vegan diyet, genellikle daha düşük yağ içeriği ile karakterizedir ve bu durum vücut yağ oranını azaltabilir. Vücutta daha az yağ depolamak, kortizol seviyelerini dengelemeye yardımcı olabilir çünkü fazla yağ, kronik inflamasyona yol açarak kortizol üretimini artırabilir. Vegan diyetin yağsız vücut kitlesini artırarak ve fazla yağ birikimini engelleyerek, kortizol düzeylerinin düzenlenmesine yardımcı olabileceği öne sürülmüştür. Bu, kortizolun metabolizma üzerindeki zararlı etkilerini azaltabilir ve stresi yönetmeye yardımcı olabilir (Dušková, 2023).

Vegan diyetin kortizol üzerindeki etkileri, vücudun stres yönetimi ve metabolik dengesinin iyileştirilmesi açısından önemli olabilir. Bitkisel besinler, oksidatif stresle savaşılarak kortizol üretimini düzenleyebilir. Vegan diyetin yüksek lif içeriği ve düşük kalori yoğunluğu, bu hormonun salınımını dengelemeye yardımcı olabilir (Remer vd., 1998).

Çalışmamızda KD ile beslenen ratlarda kortizol düzeylerinde artış gözlenmiştir. Kortizol düzeylerinde KD ile beslenen ratlarda görülen artış, bu diyet modelinin vücudu düşük karbonhidrat nedeniyle metabolik stres altına sokmasına bağlanabilir. Karbonhidrat kısıtlaması, hipotalamik-hipofizer-adrenal aksı aktive ederek kortizol salgısını artırabilir.

5.11 Deneysel Beslenme Modellerinin Melatonin Üzerine Etkileri

KD uygulayan bireylerde, özellikle diyetle adapte olunmasının ardından melatonin salınımının daha düzenli hale geldiği, uyku başlangıcının kolaylaştığı ve derin uyku süresinin arttığı rapor edilmiştir. Bu durumun altında yatan mekanizmalardan biri, KD'nin glisemik dalgalanmaları baskılayarak gece boyunca daha stabil bir metabolik ortam sağlamasıdır. Kan şekeri seviyelerinin ani düşüşleri veya yükselişleri, özellikle gece uyanmalarına neden olabilecek kortizol sekresyonunu tetikleyebilir. KD'nin bu dalgalanmaları azaltması, melatoninin doğal ritmini koruyarak uyku kalitesini dolaylı olarak iyileştirebilir (Roehl ve Sewak, 2017).

İlginç şekilde, bazı çalışmalarda KD'nin melatonin düzeylerinde doğrudan artışa neden olabileceği gösterilmiştir. Bu etki, diyetin mitokondriyal fonksiyonları iyileştirici rolüyle ilişkilendirilmiştir. Melatonin sentezi için gerekli olan serotonin metabolizması, mitokondri fonksiyonuna ve hücrel enerji dengesine bağlıdır. KD'nin mitokondri biyogenezi ve oksidatif stresin azaltılması üzerindeki etkileri,

melatonin biyosentezini destekleyen koşulları sağlayabilir. Aynı zamanda KD'de bolca bulunan bazı amino asitler (örneğin triptofan), melatonin öncüsü olan serotoninin yapımında görev alarak endojen melatonin üretimini artırabilir (Rusek vd., 2019).

Epilepsi tedavisinde kullanılan ketojenik protokollerde de melatonin düzeylerinin normalize olması ile nöbet sıklığında azalma arasında bağlantı kurulmuştur. Melatonin, nöroprotektif ve antikonvülsan etkiler gösteren bir molekül olduğu için, KD'nin nörolojik hastalıklarda gösterdiği başarıda bu hormonun katkısı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca ketojenik beslenme modelinin inflamasyonu baskılaması ve bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde değiştirmesi, epifiz bezi ile beyin-bağırsak eksenini üzerinden melatonin metabolizmasını etkileyebilecek başka mekanizmalardır (Guerreiro vd., 2022).

KD, melatonin hormonu üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı etkiler yaratarak sirkadiyen ritim, uyku kalitesi ve nörohormonal denge üzerinde anlamlı değişimlere yol açabilir. Bu etkileşim, yalnızca diyetin makrobesin kompozisyonuyla değil, aynı zamanda metabolik esneklik, mitokondri sağlığı ve nöroendokrin eksenle kurduğu çok yönlü ilişkilerle açıklanabilir. Bu nedenle ketojenik beslenme modelinin potansiyel faydaları değerlendirilirken, melatonin gibi biyolojik ritim düzenleyicilerinin katkısı da göz ardı edilmemelidir.

YYD, melatonin metabolizması ve sekresyonu üzerinde çeşitli etkileri olabileceği yönünde yapılan araştırmalar artmaktadır. Bu etkileşimler, özellikle uyku düzeni ve metabolik sağlık açısından önemli sonuçlar doğurabilir (Guan vd., 2021).

YYD, melatonin salgısı üzerindeki etkisi karmaşıktır ve diyetin türüne, süresine ve yağ asidi profilinde görülen farklılıklara bağlı olarak değişebilir. Yapılan araştırmalar, özellikle doymuş yağlar içeren YYD melatonin üretimini olumsuz yönde etkileyebileceğini öne sürmektedir. Doymuş yağlar, oksidatif stresin artmasına yol açabilir ve bu da melatonin üretiminde azalmaya neden olabilir. Oksidatif stresin, melatonin üretiminde azalmaya yol açması, bu hormonun antioksidan özelliklerini bozar ve melatonin seviyelerini düşürebilir. Doymuş yağların melatonin üretimi üzerindeki bu olumsuz etkileri, özellikle yüksek doymuş yağ içeren diyetlerde belirgin bir şekilde gözlemlenmiştir (Alzoubi vd., 2018).

Bunun aksine, omega-3 yağ asitlerinin melatonin üretimi üzerinde farklı bir etkisi olabilir. Omega-3 yağ asitleri, inflamasyonu azaltıcı özelliklere sahip olup, melatonin üretimini destekleyebilir. Özellikle balık yağı gibi omega-3 kaynaklarının, melatonin salınımını artırdığı ve uyku düzenini iyileştirdiği gösterilmiştir. Omega-3'lerin anti-inflamatuar özellikleri, melatonin seviyelerinin dengede kalmasını sağlar ve uyku kalitesini iyileştirir. Ayrıca, yapılan çalışmalar, omega-3 yağ asitlerinin YYD ile birlikte alındığında, melatonin metabolizmasını dengede tutmaya yardımcı olabileceğini ve bu durumun genel uyku kalitesini iyileştirdiğini belirtmektedir (Jackson, 2025).

YYD'nin, melatonin üzerindeki etkileri, özellikle doymuş yağlar ve tekli doymamış yağlar açısından da çeşitlenebilir. Doymuş yağlar, melatonin üretiminde azalmaya yol açarken, oleik asit gibi sağlıklı tekli doymamış yağlar, melatonin üretimini olumlu yönde etkileyebilir. Bu bağlamda, diyetin yağ bileşeninin melatonin sekresyonunu yönlendiren önemli bir faktör olduğu anlaşılmaktadır. Doymuş yağlar, hormonların sekresyonunu engelleyebilirken, sağlıklı yağlar ve omega-3 yağ asitleri, vücudun doğal biyolojik ritmini destekleyebilir (Gangitano vd., 2023).

Hayvan çalışmaları da, YYD'nin melatonin üretimini nasıl etkileyebileceğini daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Yüksek yağlı beslenme, melatonin salgılayan pineal bezin fonksiyonlarını bozabilir ve uyku düzenini etkileyebilir. Hayvan modellerinde yapılan araştırmalar, YYD'nin melatonin üretiminde genellikle azalmaya yol açtığını ve bunun uyku kalitesini olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. YYD'nin bu tür etkilerinin, metabolik bozukluklarla ve vücudun stres yanıtlarını yöneten kortizol seviyelerindeki artışla da ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Zhao vd., 2020).

YYD'nin melatonin üzerindeki etkisi oldukça karmaşıktır ve diyetin yağ türü, bileşimi ve süresi gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Doymuş yağların yüksek miktarda tüketilmesi, melatonin üretimini engelleyebilir ve uyku düzenini bozabilirken, omega-3 yağ asitleri gibi sağlıklı yağlar melatonin üretimini destekleyebilir. Melatonin seviyeleri, vücudun biyolojik ritmini ve uyku düzenini etkileyen önemli bir faktör olduğundan, diyetle yapılan değişikliklerin bu hormonun metabolizması üzerindeki etkileri dikkatlice incelenmelidir (Jackson, 2025).

Vegan diyet, bitkisel bazlı bir beslenme biçimi olarak, melatonin seviyelerini düzenleyici etkiler yaratabilir. Birçok bitkisel gıda, melatonin üretimini artırabilecek bileşenler içerir, bu da vegan diyetin uyku düzeni ve melatonin üretimi üzerindeki potansiyel etkilerini gösterir. Özellikle bitkisel kaynaklardan zengin diyetler, melatonin sentezini artıran bazı elementleri içermekte ve bunun sonucunda uyku kalitesini iyileştirebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, bitkisel bazlı diyetlerin melatonin düzeylerini artırabileceği ve uyku kalitesini iyileştirebileceği bulunmuştur (Arslan vd., 2024).

Vegan diyetin melatonin üretimi üzerindeki etkileri, antioksidanlar ve fitokimyasallar ile ilişkilidir. Vegan diyet, meyve, sebze, tam tahıllar ve baklagiller gibi yüksek antioksidan içeriğine sahip gıdalardan zengindir. Antioksidanlar, vücudun oksidatif stresle savaşmasına yardımcı olur ve melatonin üretimi üzerinde olumlu bir etki yaratabilir. Bir araştırma, antioksidanlardan zengin bitkisel gıdaların, melatonin üretimi üzerinde doğrudan bir etkisi olabileceğini belirtmiştir. Aynı şekilde, fitokimyasallar ve flavonoidler gibi bileşenler, melatonin sentezini artırabilir ve uyku kalitesini iyileştirebilir. Bu, vegan diyetinde bulunan zengin bitkisel bileşenlerin melatonin salınımını düzenlemede potansiyel bir rol oynayabileceğini gösterir (Sejbuk vd., 2024).

Melatonin üretimi, triptofan adı verilen bir amino asit ile doğrudan ilişkilidir. Triptofan, serotonin ve melatonin gibi nörotransmitterlerin öncüsüdür ve bu nedenle uyku düzenini etkileyebilir. Triptofanın vücutta serotonin ve melatonine dönüşmesi, sağlıklı uyku düzeninin ve melatonin seviyelerinin korunmasına yardımcı olabilir. Bir çalışmada, triptofan bakımından zengin diyetlerin, melatonin üretimi üzerinde olumlu etkiler yarattığı bulunmuştur. Vegan diyetteki bu triptofan kaynakları, melatonin üretiminin artırılmasına katkı sağlayabilir (Arslan vd., 2024).

Birçok çalışma, glisemik indeks ve melatonin üretimi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Vegan diyet, genellikle düşük glisemik indeksli gıdalardan zengin olup, kan şekerini dengeleyerek vücudun uykuya geçişini kolaylaştırabilir. Düşük glisemik indeksli gıdalar, insülin seviyelerini kontrol altında tutarak, melatonin üretiminin optimize edilmesine yardımcı olabilir. Glisemik indeksi düşük gıdalar, kan şekerinin stabil kalmasını sağlar, bu da uykuya geçişi ve melatonin salınımını artırabilir. Vegan

diyetin bu özelliği, melatonin üretimi ve uyku kalitesi üzerinde olumlu etkiler yaratabilir (Zuraikat vd., 2021).

Çalışmamızda melatonin düzeylerinde vegan diyet uygulanan ratlarda görülen artış, bitkisel bazlı diyetlerin fenolik bileşikler bakımından zengin olmasıyla açıklanabilir. Bu bileşiklerin melatonin sentezini artırabileceği ve endojen antioksidan savunmayı destekleyebileceği düşünölmektedir.

Vegan diyetin melatonin üretimi üzerindeki etkisi, uyku düzeninin iyileştirilmesi ve metabolik denge ile ilgilidir. Vegan diyetin zengin antioksidan içeriği, triptofan kaynakları ve düşük glisemik indeksli besinler, melatonin üretimini teşvik edebilir ve uyku kalitesini iyileştirebilir. Bitkisel bazlı gıdalar, oksidatif stresle savaşıarak ve vücutta sağlıklı bir metabolik ortam sağlayarak, melatonin seviyelerinin düzenlenmesine katkıda bulunabilir. Ancak, vegan diyetin melatonin üretimi üzerindeki etkilerinin daha fazla araştırılmaya ihtiyaç duyduğu söylenebilir (Arslan vd., 2024).

Genel olarak değeriendirildiğinde, çalışmamız farklı beslenme modellerinin oksidatif stres, antioksidan savunma ve metabolik hormon düzeyleri üzerinde belirgin etkiler oluşturabildiğini göstermiştir. Özellikle KD'nin antioksidan kapasiteyi artırıcı, YYD'in antiosidan enzimler üzerine olumsuz etkileri dikkat çekmektedir. Vegan diyetin ise bazı antioksidan parametreler üzerinde sınırlı etkilere sahip olduğu, bununla birlikte melatonin düzeyini arttırması önemli olabileceği düşünölmektedir. Bu bulgular, beslenmenin biyokimyasal süreçler üzerindeki modölatör etkilerini daha iyi anlamaya yönelik gelecekteki çalışmalara ışık tutabilir.

KAYNAKLAR

- Aebi H., 1984. Catalase in vitro. *Methods in enzymology*, 105, 121–126.
- Ahima, R. S., ve Flier, J. S., 2000. Leptin. *Annual review of physiology*, 62, 413–437.
- Ahmad, Y., Seo, D. S. ve Jang, Y., 2024. Metabolic Effects of Ketogenic Diets: Exploring Whole-Body Metabolism in Connection with Adipose Tissue and Other Metabolic Organs. *International journal of molecular sciences*, 25, 13, 7076.
- Aleksandrova, K., Koelman, L. ve Rodrigues, C. E., 2021. Dietary patterns and biomarkers of oxidative stress and inflammation: A systematic review of observational and intervention studies. *Redox biology*, 42, 101869.
- Allen L. H., 2008. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food and nutrition bulletin*, 29, 2 Suppl, S20–S37.
- Alufer, L., Tsaban, G., Rinott, E., Kaplan, A., Meir, A. Y., Zelicha, H., Ceglarek, U., Isermann, B., Blüher, M., Stumvoll, M., Stampfer, M. J. ve Shai, I., 2023. Long-term green-Mediterranean diet may favor fasting morning cortisol stress hormone; the DIRECT-PLUS clinical trial. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1243910.
- Alzoubi, K. H., Mayyas, F. A., Mahafzah, R. ve Khabour, O. F., 2018. Melatonin prevents memory impairment induced by high-fat diet: Role of oxidative stress. *Behavioural brain research*, 336, 93–98.
- Anaya-Morua, W., Villafan-Bernal, J. R., Ramírez-Moreno, E., García-Ortiz, H., Martínez-Portilla, R. J., Contreras-Cubas, C., Martínez-Hernández, A., Centeno-Cruz, F., Pedroza-Montoya, F. E., Orozco, L. ve Barajas-Olmos, F., 2023. Total Antioxidant Capacity in Obese and Non-Obese Subjects and Its Association with Anthroppo-Metabolic Markers: Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12, 8, 1512.
- Anisimov, V. N., Popovich, I. G., Zabezhinski, M. A., Anisimov, S. V., Vesnushkin, G. M. ve Vinogradova, I. A., 2006. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biochimica et biophysica acta*, 1757, 5-6, 573–589.
- Ansari, M. A. ve Scheff, S. W., 2010. Oxidative stress in the progression of Alzheimer disease in the frontal cortex. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 69, 2, 155–167.
- Arslan, N., Bozkır, E., Koçak, T., Akin, M. ve Yılmaz, B., 2024. From Garden to Pillow: Understanding the Relationship between Plant-Based Nutrition and Quality of Sleep. *Nutrients*, 16, 16, 2683.
- Arsyad, A., Idris, I., Rasyid, A. A., Usman, R. A., Faradillah, K. R., Latif, W. O. U., Lubis, Z. I., Aminuddin, A., Yustisia, I. ve Djabir, Y. Y., 2020. Long-Term

Ketogenic Diet Induces Metabolic Acidosis, Anemia, and Oxidative Stress in Healthy Wistar Rats. *Journal of nutrition and metabolism*, 2020, 3642035.

Asfandiyar, Hadi, N., Ali Zaidi, I., Kamal, Z., Ashraf, Ullah Khan, R., Rumman, Hashim Khan, M. ve Omair, F., 2024. Estimation of Serum Malondialdehyde (a Marker of Oxidative Stress) as a Predictive Biomarker for the Severity of Coronary Artery Disease (CAD) and Cardiovascular Outcomes. *Cureus*, 16, 9, e69756.

Ayala, A., Muñoz, M. F. ve Argüelles, S., 2014. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 360438.

Baker, R. G., Hayden, M. S. ve Ghosh, S., 2011. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell metabolism*, 13, 1, 11–22.

Barrea, L., Verde, L., Camajani, E., Šojat, A. S., Marina, L., Savastano, S., Colao, A., Caprio, M. ve Muscogiuri, G., 2023. Effects of very low-calorie ketogenic diet on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Journal of endocrinological investigation*, 46, 8, 1509–1520.

Baur, J. A., Pearson, K. J., Price, N. L., Jamieson, H. A., Lerin, C., Kalra, A., Prabhu, V. V., Allard, J. S., Lopez-Lluch, G., Lewis, K., Pistell, P. J., Poosala, S., Becker, K. G., Boss, O., Gwinn, D., Wang, M., Ramaswamy, S., Fishbein, K. W., Spencer, R. G., Lakatta, E. G., ... Sinclair, D. A., 2006. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 444, 7117, 337–342.

Boancă, M. M., Colosi, H. A. ve Crăciun, E. C., 2014. The impact of the lacto-ovo vegetarian diet on the erythrocyte superoxide dismutase activity: a study in the Romanian population. *European journal of clinical nutrition*, 68, 2, 184–188.

Borges, M. C., Vinolo, M. A., Crisma, A. R., Fock, R. A., Borelli, P., Tirapegui, J., Curi, R. ve Rogero, M. M., 2013. High-fat diet blunts activation of the nuclear factor- κ B signaling pathway in lipopolysaccharide-stimulated peritoneal macrophages of Wistar rats. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 29, 2, 443–449.

Brinkworth, G. D., Buckley, J. D., Noakes, M., Clifton, P. M. ve Wilson, C. J., 2009. Long-term effects of a very low-carbohydrate diet and a low-fat diet on mood and cognitive function. *Archives of internal medicine*, 169, 20, 1873–1880.

Brunet, A., Sweeney, L. B., Sturgill, J. F., Chua, K. F., Greer, P. L., Lin, Y., Tran, H., Ross, S. E., Mostoslavsky, R., Cohen, H. Y., Hu, L. S., Cheng, H. L., Jedrychowski, M. P., Gygi, S. P., Sinclair, D. A., Alt, F. W. ve Greenberg, M. E., 2004. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science, New York, N.Y.*, 303, 5666, 2011–2015.

Bueno, N. B., de Melo, I. S., de Oliveira, S. L. ve da Rocha Ataíde, T., 2013. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a

- meta-analysis of randomised controlled trials. *The British journal of nutrition*, 110, 7, 1178–1187.
- Buettner, R., Schölmerich, J. ve Bollheimer, L. C., 2007. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity*, Silver Spring, Md., 15, 4, 798–808.
- Cahill, G. F., Jr ve Veech, R. L., 2003. Ketoacids? Good medicine?. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 114, 149–163.
- Cain, D. W. ve Cidlowski, J. A., 2017. Immune regulation by glucocorticoids. *Nature reviews. Immunology*, 17, 4, 233–247.
- Calabrese, V., Mancuso, C., Calvani, M., Rizzarelli, E., Butterfield, D. A. ve Stella, A. M., 2007. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nature reviews. Neuroscience*, 8, 10, 766–775.
- Carvalho, K. M. B., Ronca, D. B., Michels, N., Huybrechts, I., Cuenca-Garcia, M., Marcos, A., Molnár, D., Dallongeville, J., Manios, Y., Schaen, B. D., Moreno, L., de Henauw, S. ve Carvalho, L. A., 2018. Does the Mediterranean Diet Protect against Stress-Induced Inflammatory Activation in European Adolescents? The HELENA Study. *Nutrients*, 10, 11, 1770.
- Catrysse, L. ve van Loo, G., 2017. Inflammation and the metabolic syndrome: the tissue-specific functions of NF- κ B. *Trends in cell biology*, 27, 6, 417–429.
- Cavaliere, G., Viggiano, E., Trinchese, G., De Filippo, C., Messina, A., Monda, V., Valenzano, A., Cincione, R. I., Zammit, C., Cimmino, F., Catapano, A., Sessa, F., Messina, G., Monda, M., Crispino, M. ve Mollica, M. P., 2018. Long Feeding High-Fat Diet Induces Hypothalamic Oxidative Stress and Inflammation, and Prolonged Hypothalamic AMPK Activation in Rat Animal Model. *Frontiers in physiology*, 9, 818.
- Charmandari, E., Tsigos, C. ve Chrousos, G., 2005. Endocrinology of the stress response. *Annual review of physiology*, 67, 259–284.
- Chelikani, P., Fita, I. ve Loewen, P. C., 2004. Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 61, 2, 192–208.
- Chen, P., Zhao, Y. ve Chen, Y., 2022. A vegan diet improves insulin resistance in individuals with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*, 14, 1, 114.
- Cheng, L., Hu, T., Shi, H., Chen, X., Wang, H., Zheng, K., Huang, X. F. ve Yu, Y., 2020. DHA reduces hypothalamic inflammation and improves central leptin signaling in mice. *Life sciences*, 257, 118036.
- Cipolla-Neto, J. ve Amaral, F. G. D., 2018. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocrine reviews*, 39, 6, 990–1028.

- Clarys, P., Deliens, T., Huybrechts, I., Deriemaeker, P., Vanaelst, B., De Keyzer, W., Hebbelinck, M. ve Mullie, P., 2014. Comparison of nutritional quality of the vegan, vegetarian, semi-vegetarian, pesco-vegetarian and omnivorous diet. *Nutrients*, 6, 3, 1318–1332.
- Clegg, D. J., Gotoh, K., Kemp, C., Wortman, M. D., Benoit, S. C., Brown, L. M., D'Alessio, D., Tso, P., Seeley, R. J. ve Woods, S. C., 2011. Consumption of a high-fat diet induces central insulin resistance independent of adiposity. *Physiology & behavior*, 103, 1, 10–16.
- Clemente-Suárez, V. J., Redondo-Flórez, L., Martín-Rodríguez, A., Curiel-Regueros, A., Rubio-Zarapuz, A. ve Tornero-Aguilera, J. F., 2025. Impact of Vegan and Vegetarian Diets on Neurological Health: A Critical Review. *Nutrients*, 17, 5, 884.
- Cortas, N. K., & Wakid, N. W., 1990. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clinical chemistry*, 36, 8 Pt 1, 1440–1443.
- Cotter, D. G., Schugar, R. C. ve Crawford, P. A., 2013. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 304, 8, H1060–H1076.
- Cowley, M. A., Smith, R. G., Diano, S., Tschöp, M., Pronchuk, N., Grove, K. L., Strasburger, C. J., Bidlingmaier, M., Esterman, M., Heiman, M. L., Garcia-Segura, L. M., Nilni, E. A., Mendez, P., Low, M. J., Sotonyi, P., Friedman, J. M., Liu, H., Pinto, S., Colmers, W. F., Cone, R. D., ... Horvath, T. L., 2003. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 37, 4, 649–661.
- Craig W. J., 2009. Health effects of vegan diets. *The American journal of clinical nutrition*, 89, 5, 1627S–1633S.
- Cummings, D. E., Weigle, D. S., Frayo, R. S., Breen, P. A., Ma, M. K., Dellinger, E. P. ve Purnell, J. Q., 2002. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *The New England journal of medicine*, 346, 21, 1623–1630.
- D'Abbondanza, M., Ministrini, S., Pucci, G., Nulli Migliola, E., Martorelli, E. E., Gandolfo, V., Siepi, D., Lupattelli, G. ve Vaudo, G., 2020. Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet for the Treatment of Severe Obesity and Associated Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Sex Differences. *Nutrients*, 12, 9, 2748.
- Del Rio, D., Stewart, A. J. ve Pellegrini, N., 2005. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 15, 4, 316–328.

- Delanghe, J. ve Speeckaert, M., 2014. Preanalytical requirements of urinalysis. *Biochemia medica*, 24, 1, 89–104.
- Delhanty, P. J., Neggers, S. J. ve van der Lely, A. J., 2012. Mechanisms in endocrinology: Ghrelin: the differences between acyl- and des-acyl ghrelin. *European journal of endocrinology*, 167, 5, 601–608.
- Dietrich, S., Elorinne, A. L., Bergau, N., Abraham, K., Grune, T., Laakso, J., Weber, D., Weikert, C. ve Monien, B. H., 2022. Comparison of Five Oxidative Stress Biomarkers in Vegans and Omnivores from Germany and Finland. *Nutrients*, 14, 14, 2918.
- Dinu, M., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A. ve Sofi, F., 2017. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57, 17, 3640–3649.
- Drabińska, N., 2024. Current perspective about the effect of a ketogenic diet on oxidative stress—a review. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 74, 1, 92–105.
- Dušková M., 2023. The Effects of Different Types of Diets on Steroid Hormone Concentrations. *Physiological research*, 72, S4, S323–S337.
- Dyńska, D., Kowalcze, K. ve Paziewska, A., 2022. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients*, 14, 23, 5003.
- Dyńska, D., Kowalcze, K., Charuta, A. ve Paziewska, A., 2023. The Ketogenic Diet and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, 15, 15, 3368.
- Erlanson-Albertsson, C., 2010. Fat-Rich Food Palatability and Appetite Regulation. In J. P. Montmayeur (Eds.) et. al., *Fat Detection: Taste, Texture, and Post Ingestive Effects*. CRC Press/Taylor & Francis.
- Esterbauer, H., Schaur, R. J. ve Zollner, H., 1991. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free radical biology & medicine*, 11, 1, 81–128.
- Farhangi, M. A., Vajdi, M. ve Fathollahi, P., 2022. Dietary total antioxidant capacity (TAC), general and central obesity indices and serum lipids among adults: An updated systematic review and meta-analysis. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, 92, 5-6, 406–422.
- Feige, J. N., Lagouge, M., Canto, C., Strehle, A., Houten, S. M., Milne, J. C., Lambert, P. D., Matak, C., Elliott, P. J. ve Auwerx, J., 2008. Specific SIRT1 activation mimics low energy levels and protects against diet-induced metabolic disorders by enhancing fat oxidation. *Cell metabolism*, 8, 5, 347–358.

- Förstermann, U. ve Sessa, W. C., 2012. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European heart journal*, 33, 7, 829–837d.
- Fukai, T. ve Ushio-Fukai, M., 2011. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants & redox signaling*, 15, 6, 1583–1606.
- Gangitano, E., Baxter, M., Voronkov, M., Lenzi, A., Gnessi, L. ve Ray, D., 2023. The interplay between macronutrients and sleep: focus on circadian and homeostatic processes. *Frontiers in nutrition*, 10, 1166699.
- García-Prieto, C. F., Hernández-Nuño, F., Rio, D. D., Ruiz-Hurtado, G., Aránguez, I., Ruiz-Gayo, M., Somoza, B. ve Fernández-Alfonso, M. S., 2015. High-fat diet induces endothelial dysfunction through a down-regulation of the endothelial AMPK-PI3K-Akt-eNOS pathway. *Molecular nutrition & food research*, 59, 3, 520–532.
- Gogga, P., Śliwińska, A., Aleksandrowicz-Wrona, E. ve Małgorzewicz, S., 2019. Association between different types of plant-based diets and leptin levels in healthy volunteers. *Acta biochimica Polonica*, 66, 1, 77–82.
- Gomez-Cabrera, M. C., Domenech, E. ve Viña, J., 2008. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free radical biology & medicine*, 44, 2, 126–131.
- Goshi, E., Zhou, G. ve He, Q., 2019. Nitric oxide detection methods in vitro and in vivo. *Medical gas research*, 9, 4, 192–207.
- Grabacka, M., Pierzchalska, M., Dean, M. ve Reiss, K., 2016. Regulation of Ketone Body Metabolism and the Role of PPAR α . *International journal of molecular sciences*, 17, 12, 2093.
- Greco, T., Glenn, T. C., Hovda, D. A. ve Prins, M. L., 2016. Ketogenic diet decreases oxidative stress and improves mitochondrial respiratory complex activity. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36, 9, 1603–1613.
- Grotto, D., Maria, L. S., Valentini, J., Paniz, C., Schmitt, G., Garcia, S. C. ve Farina, M., 2009. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. *Quimica Nova*, 32, 169-174.
- Guan, Q., Wang, Z., Cao, J., Dong, Y. ve Chen, Y., 2021. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. *International journal of molecular sciences*, 23, 1, 218.
- Guarente L., 2011. Sirtuins, aging, and metabolism. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 76, 81–90.

- Guerreiro, D., Almeida, A. ve Ramalho, R., 2024. Ketogenic Diet and Neuroinflammation: Implications for Neuroimmunometabolism and Therapeutic Approaches to Refractory Epilepsy. *Nutrients*, 16, 23, 3994.
- Hadwan, M. H., Hussein, M. J., Mohammed, R. M., Hadwan, A. M., Saad Al-Kawaz, H., Al-Obaidy, S. S. ve Al Talebi, Z. A., 2024. An improved method for measuring catalase activity in biological samples. *Biology Methods and Protocols*, 9, 1, bpae015.
- Haigis, M. C. ve Sinclair, D. A., 2010. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. *Annual review of pathology*, 5, 253–295.
- Halliwell, B. ve Gutteridge, J. M., 2015. Free radicals in biology and medicine. Oxford university press.
- Handjieva-Darlenska, T. ve Boyadjieva, N., 2009. The effect of high-fat diet on plasma ghrelin and leptin levels in rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 65, 2, 157–164.
- Hardeland R., 2018. Melatonin and inflammation-Story of a double-edged blade. *Journal of pineal research*, 65, 4, e12525.
- Hariri, N. ve Thibault, L., 2010. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition research reviews*, 23, 2, 270–299.
- Hayden, M. S. ve Ghosh, S., 2012. NF- κ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes & development*, 26, 3, 203–234.
- Hernández F., 2021. Glycolysis and gluconeogenesis: A teaching view. *The Journal of biological chemistry*, 296, 100016.
- Hernando-Redondo, J., Toloba, A., Benaiges, D., Salas-Salvadó, J., Martínez-Gonzalez, M. A., Corella, D., Estruch, R., Tinahones, F. J., Ros, E., Goday, A., Castañer, O. ve Fitó, M., 2022. Mid- and long-term changes in satiety-related hormones, lipid and glucose metabolism, and inflammation after a Mediterranean diet intervention with the goal of losing weight: A randomized, clinical trial. *Frontiers in nutrition*, 9, 950900.
- Honors, M. A., Davenport, B. M., & Kinzig, K. P., 2009. Effects of consuming a high carbohydrate diet after eight weeks of exposure to a ketogenic diet. *Nutrition & metabolism*, 6, 46.
- Houtkooper, R. H., Pirinen, E. ve Auwerx, J., 2012. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 13, 4, 225–238.
- Huang, D., Ou, B. ve Prior, R. L., 2005. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53, 6, 1841–1856.

- Huang, Y., Chen, H., Liu, Q., Hu, J., Hu, D., Huang, Z., Xu, Z. ve Wan, R., 2023. Obesity difference on association blood malondialdehyde level and diastolic hypertension in the elderly population: a cross-sectional analysis. *European journal of medical research*, 28, 1, 44.
- Hwang, L. L., Wang, C. H., Li, T. L., Chang, S. D., Lin, L. C., Chen, C. P., Chen, C. T., Liang, K. C., Ho, I. K., Yang, W. S. ve Chiou, L. C., 2010. Sex differences in high-fat diet-induced obesity, metabolic alterations and learning, and synaptic plasticity deficits in mice. *Obesity*, Silver Spring, Md., 18, 3, 463–469.
- Ighodaro, O. M. ve Akinloye, O. A., 2018. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine*, 54, 4, 287-293.
- Ignarro L. J., 1999. Nitric Oxide: A Unique Endogenous Signaling Molecule in Vascular Biology, Nobel Lecture, *Angewandte Chemie, International ed. in English*, 38, 13-14, 1882–1892.
- Ilari, S., Proietti, S., Milani, F., Vitiello, L., Muscoli, C., Russo, P. ve Bonassi, S., 2025. Dietary Patterns, Oxidative Stress, and Early Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Mediterranean, Vegan, and Vegetarian Diets. *Nutrients*, 17, 3, 548.
- Jackson P., 2025. Omega-3 fatty acids and sleep: recent advances in understanding effects and mechanisms. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 28, 2, 61–65.
- Jenko Pražnikar, Z., Šik Novak, K., Bogataj Jontez, N., Petelin, A., Mohorko, N. ve Kenig, S., 2023. Inflammatory and intestinal permeability biomarkers in healthy participants on long term vegan, vegetarian, omnivore and low-carbohydrate high-fat diet. *Scientific reports*, 13, 1, 17286.
- Jiang, L., Zhang, G., Li, Y., Shi, G. ve Li, M., 2021. Potential Application of Plant-Based Functional Foods in the Development of Immune Boosters. *Frontiers in pharmacology*, 12, 637782.
- Jiang, Z., Yin, X., Wang, M., Chen, T., Wang, Y., Gao, Z. ve Wang, Z., 2022. Effects of Ketogenic Diet on Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases. *Aging and disease*, 13, 4, 1146–1165.
- Kahraman, C., Alver, A., Akça, İ. İ., Rendi, T. A. ve Sağlam, N., 2018. The Effects of High-Fat Diets on The Oxidative Stress in Adipose Tissue in Rats, Whose Retroperitoneal Adipose Tissues are Denervated. *SDU Journal of Health Science Institute/SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9, 2.
- Kaneko, T., Yoshioka, M., Kawahara, F., Nishitani, N., Mori, S., Park, J., Tarumi, T., Kosaki, K. ve Maeda, S., 2024. Effects of plant- and animal-based-protein

meals for a day on serum nitric oxide and peroxynitrite levels in healthy young men. *Endocrine journal*, 71, 2, 119–127.

- Kazeminasab, F., Fatemi, R., Bagheri, R., Santos, H. O. ve Dutheil, F., 2024. Effects of plant-based diets combined with exercise training on leptin and adiponectin levels in adults with or without chronic diseases: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Frontiers in nutrition*, 11, 1465378.
- Kim, T. W., Kim, J. M., Park, H. D., Jung, K. Y. ve Kim, D. W., 2003. Effect of ketogenic diet on the nitric oxide of pilocarpine-induced status epilepticus. *Annals of Clinical Neurophysiology*, 5, 2, 171-176
- Kirkman, H. N. ve Gaetani, G. F., 1984. Catalase: a tetrameric enzyme with four tightly bound molecules of NADPH. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81, 14, 4343–4347.
- Klonek, G., Zydek, G., Roczniok, R., Panek, M., Zajac, A. ve Michalczyk, M. M., 2024. Effects of a 12 Week Ketogenic Diet Intervention on Obese and Overweight Females with Glucose and Lipid Metabolism Disturbance. *Nutrients*, 16, 23, 4218.
- Knowles, S., Budney, S., Deodhar, M., Matthews, S. A., Simeone, K. A. ve Simeone, T. A., 2018. Ketogenic diet regulates the antioxidant catalase via the transcription factor PPAR γ 2. *Epilepsy research*, 147, 71–74.
- Koh, S., Dupuis, N. ve Auvin, S., 2020. Ketogenic diet and Neuroinflammation. *Epilepsy research*, 167, 106454.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H. ve Kangawa, K., 1999. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402, 6762, 656–660.
- Koltai, E., Szabo, Z., Atalay, M., Boldogh, I., Naito, H., Goto, S., Nyakas, C. ve Radak, Z., 2010. Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats. *Mechanisms of ageing and development*, 131, 1, 21–28.
- Laffel L., 1999. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 15, 6, 412–426.
- LaFountain, R. A., Miller, V. J., Barnhart, E. C., Hyde, P. N., Crabtree, C. D., McSwiney, F. T., Beeler, M. K., Buga, A., Sapper, T. N., Short, J. A., Bowling, M. L., Kraemer, W. J., Simonetti, O. P., Maresh, C. M. ve Volek, J. S., 2019. Extended Ketogenic Diet and Physical Training Intervention in Military Personnel. *Military medicine*, 184, 9-10, e538–e547.
- Lagouge, M., Argmann, C., Gerhart-Hines, Z., Meziane, H., Lerin, C., Daussin, F., Messadeq, N., Milne, J., Lambert, P., Elliott, P., Geny, B., Laakso, M., Puigserver, P. ve Auwerx, J. 2006. Resveratrol improves mitochondrial

function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell*, 127, 6, 1109–1122.

- Lasker, S., Rahman, M. M., Parvez, F., Zamila, M., Miah, P., Nahar, K., Kabir, F., Sharmin, S. B., Subhan, N., Ahsan, G. U. ve Alam, M. A., 2019. High-fat diet-induced metabolic syndrome and oxidative stress in obese rats are ameliorated by yogurt supplementation. *Scientific reports*, 9, 1, 20026.
- Lee, J. Y., Bae, E., Kim, H. Y., Lee, K. M., Yoon, S. S. ve Lee, D. C., 2021. High-Fat-Diet-Induced Oxidative Stress Linked to the Increased Colonization of *Lactobacillus sakei* in an Obese Population. *Microbiology spectrum*, 9, 1, e0007421.
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D. ve Abete, P., 2018. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 13, 757–772.
- Lin, P. H., Leslie, D., Levine, M., Davis, G. ve Esselstyn, C., 2020. Plant-based diet reverses vascular endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease. *International Journal of Disease Reversal and Prevention*, 2, 1, 15-15.
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D. ve Sun, S. C., 2017. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal transduction and targeted therapy*, 2, 17023–.
- Lu, P., Yan, H. J., Yang, C., Feng, W. C., Hu, F., Wu, Y. Y., Sun, W. W., Gao, M. M. ve Long, Y. S., 2021. High fat suppresses SOD1 activity by reducing copper chaperone for SOD1 associated with neurodegeneration and memory decline. *Life sciences*, 272, 119243.
- Lu, Y., Yang, Y. Y., Zhou, M. W., Liu, N., Xing, H. Y., Liu, X. X. ve Li, F., 2018. Ketogenic diet attenuates oxidative stress and inflammation after spinal cord injury by activating Nrf2 and suppressing the NF- κ B signaling pathways. *Neuroscience letters*, 683, 13-18.
- Luong, T. V., Abild, C. B., Bangshaab, M., Gormsen, L. C. ve Søndergaard, E., 2022. Ketogenic Diet and Cardiac Substrate Metabolism. *Nutrients*, 14, 7, 1322.
- Marchiò, M., Roli, L., Giordano, C., Trenti, T., Guerra, A. ve Biagini, G., 2019. Decreased ghrelin and des-acyl ghrelin plasma levels in patients affected by pharmaco-resistant epilepsy and maintained on the ketogenic diet. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38, 2, 954–957.
- Mazza, E., Troiano, E., Ferro, Y., Lisso, F., Tosi, M., Turco, E., Pujia, R. ve Montalcini, T., 2024. Obesity, Dietary Patterns, and Hormonal Balance Modulation: Gender-Specific Impacts. *Nutrients*, 16, 11, 1629.
- McEvoy, C. T., Temple, N. ve Woodside, J. V., 2012. Vegetarian diets, low-meat diets and health: a review. *Public health nutrition*, 15, 12, 2287–2294.

- Melina, V., Craig, W. ve Levin, S., 2016. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116, 12, 1970–1980.
- Mendoza-Herrera, K., Florio, A. A., Moore, M., Marrero, A., Tamez, M., Bhupathiraju, S. N. ve Mattei, J., 2021. The Leptin System and Diet: A Mini Review of the Current Evidence. *Frontiers in endocrinology*, 12, 749050.
- Miller G. D., 2017. Appetite Regulation: Hormones, Peptides, and Neurotransmitters and Their Role in Obesity. *American journal of lifestyle medicine*, 13, 6, 586–601.
- Morton, G. J., Cummings, D. E., Baskin, D. G., Barsh, G. S. ve Schwartz, M. W., 2006. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 443, 7109, 289–295.
- Münzel, T. ve Daiber, A., 2023. Vascular Redox Signaling, Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling, and Endothelial Dysfunction in the Setting of Transportation Noise Exposure or Chronic Treatment with Organic Nitrates. *Antioxidants & redox signaling*, 38, 13-15, 1001–1021.
- Muscogiuri, G., Barrea, L., Laudisio, D., Pugliese, G., Salzano, C., Savastano, S. ve Colao, A., 2019. The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: a practical guide. *Journal of translational medicine*, 17, 1, 356.
- Myers, M. G., Cowley, M. A. ve Münzberg, H., 2008. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annual review of physiology*, 70, 537–556.
- Myers, M. G., Jr, Leibel, R. L., Seeley, R. J. ve Schwartz, M. W., 2010. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 21, 11, 643–651.
- Nazarewicz, R. R., Ziolkowski, W., Vaccaro, P. S. ve Ghafourifar, P., 2007. Effect of short-term ketogenic diet on redox status of human blood. *Rejuvenation research*, 10, 4, 435–440.
- Neacsu, M., Fyfe, C., Horgan, G. ve Johnstone, A. M., 2014. Appetite control and biomarkers of satiety with vegetarian (soy) and meat-based high-protein diets for weight loss in obese men: a randomized crossover trial. *The American journal of clinical nutrition*, 100, 2, 548–558.
- Newman, J. C. ve Verdin, E., 2014. β -hydroxybutyrate: much more than a metabolite. *Diabetes research and clinical practice*, 106, 2, 173–181.
- Ngo, V. ve Duennwald, M. L., 2022. Nrf2 and Oxidative Stress: A General Overview of Mechanisms and Implications in Human Disease. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11, 12, 2345.

- Nicolaides, N. C., Kyratzi, E., Lamprokostopoulou, A., Chrousos, G. P. ve Charmandari, E., 2015. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 22, 1-2, 6–19.
- Noeman, S. A., Hamooda, H. E. ve Baalash, A. A., 2011. Biochemical study of oxidative stress markers in the liver, kidney and heart of high fat diet induced obesity in rats. *Diabetology & metabolic syndrome*, 3, 1, 17.
- Noh, H. S., Kim, D. W., Cho, G. J., Choi, W. S. ve Kang, S. S., 2006. Increased nitric oxide caused by the ketogenic diet reduces the onset time of kainic acid-induced seizures in ICR mice. *Brain research*, 1075, 1, 193–200.
- Norwitz, N. G., Jaramillo, J. G., Clarke, K. ve Soto, A., 2020. Ketotherapeutics for neurodegenerative diseases. *International review of neurobiology*, 155, 141–168.
- O'Callaghan, C. ve Vassilopoulos, A., 2017. Sirtuins at the crossroads of stemness, aging, and cancer. *Aging cell*, 16, 6, 1208–1218.
- O'Neill, B. ve Raggi, P., 2020. The ketogenic diet: Pros and cons. *Atherosclerosis*, 292, 119–126.
- Ornish, D., Scherwitz, L. W., Billings, J. H., Brown, S. E., Gould, K. L., Merritt, T. A., Sparler, S., Armstrong, W. T., Ports, T. A., Kirkeeide, R. L., Hogeboom, C. ve Brand, R. J., 1998. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA*, 280, 23, 2001–2007.
- Owen, O. E., Felig, P., Morgan, A. P., Wahren, J. ve Cahill, G. F., Jr., 1969. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *The Journal of clinical investigation*, 48, 3, 574–583.
- Pacher, P., Beckman, J. S. ve Liaudet, L., 2007. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological reviews*, 87, 1, 315–424.
- Pang, J., Yin, L., Jiang, W., Wang, H., Cheng, Q., Jiang, Z., Cao, Y., Zhu, X., Li, B., Qian, S., Yin, X., Wang, T., Lu, Q. ve Yang, T., 2024. Sirt1-mediated deacetylation of PGC-1 α alleviated hepatic steatosis in type 2 diabetes mellitus via improving mitochondrial fatty acid oxidation. *Cellular signalling*, 124, 111478.
- Paoli, A., Bianco, A., Moro, T., Mota, J. F. ve Coelho-Ravagnani, C. F., 2023. The Effects of Ketogenic Diet on Insulin Sensitivity and Weight Loss, Which Came First: The Chicken or the Egg? *Nutrients*, 15, 14, 3120.
- Paoli, A., Rubini, A., Volek, J. S. ve Grimaldi, K. A., 2013. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European journal of clinical nutrition*, 67, 8, 789–796.
- Parry, H. A., Kephart, W. C., Mumford, P. W., Romero, M. A., Mobley, C. B., Zhang, Y., Roberts, M. D. ve Kavazis, A. N., 2018. Ketogenic diet increases

mitochondria volume in the liver and skeletal muscle without altering oxidative stress markers in rats. *Heliyon*, 4, 11, e00975.

Patikorn, C., Saidoung, P., Pham, T., Phisalprapa, P., Lee, Y. Y., Varady, K. A., Veettil, S. K. ve Chaiyakunapruk, N., 2023. Effects of ketogenic diet on health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of randomized clinical trials. *BMC medicine*, 21, 1, 196.

Pfluger, P. T., Herranz, D., Velasco-Miguel, S., Serrano, M. ve Tschöp, M. H., 2008. Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 28, 9793–9798.

Pham-Huy, L. A., He, H. ve Pham-Huy, C., 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science : IJBS*, 4, 2, 89–96.

Pinto, A., Bonucci, A., Maggi, E., Corsi, M. ve Businaro, R., 2018. Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Activity of Ketogenic Diet: New Perspectives for Neuroprotection in Alzheimer's Disease. *Antioxidants*, Basel, Switzerland, 7, 5, 63.

Pivonello, R., De Leo, M., Cozzolino, A. ve Colao, A., 2015. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocrine reviews*, 36, 4, 385–486.

Poljsak, B., Šuput, D. ve Milisav, I., 2013. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013, 956792.

Prior, R. L., Wu, X. ve Schaich, K., 2005. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53, 10, 4290–4302.

Puchalska, P. ve Crawford, P. A., 2017. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell metabolism*, 25, 2, 262–284.

Qian, C., Xu, D., Wang, J., Luo, Y., Jin, T., Huang, L., Zhou, Y., Cai, Z., Jin, B., Bao, H. ve Wang, Y., 2024. Toll-like receptor 2 deficiency ameliorates obesity-induced cardiomyopathy via inhibiting NF- κ B signaling pathway. *International immunopharmacology*, 128, 111551.

Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M. ve Rice-Evans, C., 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology & medicine*, 26, 9-10, 1231–1237.

Reiter, R. J., Tan, D. X. ve Galano, A., 2014. Melatonin: exceeding expectations. *Physiology*, Bethesda, Md., 29, 5, 325–333.

- Remer, T., Pietrzik, K. ve Manz, F., 1998. Short-term impact of a lactovegetarian diet on adrenocortical activity and adrenal androgens. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83, 6, 2132–2137.
- Rhyu, H. S., Cho, S. Y. ve Roh, H. T., 2014. The effects of ketogenic diet on oxidative stress and antioxidative capacity markers of Taekwondo athletes. *Journal of exercise rehabilitation*, 10, 6, 362–366.
- Rindler, P. M., Plafker, S. M., Szweda, L. I. ve Kinter, M., 2013. High dietary fat selectively increases catalase expression within cardiac mitochondria. *The Journal of biological chemistry*, 288, 3, 1979–1990.
- Robinson, A. M. ve Williamson, D. H., 1980. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiological reviews*, 60, 1, 143–187.
- Rocha, V. D. S., Claudio, E. R. G., da Silva, V. L., Cordeiro, J. P., Domingos, L. F., da Cunha, M. R. H., Mauad, H., do Nascimento, T. B., Lima-Leopoldo, A. P. ve Leopoldo, A. S., 2019. High-Fat Diet-Induced Obesity Model Does Not Promote Endothelial Dysfunction via Increasing Leptin/Akt/eNOS Signaling. *Frontiers in physiology*, 10, 268.
- Roehl, K. ve Sewak, S. L., 2017. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 117, 8, 1279–1292.
- Rusek, M., Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M. ve Czuczwar, S. J., 2019. Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 20, 16, 3892.
- Sainsbury, A., Lin, S., McNamara, K., Slack, K., Enriquez, R., Lee, N. J., Boey, D., Smythe, G. A., Schwarzer, C., Baldock, P., Karl, T., Lin, E. J., Couzens, M. ve Herzog, H., 2007. Dynorphin knockout reduces fat mass and increases weight loss during fasting in mice. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 21, 7, 1722–1735.
- Sato, T., Nakamura, Y., Shiimura, Y., Ohgusu, H., Kangawa, K. ve Kojima, M., 2012. Structure, regulation and function of ghrelin. *Journal of biochemistry*, 151, 2, 119–128.
- Sejbuk, M., Siebieszuk, A. ve Witkowska, A. M., 2024. The Role of Gut Microbiome in Sleep Quality and Health: Dietary Strategies for Microbiota Support. *Nutrients*, 16, 14, 2259.
- Sen, R. ve Baltimore, D., 1986. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell*, 46, 5, 705–716.
- Shimazu, T., Hirschey, M. D., Newman, J., He, W., Shirakawa, K., Le Moan, N., Grueter, C. A., Lim, H., Saunders, L. R., Stevens, R. D., Newgard, C. B., Farese, R. V., Jr, de Cabo, R., Ulrich, S., Akassoglou, K. ve Verdin, E., 2013.

- Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science (New York, N.Y.)*, 339, 6116, 211–214.
- Sies, H., Berndt, C. ve Jones, D. P., 2017. Oxidative Stress. *Annual review of biochemistry*, 86, 715–748.
- Sohal, R. S. ve Orr, W. C., 2012. The redox stress hypothesis of aging. *Free radical biology & medicine*, 52, 3, 539–555.
- Sumithran, P., Prendergast, L. A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A. ve Proietto, J., 2013. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *European journal of clinical nutrition*, 67, 7, 759–764.
- Sweazea, K. L., Johnston, C. S., Knurick, J. ve Bliss, C. D., 2017. Plant-Based Nutraceutical Increases Plasma Catalase Activity in Healthy Participants: A Small Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Proof of Concept Trial. *Journal of dietary supplements*, 14, 2, 200–213.
- Tang, C., Wang, Y., Xu, Z., Chen, D., Xu, J., Yang, D. ve Kan, J., 2024. The relationships between high-fat diet and metabolic syndrome: Potential mechanisms. *Food Bioscience*, 104261.
- Termansen, A. D., Søndergaard, C. S., Færch, K., Andersen, T. H., Raben, A. ve Quist, J. S., 2024. Effects of Plant-Based Diets on Markers of Insulin Sensitivity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*, 16, 13, 2110.
- Tozzi, R., Cipriani, F., Masi, D., Basciani, S., Watanabe, M., Lubrano, C., Gnessi, L. ve Mariani, S., 2022. Ketone Bodies and SIRT1, Synergic Epigenetic Regulators for Metabolic Health: A Narrative Review. *Nutrients*, 14, 15, 3145.
- Tschöp, M., Smiley, D. L. ve Heiman, M. L., 2000. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407, 6806, 908–913.
- Tsigos, C. ve Chrousos, G. P., 2002. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of psychosomatic research*, 53, 4, 865–871.
- Turner-McGrievy, G., Mandes, T. ve Crimarco, A., 2017. A plant-based diet for overweight and obesity prevention and treatment. *Journal of geriatric cardiology : JGC*, 14, 5, 369–374.
- Tuso, P., Stoll, S. R. ve Li, W. W., 2015. A plant-based diet, atherogenesis, and coronary artery disease prevention. *The Permanente journal*, 19, 1, 62–67.
- Valdearcos, M., Robblee, M. M., Benjamin, D. I., Nomura, D. K., Xu, A. W. ve Koliwad, S. K., 2014. Microglia dictate the impact of saturated fat consumption on hypothalamic inflammation and neuronal function. *Cell reports*, 9, 6, 2124–2138.

- Volek, J. S., Sharman, M. J., Gómez, A. L., DiPasquale, C., Roti, M., Pumerantz, A. ve Kraemer, W. J., 2004. Comparison of a very low-carbohydrate and low-fat diet on fasting lipids, LDL subclasses, insulin resistance, and postprandial lipemic responses in overweight women. *Journal of the American College of Nutrition*, 23, 2, 177–184.
- Wang, Y. H., Liu, Y. P., Zhu, J. Q., Zhou, G. H., Zhang, F., An, Q., Yang, J., Cho, K. W., Jin, S. N. ve Wen, J. F., 2023. Phycion prevents high-fat diet-induced endothelial dysfunction by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress pathways. *European journal of pharmacology*, 943, 175554.
- Weydert, C. J. ve Cullen, J. J., 2010. Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue. *Nature protocols*, 5, 1, 51–66.
- Wong, M. W., Yi, C. H., Liu, T. T., Lei, W. Y., Hung, J. S., Lin, C. L., Lin, S. Z. ve Chen, C. L., 2018. Impact of vegan diets on gut microbiota: An update on the clinical implications. *Tzu chi medical journal*, 30, 4, 200–203.
- Yadav, A. K., Lee, M. C., Lucero, M. Y., Su, S., Reinhardt, C. J. ve Chan, J., 2022. Activity-Based NIR Bioluminescence Probe Enables Discovery of Diet-Induced Modulation of the Tumor Microenvironment via Nitric Oxide. *ACS central science*, 8, 4, 461–472.
- Yang, J., Brown, M. S., Liang, G., Grishin, N. V. ve Goldstein, J. L., 2008. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell*, 132, 3, 387–396.
- Yoshino, J., Mills, K. F., Yoon, M. J. ve Imai, S., 2011. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD(+) intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice. *Cell metabolism*, 14, 4, 528–536.
- Youm, Y. H., Nguyen, K. Y., Grant, R. W., Goldberg, E. L., Bodogai, M., Kim, D., D'Agostino, D., Planavsky, N., Lupfer, C., Kanneganti, T. D., Kang, S., Horvath, T. L., Fahmy, T. M., Crawford, P. A., Biragyn, A., Alnemri, E. ve Dixit, V. D., 2015. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nature medicine*, 21, 3, 263–269.
- Younus H., 2018. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *International journal of health sciences*, 12, 3, 88–93.
- Yu, P., Yuan, H., Li, X. ve Chen, H., 2025. Impact of cortisol on liver fat and metabolic health in adrenal incidentalomas and Cushing's syndrome. *Endocrine*, 87, 1, 334–343.
- Yu, R., Hou, C., Peng, Y., Zhu, X., Shi, C., Huang, D., Miao, Y. ve Li, Q., 2022. The mechanism underlying ICAM-1 and E-selectin-mediated hypertriglyceridemic pancreatitis-associated lung injury. *Molecular immunology*, 152, 55–66.

- Zelko, I. N., Mariani, T. J. ve Folz, R. J., 2002. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free radical biology & medicine*, 33, 3, 337–349.
- Zhang, Y. F., Zou, X. L., Wu, J., Yu, X. Q. ve Yang, X., 2015. Rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ agonist, attenuates inflammation via NF- κ B inhibition in lipopolysaccharide-induced peritonitis. *Inflammation*, 38, 2105-2115.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. ve Friedman, J. M., 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 6505, 425–432.
- Zhao, M., Tuo, H., Wang, S. ve Zhao, L., 2020. The Effects of Dietary Nutrition on Sleep and Sleep Disorders. *Mediators of inflammation*, 2020, 3142874.
- Zisapel N., 2018. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *British journal of pharmacology*, 175, 16, 3190–3199.
- Zitvogel, L., Pietrocola, F. ve Kroemer, G., 2017. Nutrition, inflammation and cancer. *Nature immunology*, 18, 8, 843–850.
- Zujko, M. E., Waśkiewicz, A., Witkowska, A. M., Cicha-Mikołajczyk, A., Zujko, K. ve Drygas, W., 2022. Dietary Total Antioxidant Capacity-A New Indicator of Healthy Diet Quality in Cardiovascular Diseases: A Polish Cross-Sectional Study. *Nutrients*, 14, 15, 3219.
- Zuraikat, F. M., Wood, R. A., Barragán, R. ve St-Onge, M. P., 2021. Sleep and Diet: Mounting Evidence of a Cyclical Relationship. *Annual review of nutrition*, 41, 309–332.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Fatma Nur ÖZÇINAR

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Üsküdar Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik (İngilizce) Bölümü, 2017-2022

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, 2022-2025

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

1. Aksaray Bilim Merkezi / Öğitmen
2. Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Yaz Stajı

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Kongrelerde Sunulan Makaleler

1. Özçınar F. N., Tekin Karacaer N., Gökteş F., ve Tuncer S. Ç. (2025). Investigation of Sirt1, Nf-κb, and Certain Oxidative Stress Markers in Experimental Dietary Models. Uluslararası Akademik Araştırmalar Kongresi (ICAR), 06-07 Mart 2025 (Sözlü Sunum).