

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA KAFETERYA DİYETİ VE YÜKSEK  
YAĞLI DİYETİN OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ BAZI  
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dyt. Yücel BÜYÜKDERE**

**Beslenme Bilimleri Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA**

**2018**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA KAFETERYA DİYETİ VE YÜKSEK YAĞLI  
DİYETİN OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ BAZI BİYOKİMYASAL  
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dyt. Yücel BÜYÜKDERE**

**Beslenme Bilimleri Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU**

**ANKARA  
2018**

**ONAY SAYFASI**

**Sıçanlarda Kafeterya Diyeti ve Yüksek Yağlı Diyetin Obezite İle İlişkili Bazı  
Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması**

**Yücel BÜYÜKDERE**

**Danışman: Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU**

Bu tez çalışması 10/08/2018 tarihinde jürimiz tarafından "Beslenme Bilimleri Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:**

*Doç. Dr. Nilüfer ACAR TEK*  
(Gazi Üniversitesi)



**Tez Danışmanı:**

*Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU*  
(Hacettepe Üniversitesi)



**Üye:**

*Doç. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL*  
(Hacettepe Üniversitesi)



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

31 Ağustos 2018



*Prof. Dr. Diclehan Orhan*

**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- X** Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

10/08/2018

(İmza)  
Yücel BÜYÜKDERE

i

<sup>1</sup>“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.



(İmza) -

*Dyt. Yücel BÜYÜKDERE*

## TEŞEKKÜR

Çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve gerçekleşmesinde bana yardımcı olan, ihtiyaç duyduğum her anda bilimsel ve manevi desteğini, emeğini ve zamanını esirgemeyen, akademik bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU'ya,

Çalışmamın laboratuvar analizlerini yapmamda teknik ve analitik bilgisi ve deneyimleri ile bana her zaman yardımcı olan değerli hocam Dr. Atila GÜLEÇ'e,

Çalışmam süresince bana tecrübeleriyle büyük destek olan değerli araştırma görevlisi uzman diyetisyen Arzu KABASAKAL ÇETİN'e,

Çalışmamın planlama aşamasından sonuna kadar verdikleri destek ve anlayış için birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli araştırma görevlisi oda arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, bu günlere gelebilmem için maddi manevi her türlü desteğini esirgemeyen, koşulsuz sevgilerini hep hissettiğim; sevgili annem Makbule BÜYÜKDERE, sevgili babam Faruk BÜYÜKDERE ve sevgili ağabeyim Yusuf BÜYÜKDERE'ye,

**Sonsuz teşekkürlerimi sunarım,**

**Dyt. Yücel BÜYÜKDERE**

## ÖZET

**Büyükdere, Y., Sıçanlarda Kafeterya Diyeti ve Yüksek Yağlı Diyetin Obezite ile İlişkili Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme Bilimleri Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2018.** Bu çalışmada kafeterya diyeti (CAF) ve yüksek yağlı diyetin (HF); sıçanların besin tüketimi, obezite ve obezite ile ilişkili biyokimyasal parametreler üzerindeki olası ayrıştırıcı etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 18 adet, 3 haftalık Wistar ırkı erkek sıçan dâhil edilerek, 3 gruba ayrılmıştır. Sıçanlar 12 hafta süresince kontrol diyeti (C) (n=6), HF (n=6) veya CAF (n=6) ile beslenmişlerdir. Besin tüketimleri ve vücut ağırlıkları günlük kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda sıçanlara ötenazi uygulanarak kan ve doku örnekleri alınıp doku ağırlıkları kaydedilmiştir. Vücut kompozisyonu ve ilgili biyokimyasal parametreler analiz edilmiştir. Besin tüketim miktarları CAF grubunda C ve HF gruplarından anlamlı derecede daha yüksektir. HF grubunda ise C grubundan anlamlı derecede düşüktür (C: 20,39±0,88 g/gün, CAF: 37,26±0,88 g/gün, HF: 15,11±0,88 g/gün, p<0,001). Besin tüketim miktarları üzerinde, çalışma haftasının da anlamlı derecede etkisi olmuştur (p=0,018). Enerji alımları CAF grubunda C ve HF gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek iken, HF ve C grupları arasında anlamlı bir fark yoktur (C: 53,01±3,44 kkal/gün, CAF: 163,83±3,44 kkal/gün, HF: 61,26±3,44 kkal/gün, p<0,001). Enerji alımları üzerinde çalışma haftasının anlamlı derecede etkisi olmamıştır (p>0,05). Haftalık vücut ağırlığı artışı CAF grubunda C ve HF gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek iken, HF grubunda C grubundan anlamlı derecede düşüktür (C: 21,01±1,24 g/hafta, CAF: 27,56±1,24 g/hafta, HF: 15,97±1,24 g/hafta, p<0,001). Haftalık vücut ağırlığı artışı üzerinde çalışma haftasının da anlamlı derecede etkisi olmuştur (p<0,001). Vücut yağ oranı CAF grubunda C ve HF gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek iken, HF ve C grupları arasında anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir (C: %26,7±1,7, CAF: %40,67±2,06, HF: %23,02±1,37, p<0,001). Plazma glikoz (p>0,05), insülin (p>0,05) ve trigliserit (TG) düzeyleri (p>0,05) çalışma grupları arasında anlamlı derecede farklılık göstermemiştir. Plazma leptin düzeyi CAF grubunda C ve HF gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek iken, HF ve C grupları arası anlamlı derecede farklılık yoktur (C: 1,93±0,19 ng/ml, CAF: 7,24±1,19 ng/ml, HF: 1,57±0,05 ng/ml p<0,001). Plazma total kolesterol (TC) düzeyi (C: 148,65±11,05 mg/dl, CAF: 184,57±6,18 mg/dl, HF: 172,93±4 mg/dl, p=0,014) ile karaciğer TG düzeyi (C: 7,78±0,26 mg/g karaciğer, CAF: 8,73±0,28 mg/g karaciğer, HF: 8,62±0,22 mg/g karaciğer, p=0,038) CAF grubunda C grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir. CAF ile HF grupları arasında anlamlı derecede bir fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak, lezzeti yüksek çeşitli besinlerden oluşan CAF'ın hiperfajiyi ve obeziteyi uyarmada HF'ye kıyasla daha etkin bir model olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda gözlenen sağlıksız diyet modellerine benzeyen CAF'ın sıçanlarda obezite ile ilişkili biyokimyasal ve metabolik değişiklikleri HF'den daha fazla etkileyebildiği tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kafeterya diyeti, yüksek yağlı diyet, obezite, sıçan.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden alınan THD-2017-13356 proje numaralı Hızlı Destek Projesi ile desteklenmiştir (Bkz. EK-1).

## ABSTRACT

**Büyükdere, Y., Comparison Of The Effects Of Cafeteria Diet and High Fat Diet on Some Biochemical Parameters Associated With Obesity in Rats, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, MSc Thesis in Nutritional Sciences Program, Ankara, 2018.** This study aimed to evaluate possible distinctive effects of cafeteria diet (CAF) and high fat diet (HF) on rats' food consumption, obesity and biochemical parameters. 18 male 3-week old Wistar rats were included in the study and divided into 3 groups. Rats were fed with a control diet (C) (n=6), HF (n=6) or CAF (n=6) for 12 weeks. At the end of the study, euthanasia was administered to the rats, blood and tissue samples were taken and tissue weights were recorded. Body composition and related biochemical parameters were analyzed. Food consumption levels were significantly higher in the CAF than in the C and HF. In the HF group, food intake was significantly lower than the C group (C: 20,39±0,88 g/day, CAF: 37,26±0,88 g/day, HF: 15,11±0,88 g/day, p<0,001). The effect of the study weeks on food consumption was significant (p=0,018). Energy intakes were significantly higher in the CAF than in the C and HF, but not significantly different between HF and C (C: 53,01±3,44 kcal/day, CAF: 163,83±3,44 kcal/day, HF: 61,26±3,44 kcal/day, p<0,001). There was no significant effect of study weeks on energy intake (p>0,05). Weekly body weight gain was significantly higher in the CAF than in the C and HF, but significantly lower in the HF than in the C (C: 21,01±1,24 g/week, CAF: 27,56±1,24 g/week, HF: 15,97±1,24 g/week, p<0,001). The study week also had a significant effect on weekly body weight gain (p<0,001). Body fat ratio was found to be significantly higher in the CAF than in the C and HF, but no significant difference was observed between the HF and C (C: %26,7±1,7, CAF: %40,67±2,06, HF: %23,02±1,37, p<0,001). Plasma glucose (p>0,05), insulin (p>0,05) and triglyceride (TG) levels (p>0,05) were similar among the study groups. Plasma leptin levels were significantly higher in the CAF than in the C and HF, but not significantly different between the HF and C (C: 1,93±0,19 ng/ml, CAF: 7,24±1,19 ng/ml, HF: 1,57±0,05 ng/ml p<0,001). Plasma total cholesterol (TC) levels (C: 148,65±11,05 mg/dl, CAF: 184,57±6,18 mg/dl, HF: 172,93±4 mg/dl, p=0,014) and liver TG levels (C: 7,78±0,26 mg/g liver, CAF: 8,73±0,28 mg/g liver, HF: 8,62±0,22 mg/g liver, p=0,038) were significantly higher in the CAF than in the C, but no significant difference was observed between CAF and HF. In conclusion, this study showed that CAF, which consisted of a variety of highly palatable human foods and chow diet, was a more robust model for inducing hyperphagia and obesity in young rats. It has been determined that CAF which is a similar model to human Western diets, exerted a more pronounced obesity-related biochemical and metabolic changes than HF.

**Keywords:** Cafeteria diet, high fat diet, obesity, rat.

This study was funded by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (HU-BAP) with project number THD-2017-13356 (Bkz. EK-1).

## İÇİNDEKİLER

|                                                | Sayfa |
|------------------------------------------------|-------|
| ONAY SAYFASI                                   | iii   |
| YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI     | iv    |
| ETİK BEYAN                                     | v     |
| TEŞEKKÜR                                       | vi    |
| ÖZET                                           | vii   |
| ABSTRACT                                       | viii  |
| İÇİNDEKİLER                                    | ix    |
| SİMGELER VE KISALTMALAR                        | xi    |
| ŞEKİLLER                                       | xiii  |
| TABLolar                                       | xiv   |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                | 1     |
| 1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam            | 1     |
| 1.2. Amaç ve Varsayımlar                       | 2     |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                       | 4     |
| 2.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması    | 4     |
| 2.2. Obezite Epidemiyolojisi                   | 7     |
| 2.3. Obezite Etiyolojisi                       | 8     |
| 2.4. Yağ Doku (Adipoz Doku)                    | 11    |
| 2.4.1. Beyaz Yağ Doku                          | 15    |
| 2.4.2. Kahverengi Yağ Doku                     | 17    |
| 2.5. Adipozite Sinyalleri                      | 21    |
| 2.5.1. Leptin                                  | 22    |
| 2.5.2. İnsülin                                 | 25    |
| 2.6. Diyetle İndüklenen Obezite Modeli (DİO)   | 28    |
| 2.6.1. Yüksek Yağlı Diyet                      | 30    |
| 2.6.2. Kafeterya Diyeti                        | 33    |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                      | 37    |
| 3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi | 37    |
| 3.2. Hayvanların Temini ve Bakımı              | 37    |

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.3. Uygulanan Diyet Müdahalesi                                                                      | 38 |
| 3.4. Anestezi, Kan Alma, Doku Toplama ve Ötenazi                                                     | 39 |
| 3.5. Doku ve Kan Analizleri                                                                          | 40 |
| 3.5.1. Doku Analizleri                                                                               | 40 |
| 3.5.2. Kan Analizleri                                                                                | 43 |
| 3.6. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi                                                | 45 |
| <b>4. BULGULAR</b>                                                                                   | 47 |
| 4.1. Besin Tüketimi, Enerji, Makro Besin Ögesi ve Sodyum Alımları                                    | 47 |
| 4.2. Vücut Ağırlığı ve Vücut Kompozisyonu                                                            | 54 |
| 4.3. Doku ve Organ Ağırlıkları                                                                       | 57 |
| 4.4. Plazma ve Karaciğerde Yapılan Biyokimyasal Analizler                                            | 59 |
| 4.5. Parametreler Arası Elde Edilen Korelasyonlar                                                    | 60 |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                                                                   | 70 |
| 5.1. Besin Tüketimi, Enerji, Makro Besin Ögesi ve Sodyum Alımlarına Ait Bulguların Değerlendirilmesi | 71 |
| 5.2. Vücut Ağırlığı ve Vücut Kompozisyonuna Ait Bulguların Değerlendirilmesi                         | 74 |
| 5.3. Doku ve Organ Ağırlıklarına Ait Bulguların Değerlendirilmesi                                    | 78 |
| 5.4. Plazma ve Karaciğerde Yapılan Biyokimyasal Analizlere Ait Bulguların Değerlendirilmesi          | 83 |
| <b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>                                                                          | 91 |
| 6.1. Sonuçlar                                                                                        | 91 |
| 6.2. Öneriler                                                                                        | 97 |
| <b>7. KAYNAKLAR</b>                                                                                  | 99 |
| <b>8. EKLER</b>                                                                                      |    |
| EK-1: Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Onay Belgesi                                  |    |
| EK-2: Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onay Belgesi                         |    |
| EK-3: Tez Çalışması Orijinallik Raporu                                                               |    |
| <b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>                                                                                   |    |

## SİMGELER ve KISALTMALAR

|                |                                                              |
|----------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>ABD</b>     | Amerika Birleşik Devletleri                                  |
| <b>AgRP</b>    | Agouti-İlişkili Protein                                      |
| <b>ANOVA</b>   | Analysis of Variance                                         |
| <b>ARK</b>     | Arkuat Nükleus                                               |
| <b>ATP</b>     | Adenozin Trifosfat                                           |
| <b>BKİ</b>     | Beden Kütle İndeksi                                          |
| <b>BYD</b>     | Beyaz Yağ Doku                                               |
| <b>C</b>       | Kontrol Diyeti                                               |
| <b>CAF</b>     | Kafeterya Diyeti                                             |
| <b>CART</b>    | Kokain ve Amfetamin Düzenleyici Transkript                   |
| <b>cm</b>      | Santimetre                                                   |
| <b>D</b>       | Diyet                                                        |
| <b>DİO</b>     | Diyetle İndüklenen Obezite Modeli                            |
| <b>dk</b>      | Dakika                                                       |
| <b>dl</b>      | Desilitre                                                    |
| <b>DSÖ</b>     | Dünya Sağlık Örgütü                                          |
| <b>DxZ</b>     | Diyet x Zaman Etkileşimi                                     |
| <b>DYD</b>     | Derialtı Yağ Dokusu                                          |
| <b>ELISA</b>   | Enzyme-linked Immunosorbent Assay                            |
| <b>g</b>       | Gram                                                         |
| <b>GLUT4</b>   | Glikoz taşıyıcı tip 4                                        |
| <b>HF</b>      | Yüksek Yağlı Diyet                                           |
| <b>HOMA-IR</b> | İnsülin Direnci Tespiti İçin Homeostatik Model Değerlendirme |
| <b>ICD</b>     | Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması                       |
| <b>KBB</b>     | Kan Beyin Bariyeri                                           |
| <b>kDA</b>     | Kilodalton                                                   |
| <b>kg</b>      | Kilogram                                                     |
| <b>kkal</b>    | Kilokalori                                                   |
| <b>KYD</b>     | Kahverengi Yağ Doku                                          |

|                             |                                         |
|-----------------------------|-----------------------------------------|
| <b>m</b>                    | Metre                                   |
| <b>mg</b>                   | Miligram                                |
| <b>ml</b>                   | Mililitre                               |
| <b>MSS</b>                  | Merkezi Sinir Sistemi                   |
| <b>N</b>                    | Azot                                    |
| <b>ng</b>                   | Nanogram                                |
| <b>nm</b>                   | Nanometre                               |
| <b>NPY</b>                  | Nöropeptid-Y                            |
| <b>ob</b>                   | Obez Mutasyonu Geni                     |
| <b>OECD</b>                 | Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü   |
| <b>pg</b>                   | Pikogram                                |
| <b>pH</b>                   | Hidrojen Gücü                           |
| <b>POMC</b>                 | Proopiomelanokortin                     |
| <b>SEM</b>                  | Standart Hata                           |
| <b>SPSS</b>                 | Statistical Package for Social Sciences |
| <b>SYA</b>                  | Serbest Yağ Asidi                       |
| <b>TC</b>                   | Total Kolesterol                        |
| <b>TG</b>                   | Trigliserit                             |
| <b>UCP</b>                  | Ayırıcı Protein                         |
| <b>VYD</b>                  | Visseral Yağ Doku                       |
| <b>Z</b>                    | Zaman                                   |
| <b><math>\bar{X}</math></b> | Ortalama                                |

## ŞEKİLLER

| Şekil | Sayfa                                                                                                      |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.1.  | Beyaz adipoz doku hücresinin morfolojik yapısı. 15                                                         |
| 2.2.  | Yetişkin bireylerde ve infantlarda kahverengi yağ dokusu dağılımı. 18                                      |
| 4.1.  | Gruplara göre haftalık ortalama besin tüketimi. 49                                                         |
| 4.2.  | Gruplara göre haftalık ortalama enerji alımı. 50                                                           |
| 4.3.  | Gruplara göre haftalık ortalama karbonhidrat alımı. 51                                                     |
| 4.4.  | Gruplara göre haftalık ortalama protein alımı. 52                                                          |
| 4.5.  | Gruplara göre haftalık ortalama yağ alımı. 53                                                              |
| 4.6.  | Gruplara göre haftalık ortalama sodyum alımı. 53                                                           |
| 4.7.  | Gruplara göre müdahale süresince ortalama ağırlık. 56                                                      |
| 4.8.  | Gruplara göre haftalık ortalama ağırlık kazanımı. 57                                                       |
| 4.9.  | Toplam ağırlık artışı - vücut yağ oranı korelasyonu. 62                                                    |
| 4.10. | Toplam ağırlık artışı - epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) ağırlığı korelasyonu. 63          |
| 4.11. | Toplam ağırlık artışı – plazma leptin düzeyi korelasyonu. 63                                               |
| 4.12. | Son vücut ağırlığı – epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) ağırlığı korelasyonu. 64             |
| 4.13. | Son vücut ağırlığı – plazma leptin düzeyi korelasyonu. 64                                                  |
| 4.14. | Epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) ağırlığı - plazma leptin düzeyi korelasyonu. 65           |
| 4.15. | Epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) ağırlığı – plazma total kolesterol düzeyi korelasyonu. 65 |
| 4.16. | Vücut yağ oranı - plazma leptin düzeyi korelasyonu. 66                                                     |
| 4.17. | Enerji alımı - ortalama ağırlık artışı korelasyonu. 66                                                     |
| 4.18. | Besin tüketimi - ortalama ağırlık artışı korelasyonu. 67                                                   |
| 4.19. | Karbonhidrat alımı - ortalama ağırlık artışı korelasyonu. 67                                               |
| 4.20. | Yağ alımı – ortalama ağırlık artışı korelasyonu. 68                                                        |
| 4.21. | Lee indeksi skoru – vücut yağ oranı korelasyonu. 68                                                        |
| 4.22. | Lee indeksi skoru – epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) ağırlığı korelasyonu. 69              |
| 4.23. | Lee indeksi skoru – plazma leptin düzeyi korelasyonu. 69                                                   |

## TABLOLAR

| Tablo                                                                                           | Sayfa |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.1. Yetişkinlerde beden kütle indeksine göre zayıflık, hafif şişmanlık ve obezite sınıflaması. | 5     |
| 3.1. Kontrol diyeti ve yüksek yağlı diyetin enerji ve makro besin ögesi içerikleri.             | 38    |
| 3.2. Kafeterya diyeti besinlerinin enerji ve makro besin ögesi içerikleri.                      | 39    |
| 4.1. Gruplara göre günlük ortalama besin tüketimi, enerji, makro besin ögesi ve sodyum alımı.   | 48    |
| 4.2. Gruplara göre ortalama vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonu.                               | 55    |
| 4.3. Gruplara göre müdahale süresince ortalama vücut ağırlığı ve ortalama vücut ağırlık artışı. | 55    |
| 4.4. Gruplara göre müdahale sonu doku ve organ ortalama ağırlıkları.                            | 58    |
| 4.5. Gruplara göre müdahale sonu doku ve organ ortalama ağırlıklarının vücut ağırlığına oranı.  | 59    |
| 4.6. Gruplara göre müdahale sonu plazma ve karaciğer parametreleri ortalama değerleri.          | 60    |
| 4.7. Parametreler arası elde edilen korelasyonlar.                                              | 62    |

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Obezite, ciddi sosyal ve psikolojik yönleri olan, neredeyse tüm yaş gruplarını ve sosyo-ekonomik düzeyleri etkileyen, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeleri tehdit eden kompleks bir hastalıktır (1). Obezite görülme sıklığı bireylerin beslenme tarzlarındaki değişiklikler ve enerji içeriği yüksek yani hiperkalorik besinlerin tüketimleriyle ilişkili olarak dünya çapında artmakta ve bir epidemi halinde ilerlemektedir (2, 3). Obezite etiolojisinde; genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, sosyo-kültürel ve psikolojik pek çok faktör etkileşim göstererek obeziteye neden olmaktadır (4, 5).

Batı tarzı diyet tüketiminin dünyada yayılmasının bir sonucu olarak obezite görülme oranı 1975'den 2016'ya kadar neredeyse üç katına çıkmıştır (6, 7). Batı tarzı diyet; basit karbonhidrat ve doymuş yağlardan zengin, yoğun miktarda enerji içeren; karbonhidrat, yağ ve protein içeriği ve miktarı oldukça çeşitlilik gösteren bir diyettir (6). Batı tarzı beslenmede olduğu gibi yağ ve şekerden zengin, enerji içeriği yüksek besinlerle beslenme obezite gelişimindeki temel faktörlerden biridir (8). Batı tarzı beslenmenin yaygın olduğu Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi ülkelerde diyetle ilişkili kronik hastalıkların, morbidite ve mortalitenin temel sebebi olduğu belirtilmiştir (9).

İnsanlarda gözlenen obezite ve obeziteye bağlı oluşan metabolik yanıtlara benzerlik gösterdiğinden dolayı ilk kez 1940'lı yıllarda tanımlanan yüksek yağlı diyet (HF) veya yüksek enerjili diyetler, deney hayvanlarında obezitenin uyarılmasında model olarak yaygınlıkla kullanılmaktadır (10, 11). HF'lerin obezite gelişimiyle doğrudan ilişkili olduğu öne sürülmüştür (12, 13). Ayrıca HF tüketiminin obezite, hiperfaji ve insülin direnci gibi obezite ile ilişkili fenotiplerin oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir (14). Obezite karbonhidrat, lipid metabolizması ve insülin ile leptin hormonlarının salınımı ve işlevlerindeki bozukluklarla ilişkilidir (15).

Hayvan modelleri diyetin metabolizma ve hastalıklar üzerindeki etkilerini incelemek için önemli kaynaklardır (16). Obezite gibi, insanlarda gözlenen metabolik

hastalıklar diyet müdahale çalışmaları ile kemirgenlerde taklit edilebilmektedir (17). Sıçan ve farelerin diyetle indüklenen obezite modeli (DİO) çalışmalarında altın standart olduğu bildirilmiştir (18). DİO çalışmalarında kullanılan sıçanlar insan vücudunun metabolik özelliklerine güçlü şekilde benzerlik göstermektedirler (19). İnsanlarda obeziteyi tanımlamada beden kütle indeksi (BKİ), bel çevresi ve bel/kalça oranı kullanılırken hayvan modellerinde obeziteyi değerlendirmek için valide edilmiş bir standart geliştirilmemiştir (18).

Kafeterya diyeti (CAF) batı toplumlarında sıklıkla ve yaygınlıkla tüketilen peynir, işlenmiş etler, kurabiye, kraker, yer fıstığı, çikolata, şeker ve kek gibi lezzeti ve enerji yoğunluğu yüksek çeşitli besinlerden oluşan bir diyettir (20-23). Ancak batı toplumlarında gözlenen obezite ve obezite ile ilişkili hastalık pandemisi ile ilişkilidir (23). HF ve CAF ile obezite oluşturulan hayvan modelleri üzerine çalışmalar çok sayıda olsa da literatürde bu iki diyetin obezite ve obezite ile ilişkili biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini karşılaştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Ülkemizde ise bu konuda daha önce bir çalışma yapılmamıştır. Her iki diyet de obezite gelişimi ve ilgili biyokimyasal bozukluklar ile ilişkili olmasına rağmen; etkileri farklılık göstermektedir. Genel olarak her iki diyet de kemirgenlerde obeziteye yol açmaktadır (23). CAF'ın HF'ye kıyasla obezite ve obezite ile ilişkili olan parametreler üzerindeki zararlı etkilerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (23-26). Ayrıca CAF'ın oluşturduğu metabolik değişikliklerin HF'den daha belirgin olduğu öne sürülmüştür (25, 27).

## 1.2. Amaç ve Varsayımlar

CAF ve HF'nin obezite üzerindeki etkileri güncel bir konu olup bu diyetlerin doğrudan karşılaştırılmasının yapıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu çalışma; CAF ve HF tüketiminin sıçanlarda obezite gelişimi ve obezite ile ilişkili bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini karşılaştırma amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

Bu araştırmanın köken aldığı temel hipotezler (varsayımlar);

CAF ve HF tüketen sıçanlarda, kontrol diyeti (C) tüketen sıçanlara kıyasla:

1. Vücut ağırlığı, vücut yağ ve protein kompozisyonu; epididimal, perirenal ve derialtı kahverengi yağ doku miktarı, Lee indeksi, karaciğer ağırlığı yüksektir.
2. Karaciğer trigliserit (TG) içeriği, plazma TG, total kolesterol (TC), insülin, leptin ve glikoz düzeyleri ve insülin direnci için homeostatik model değerlendirme (HOMA-IR) indeksi yüksektir.
3. Besin tüketimi fazladır.

CAF ve HF tüketen sıçanlarda obezite ile ilişkili olan biyokimyasal parametrelerden:

4. Vücut ağırlığı, vücut yağ ve protein kompozisyonu; epididimal, perirenal ve derialtı kahverengi yağ doku miktarı, Lee indeksi, karaciğer ağırlığı CAF grubunda HF grubundan daha yüksektir.
5. Karaciğer TG içeriği, plazma TG, TC, insülin, leptin ve glikoz düzeyleri ile HOMA-IR indeksleri CAF grubunda HF grubundan daha yüksektir.
6. CAF tüketen sıçanların besin tüketimleri HF tüketen sıçanlardan daha fazladır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması

Obezite; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından vücutta sağlığı bozabilecek ölçüde anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (7). Hastalıkları kriterlerine göre sınıflayan ve hastalık oranlarını karşılaştırma imkânı sağlayan Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (ICD), 1900'de patologlar tarafından resmi olarak uluslararası kullanıma açılmıştır (28). ICD tarihine bakıldığında; Uluslararası Ölüm Nedenleri Listesi olarak bilinen ilk uluslararası sınıflama 1893'te Uluslararası İstatistik Kurumu tarafından kabul edilmiştir. ICD zaman içerisinde sağlık ve tıp bilimindeki gelişmeleri yansıtacak şekilde bir dizi baskı halinde revize edilmiş ve yayınlanmıştır (29). 1948'de DSÖ'nün kurulmasıyla birlikte 6. ICD konferansı gerçekleştirilmiş ve obezite teorik olarak bir hastalık olarak tanınmıştır (28, 29). 1979'da ABD'de obezite klinik olarak tanıtılmış, 1990'ların ortasında gerçekleşen ICD'nin 10. konferansından önce de 1995'te morbid yani şiddetli obezite hastalık olarak tanınmıştır (28). Haziran 2013'de Amerikan Tıp Derneği'nin yıllık toplantısında obezite ve hafif şişmanlık tıbbi olarak kronik bir hastalık durumu ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak tanınmıştır. Obezite ile mücadelenin temel sağlık hizmeti olarak tanınması önerilmiştir (30).

Değişik yaş, cinsiyet ve beslenme durumundaki bireyin fizik boyutlarının (boy uzunluğu, vücut ağırlığı vs.) ölçülmesi ve vücut bileşiminin (yağ ve yağsız vücut kütlelerinin) saptanması olan antropometri, çocuk ve yetişkinlerde beslenme durumunun saptanmasının temel bileşenlerindendir (31). 1835'te yetişkinlerin vücut ağırlıklarının boylarına orantılı olduğu deneysel olarak ilk kez gözlenmiştir (32). 1972'de ise Keys ve arkadaşları şişmanlığın en iyi ölçüsünün kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığının, boy uzunluğunun metre (m) cinsinden karesine bölünmesiyle elde edilen BKİ ile tanımlandığını belirtmişler ve BKİ'yi Qetelet indeksi olarak yeniden adlandırmışlardır (33). Qetelet'in kendisi, BKİ'yi şişmanlığın genel ölçüsü olarak savunmamıştır. BKİ, Keys ve arkadaşları tarafından daha stabil bir ölçü olarak belirtilmiştir (33). BKİ ya da Qetelet indeksi şişmanlığın ve sağlığın bir ölçüsü olarak dünya çapında kullanılmaktadır (32). BKİ; 18 yaş ve üzeri yetişkin bireylerde hafif şişmanlık ve obeziteyi sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılan bir indekstir. Yetişkinlerde

BKİ'ye göre yaştan bağımsız olarak ve her iki cinsiyet için de aynı olan, obezitenin uluslararası sınıflandırması Tablo 2.1'de gösterilmiştir (34). BKİ'si 30 ve üzeri olan yetişkin bireyler DSÖ tarafından obez olarak tanımlanmaktadır (7). BKİ yaş, cinsiyet ve etnik kökenle birlikte değişiklik göstermesine rağmen vücut yağ ağırlığı ile makul ölçüde korelasyon göstermesiyle birlikte bir şişmanlık kriteri olarak geniş çapta kabul görmüştür. Sporcular ve gebe kadınlar gibi spesifik gruplarda BKİ'nin yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir (35).

**Tablo 2.1.** Yetişkinlerde beden kütle indeksine göre zayıflık, hafif şişmanlık ve obezite sınıflaması (34).

| Sınıflama                      | BKİ (kg/m <sup>2</sup> ) |                                 |
|--------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
|                                | Temel kesişim noktaları  | Geliştirilmiş kesişim noktaları |
| <b>Zayıf (düşük ağırlıklı)</b> | <b>&lt; 18,50</b>        | <b>&lt; 18,50</b>               |
| Ağır düzeyde zayıflık          | < 16,00                  | < 16,00                         |
| Orta düzeyde zayıflık          | 16,00 - 16,99            | 16,00 - 16,99                   |
| Hafif düzeyde zayıflık         | 17,00 - 18,49            | 17,00 - 18,49                   |
| <b>Normal aralık</b>           | <b>18,50 – 24,99</b>     | <b>18,50 - 22,99</b>            |
| <b>Hafif şişman</b>            | <b>≥ 25,00</b>           | <b>≥ 25,00</b>                  |
| Şişmanlık öncesi               | 25,00 – 29,99            | 25,00 - 27,49                   |
|                                |                          | 27,50 - 29,99                   |
| <b>Şişman</b>                  | <b>≥ 30,00</b>           | <b>≥ 30,00</b>                  |
| I. derece şişman               | 30,00 -34,99             | 30,00 - 32,49                   |
|                                |                          | 32,50 - 34,99                   |
| II. derece şişman              | 35,00-39,99              | 35,00 - 37,49                   |
|                                |                          | 37,50 - 39,99                   |
| III. derece şişman             | ≥ 40,00                  | ≥ 40,00                         |

Çocuk ve adolesanlarda obezitenin tanımlanmasında yetişkinlerde olduğu gibi belli bir sınıflandırma bulunmamaktadır. En sık kullanılan yöntemlerden birisi yüzdelik (persentil) ve/veya z skor kesişim noktalarının değerleridir (4). Çocuklarda hafif şişmanlık ve obeziteyi tanımlamak, çocuk büyüdükçe boyla birlikte vücut ağırlığı ve vücut bileşimi değişkenlik gösterdiği için zordur. Ayrıca etnik köken ve cinsiyet de bu tanımlamayı karmaşıktırılmaktadır (35). Çocuk ve adolesanlarda büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde 0-5 yaş grubu çocuklar için *World Health Organization-Multicentre Growth Reference Study* 2006 kullanılmaktadır (36). 5-19 yaş grubu çocuklar için de 2007 büyüme referans eğrilerinin kullanımı yaygındır (37). Değerlendirmede z-skor veya persentiller kullanılmaktadır. 5 yaşın altındaki

çocuklarda obezite  $>+3$  standart sapma (SD) veya  $>99$ . persentil olarak tanımlanırken 5-19 yaş grubundaki çocuklar ve adolesanlarda ise obezite  $>+2$  SD veya  $>97$ . persentilin üzeri olarak tanımlanmaktadır (4). 2011’de 219 ülke ve bölgede yapılan bir çalışmaya göre DSÖ standartları 125 ülkede kullanılmaktadır. 25 ülke bu standartları kendilerine uyarlamayı düşünmekte iken 30 ülke uyarlamamıştır. 36 ülkede yaşa göre düzenlenmiş yeni BKİ sınıflamaları kullanılırken birçok ülkede cinsiyete özel grafikler ve z-skor sınıflaması tercih edilmektedir. Yaşa göre ağırlık neredeyse evrensel olarak uygulanmakta; onu 104 ülke ile yaşa göre boy ve 88 ülke ile boya göre ağırlık takip etmektedir (38).

BKİ, vücutta yağ dağılımı hakkında bilgi vermemektedir (4). İnsanlarda şişmanlığın sınıflandırılmasında BKİ’nin yanı sıra vücut bileşimi ve vücut yağ dağılımı ile bel çevresi ve bel/kalça oranı da kullanılmaktadır (4, 18, 39). Ayrıca anatomik olarak da sınıflandırma yapılabilmektedir (5). Yetişkin erkeklerde vücut yağ oranının %25, kadınlarda ise %30’un üzerine çıkması durumunda obezite gelişimi söz konusudur. Bölgesel yağ dağılımı genetik olarak erkek ve kadınlarda farklılık göstermektedir (4).

İnsanlarda obezite Dr. Jean Vague tarafından, vücutta yağın bulunduğu yer temel alınarak android ve jinoid tip olarak tanımlanmıştır. Android tip obezitede yağ, vücudun üst bölümünde toplanmakta olup daha çok erkeklerle ilişkilendirilirken özellikle menopoz dönemindeki kadınlarda da gözlendiği belirtilmiştir. Jinoid tip obezitede ise yağ vücudun alt bölümünde toplanmakta olup daha çok kadınlarla ilişkilendirilmiştir (40). Ayrıca, glutfemoral alanda derialtı yağın birikimi ile karakterize edilen jinoid obezitenin metabolik disfonksiyon gelişiminde minimum riske; visseral yağ doku (VYD) büyümesi ile karakterize edilen ve android obez olarak adlandırılan bireylerin ise metabolik disfonksiyon olarak daha büyük risk altında olduğu öne sürülmüştür (41). Karın (abdominal) yağ miktarını yansıtan yöntemlerden biri ve en çok kullanılanı bel çevresinin kalça çevresine oranlanması ile elde edilen bel/kalça oranıdır (4, 39). DSÖ tarafından bu oranın kadınlarda 0,85’den ve erkeklerde 0,90’dan fazla olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir (42). Bel çevresi ölçümünün tek başına kullanımının da abdominal yağlanma ve sağlığın bozulmasında önemli ve pratik bir gösterge olduğu belirtilmiştir (4, 39). DSÖ’ye göre erkeklerde bel

çevresinin 94 santimetre (cm), kadınlarda ise 80 cm'yi geçmesi artmış metabolik riskte artışı gösterirken; erkeklerde 102 cm, kadınlarda ise 88 cm'yi geçmesi metabolik riskin büyük ölçüde arttığını göstermektedir (42).

## 2.2. Obezite Epidemiyolojisi

Mevcut obezite epidemisi son 100 yılda gelişmiştir. Batı toplumlarında teknik ve sosyoekonomik gelişimle birlikte besinlerin bulunabilirliğindeki artış bireylerin enerji dengelerinin pozitif yönde artmasında etkili olmuştur. Batı tarzı yaşam biçiminin benimsenmesiyle birlikte obezite, diyabet ve aterosklerozis gibi sorunlar olağan hale gelmiştir (43). Hafif şişmanlık ve obezitedeki artan global epidemi yani "globezite (*globesity*)"deki artış dünyanın birçok bölgesinde yayılmaktadır (1). *Globesity* sözcüğü İngiliz literatürüne yakın zamanda girmiş olup obeziteyi küresel anlamda tüketici kültürü ile birleştirmektedir (44). İngiliz literatürüne göre "*globesity*", "*global*" ve "*obesity*" kelimelerinin birleşimiyle oluşan ve dünya çapında gözlenen sosyal bir problem veya küresel olarak toplumun oldukça büyük bir kısmını etkileyen obezite olarak tanımlanmaktadır (45).

Yüz doksan dokuz ülke ve bölgede, yayımlanmış sağlık inceleme anketleri ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilerle yaşları 20 ve üzerinde olan 9,1 milyon katılımcının dâhil edildiği sistematik analizde 1980'den 2008'e kadar dünya çapında yaşla standardize edilmiş ortalama BKİ'nin her 10 yılda erkeklerde 0,4 kg/m<sup>2</sup>; kadınlarda 0,5 kg/m<sup>2</sup> arttığı gösterilmiştir (46). Kadın ve erkeklerin BKİ'leri 2008'de Okyanusya kıtasındaki bazı ülkelerde en yüksek olurken Nauru'da erkeklerde ortalama 33,9 kg/m<sup>2</sup>; kadınlarda ise ortalama 35,0 kg/m<sup>2</sup> düzeyine ulaşmıştır (46). Kadınlarda en düşük BKİ'ye sahip ülke ortalama 20,5 kg/m<sup>2</sup> ile Bangladeş olurken erkeklerde ortalama 19,9 kg/m<sup>2</sup> ile Kongo Demokratik Cumhuriyeti olmuştur. Gelir düzeyi yüksek ülkeler arasında ise ABD en yüksek BKİ'ye sahiptir. 2008'de dünya çapında tahminen ortalama 1,46 milyar bireyin BKİ'lerinin 25 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olduğu; bunlardan ortalama 205 milyon erkeğin ve ortalama 297 milyon kadının obez olduğu bildirilmiştir. Yaşla standardize edilmiş ortalama BKİ erkeklerde 23,8 kg/m<sup>2</sup>; kadınlarda ise 24,1 kg/m<sup>2</sup> olarak tespit edilmiştir. Obezite prevalansının 2008'de erkeklerde ortalama %9,8; kadınlarda ise %13,8 olduğu; 1980'den bu yana ise (Erkek: %4,8 Kadın: %7,9) neredeyse 2 katına çıktığı gösterilmiştir. Sonuçta; 1980'den 2008'e

kadar olan süreçte küresel olarak ortalama BKİ'nin yükselen bir eğilim ve ülkeler arasında oldukça farklılık gösterdiği belirtilmiştir (46).

2008'de hafif şişmanlık ve obezitenin dünyada yaklaşık 1,5 milyar yetişkini etkilediği; bu sayının 2030 yılında artarak 1,12 milyar yetişkinin obez olacağı öngörülmektedir (47). DSÖ 2015 raporuna göre dünyada yetişkin erkeklerin ortalama %17,2'sinin; kadınların ise ortalama %22,9'unun obez olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda ve erkeklerde obezitenin en sık görüldüğü ülke Cook Adaları iken (Erkek : %46,6 ve Kadın: %55,1) ülkemizde erkeklerde obezite oranı %22,9; kadınlarda %35,8 olarak bildirilmiştir (48). Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) 2014 Raporu'na göre ise dünyada obezite oranları eski verilere göre daha yavaş bir hızla artmaktadır. Obezite oranındaki artış İngiltere, İtalya, Kore ve ABD'de neredeyse sabit kalmışken; Avustralya, Kanada, Fransa, Meksika, İspanya ve İsviçre'de arttığı bildirilmiştir (49). Türkiye'deki son verilere göre yetişkin bireylerde obezite görülme oranı erkeklerde %20,5 iken kadınlarda %41'dir (31). Obezite insidansındaki artış obezogenik diyet tüketimi ve obeziteye zemin hazırlayan genetik faktörler arasındaki etkileşime bağlanabilmektedir (50).

### **2.3. Obezite Etiyolojisi**

Obezite, çevresel ve genetik faktörler arasındaki etkileşim kaynaklı çok nedenli heterojen bir problemdir (35). Obezite oluşumunda çok sayıda faktör rol oynamaktadır (39). Obezite etiyolojisi göz önüne alındığında obezitenin en temel sebeplerinden birinin enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlik olduğu bildirilmiştir (7). Pozitif enerji dengesinin kronik olarak devam etmesi adipoz dokularda büyüme yani obezite ile sonuçlanmaktadır (51). Enerji alımı enerji harcamasını geçtiğinde fazla enerji genellikle vücut yağı olarak depolanıp obeziteye yol açmaktadır. Son zamanlarda enerji yoğunluğu yüksek besinlerin bulunabilirliğindeki artış ile değişen çevre ve fiziksel aktivite koşullarının obeziteye neden olduğu ve obezogenik bir çevre yarattığı belirtilmiştir (52). Obezogenik çevre, sedanter yaşam biçimi, sosyoekonomik durum, fetal, maternal ve postnatal beslenme ile kolaylıkla bulunabilen oldukça çeşitli, ucuz, lezzeti yüksek ve enerjiden yoğun besinler obezite epidemisini etkilemektedir (35). Lezzetli besinler beyinde ventral tegmental alanda dopaminerjik nöronları aktive eder. Salınan dopaminler beynin ödül merkezi (Nükleus Akümbens), amigdala

prefrontal kortekste ödüllendirme davranışı ile ilgilidir. Hem besin tüketiminin hem de lezzetli besinlerin görüntüleri ve atıştırma davranışının obez bireylerde daha aktif olan beyindeki ödüllendirme merkezindeki değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (53). Obeziteye yol açan önemli faktörlerden biri de batı tarzı diyetle olduğu gibi yağ ve şeker içeriği yüksek besinlerin uzun süreli tüketimidir (8). Batı tarzı diyet bileşiminde yer alan ve yüksek miktarda enerji, yağ ve basit karbonhidrat içeren besinlerin tüketimindeki artış ve fiziksel aktivitedeki azalma modern toplumlarda obezite epidemisinin temel risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (6).

Obezite enerji harcamasındaki azalmayla birlikte besin alımının homeostatik ve hedonik kontrolündeki bozulmadan da kaynaklanmaktadır (53). Besin tüketimini kontrol eden homeostatik ve hedonik sistemler benzer periferik sinyallere karşı duyarlıdır (35). Besin alımının düzenlenmesi 2 sistemin işleviyle incelenebilmektedir. Homeostatik düzenleme arka beyin ve hipotalamus aracılığıyla olurken hedonik kontrol başlıca merkezi sinir sistemi (MSS) ödül merkezi ile olmaktadır. Bu iki sistemde homeostatik kontrolde görevli hipotalamik nükleus ile lateral hipotalamus ve nükleus akübens gibi ödülle ilişkili beyin yapıları arasında bağlantı bulunmakta olup sinyal yollarının birbirini etkilediği öne sürülmektedir. Bu etkileşim besin kısıtlaması altındaki hayvanlarda da görülmekte ve ödülü elde etme güdülerinde artış olmaktadır (50).

Besin tüketimi ve enerji metabolizması periferik dokularda ve hipotalamusun arkuat nükleusundaki (ARK) oreksijenik ve anoreksijenik nöropeptidler arasındaki kompleks etkileşimle regüle edilmektedir (54). Obezite etiyolojisinde ayrıca öğün atlama ve öğünlerin hızlı tüketimi ile daha büyük porsiyonlu öğün tüketimi, besin tüketim sıklığındaki artış ve besine ulaşılabilirlikteki kolaylık gibi çevresel faktörler enerji alımının fazla olmasına yol açmaktadır (5, 10). Fiziksel olarak hareketsizlik enerji harcamasında azalmaya yol açmaktadır (5). Dünyanın birçok bölgesindeki tahminlere göre yetişkin bireylerin %40-50'si yetersiz fiziksel aktivite yapmaktadır (53).

Genetik faktörlerin tek başına obeziteye yol açmadığı konusunda bir fikir birliği bulunmaktadır (10). Sınırlı sayıda obezite vakası iştahı kontrol eden metabolik yollardaki esansiyel genlerde gerçekleşen tekli gen mutasyonlarından kaynaklanmakta

olup bu genlerdeki bozukluk hiperfaji ve ileri derecede obeziteyi desteklemektedir. Obezite ise genel olarak poligenetik etiyolojiye sahiptir (35). Vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol alan hormonal ve sinirsel faktörler de obezite etiyolojisinde yer alır (5). Vücut ağırlığı, hipotalamusun; lateral hipotalamik nükleusta bulunan açlık merkezi ve ventromediyal nükleustaki tokluk merkezi gibi çeşitli nöron merkezleri yoluyla adipoz dokuyu kontrol etmesiyle ilişkilidir (55). Besin tüketimini ve adipozite derecesini regüle eden genlerin etkisi iyi bilinmekte olup bunların öncüleri olan leptin ve melanokortin nöropeptiderjik sistemlerindeki gen mutasyonlarına obezite eşlik etmektedir (50).

Obezojenik bir çevre olmadan; vücuda alındığında veya sindirildiğinde hormonların etkilerini taklit eden kimyasal maddeler olan endokrin bozucular (örneğin pestisitler), fetüsün gelişimini etkileyen intrauterin çevre, vücut ağırlığını regüle eden epigenetik mekanizmaları etkileyen yüksek yağlı diyet gibi faktörler, maternal yaş ve doğurganlık, sigarayı bırakma, bazı ilaçlar ve steroid hormonları gibi iyatrojenik etmenler ile uyku sorunları gibi birçok faktör de obezite oluşumuna katkı sağlayabilmektedir. Ancak obezite etiyolojisinin büyük bir kısmı hala açıklık kazanmamıştır (52).

Son 200 yılda rafine ve işlenmiş besinlerin sürekli olarak bulunabilmesiyle birlikte insan diyetinde ciddi değişiklikler meydana gelmiştir (35). Porsiyon büyüklüğü, tüketime sunulan besinlerin enerji yoğunluğu, çeşitliliği ve duyuşal özellikleri enerji alımını etkilemektedir. Atıştırmalıklardan alınan enerji sonraki öğünde genellikle iyi kompanse edilmemekte olup atıştırma davranışının obezite epidemisine katılabildiği öne sürülmüştür (35). Obezitenin, yeme davranışı bozukluğu ve hipotalamik termogenezi kontrol eden mekanizmaların bozulması sonucunda adipoz doku ile hipotalamus arasındaki denge ve kompensasyonun bozulması ile de oluştuğu düşünülmektedir (55).

Obezite epidemisine besinlerin enerji yoğunluğu da katkı sağlamaktadır (35). Enerji yoğunluğu besinin ağırlığı başına sahip olduğu enerji miktarıdır (56). Tüketilen öğünün yeri ve besinle ilişkili reklamların da bireylerin enerji alımlarında artışa yol açtığı öne sürülmüştür. Besin sanayiinde yaşanan gelişmelerin de bu konuda rolü büyüktür. Son 30 yılda süpermarketlerde yer alan besin çeşitliliği önemli derecede

artmıştır (57). Ayrıca yüksek yağ ve yüksek enerji yoğunluğuna sahip olan lezzetli besinlerin bulunabilirliği de bu süreçte artmıştır (58). Obezite oranlarındaki artış da tüketilen besinlerin porsiyon büyüklüklerindeki artışla paralel olarak gelişmiştir (56). İki bin on yedi yılında yapılan bir çalışmada 60 gün boyunca batı tarzı diyetle beslenen C57BL/6 ırkı erkek farelerin kontrol grubuna kıyasla tüketim hızlarının ve öğün büyüklüklerinin daha fazla olması sebebiyle hiperfaji geliştirdikleri gözlenmiştir (8). Tek genli (monogenik) obezite vakalarında enerji harcaması normalken pozitif enerji dengesine en büyük katkıyı sağlayan durum hiperfajidir (35). Besinlerin renk, biçim veya tat gibi duyuşal özellikleri besinin lezzetini ve dolayısıyla tüketilen miktarı belirleyebilmektedir. Ev dışında öğün tüketimindeki artışın obezite prevalansında artışla ilişkili olduğu belirtilmiştir (35).

#### **2.4. Yağ Doku (Adipoz Doku)**

Obezite temelli hastalıkların patogeneğinde vücut ağırlığında artışla oluşan mekanik problemler ve hatalı beslenme alışkanlıklarının oluşturduğu metabolik problemler değil, aynı zamanda bir endokrin doku olarak yağ doku (adipoz doku) da etki etmektedir. İki yüz altmıştan fazla farklı protein ve peptid salgılayan adipoz doku, önemli bir endokrin organ olarak da anılmaktadır (59). Adipoz doku; karmaşık, metabolik ve endokrin olarak son derece aktif bir dokudur. Vücuttaki dağılımı cinsiyete göre farklılık gösterir. Adipoz doku sadece TG depolanması ile değil aynı zamanda besinle ilgili, nöronal ve hormonal sinyallere yanıt oluşturarak; ayrıca beslenme, termogenez, bağışıklık sistemi ve nöroendokrin fonksiyonları kontrol eden adipokinlerin salgılanmasını sağlayarak enerji homeostazında önemli bir rol oynamaktadır (60).

Adipoz dokunun, enerji ve yağda eriyen vitaminleri depolamanın yanında, fiziksel koruma ve ısı üretimi gibi işlevleri vardır. Bu işlevlerine ek olarak yağ hücrelerinden ve yağ hücreleri arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan “adipokin” isimli bazı biyoaktif peptidlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir (60, 61). Leptin, adiponektin, rezistin, omentin, retinol bağlayıcı protein-4, fibroblast büyüme faktörü-21, visfatin, apelin, adipsin gibi bileşikler bunlardan bazılarıdır (59, 60). Bu adipokin sinyalleri genel olarak karaciğer, iskelet kası, adrenal korteks, beyin gibi organlarla diğer dokular ve sempatik sinir sistemi ile

bağlantılıdır (61). Ancak dolaşımdaki adipokinlerin tamamı adipoz doku kökenli değildir (62). Genel olarak adipokinlerin düzeyleri yağ kütlesindeki artışla birlikte artmaktadır. Besin öğeleri de adipoz dokuda adipokin üretimini ve ekspresyonunu destekleyebilmektedir. İnsanlarda gözlenen adipokin salınım örüntüsünün kemirgenlerdekine çoğunlukla benzer olduğu belirtilmiştir (41).

Adipoz doku salgıladığı bu adipokinlerle insan fizyolojisini etkiler ve organlar arasında haberleşme sağlar. Adipoz dokudaki artış, dolaşımdaki adipokin düzeylerinde değişikliğe yol açar. Adipoz dokunun salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişikliklerin tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Adipoz dokudan adipokinlerin yanı sıra hormonlar, sitokinler gibi birçok biyolojik olarak aktif maddeler de salınır (60). Adipoz dokudan salgılanan hormon, sitokin, kemokin, büyüme faktörleri, komplement proteinleri gibi maddeler vücutta; besin alımı, enerji dengesi, insülin aktivitesi, lipid ve glikoz metabolizması, kan basıncı üzerinde etki göstermektedir (59).

Adipoz doku, farklı hücre tiplerini içeren heterojen yapıda bir dokudur. Bu hücreler, olgun adipozitler yani adipoz doku hücreleri, preadipozitler olarak adlandırılan adipozit öncüsü hücreler, endotelyal hücreler, vasküler düz kas hücreleri, lökositler, monositler ve makrofajlardır (61). Makrofajlar kadınlarda daha fazladır. Makrofaj miktarı yağlanma ile doğrudan ilişkilidir. Visseral adipoz dokudaki makrofaj miktarı da derialtı yağ dokudakinden (DYD) fazladır. Adipozitlerin bazıları adipokin salgılanmasında aktif rol alırken bazıları pasif kalmaktadır (62). Adipozitler genel olarak lipid ve glikoz metabolizmasında, immün yanıtın, iştahın ve enerji dengesinin düzenlenmesinde, kan basıncının kontrolü, homeostazis, anjiogenez, üreme fonksiyonu gibi çeşitli endokrin fonksiyonlarda görev alırlar (61). Kemirgenler insan obezite çalışmalarında açık arayla en çok kullanılan klinik öncesi model olmasına rağmen kemirgenlerin adipoz doku depoları dikkat çekici bir şekilde insanlardan farklıdır. Bu depolardaki adipozitler metabolik olarak heterojenite göstermekte ve doğası gereği türler arasında değişmektedir (41).

Adipozitlerin sayısı çocukluk ve ergenlik döneminde ayarlanır ve yetişkinlik boyunca göreceli olarak sabit kalır; ancak sabit ve sürekli bir dönüşüm durumundadır.

Adipozit farklılaşması yani adipogenez mezenkimal hücrelerden türetilir. Yağ depolarının genişlemesi yeni damar yapılanmasını gerektirir; bu da adipoz dokuda üretilen leptin, matriks metalloproteinleri gibi faktörlerle kısmen regüle edilmektedir. Obez bireylerde dönüşüm, zayıf bireylere kıyasla daha yüksektir. Yetişkinlerde adipozit sayısı yağ kütlesi için en büyük belirleyicidir (61). Ağırlık kazanımı sürecinde farklı yağ depoları hiperplazi, hipertrofi veya her ikisi aracılığıyla büyümektedir. Yeni adipozitler bazı depolarda daha hızlı şekilde oluşmaktadır. Depolar arası fizyolojik büyüme farklılıklarının genetik, yapısal ve hormonal regülatörler gibi hem ekstrinsik hem de intrinsik faktörlerle etkilenebildiği belirtilmiştir. İnsan ve kemirgenlerde adipoz dokuda artışla ilişkili yapısal ve hormonal faktörler çoğunlukla benzerdir (41).

Adipoz doku vücuttaki en büyük enerji deposudur. Adipozitlerin en önemli fonksiyonu vücutta enerji fazlalığı durumunda yani yağ damlacıklarında TG depolamak ve enerji ihtiyacı olduğunda bu enerji rezervini harekete geçirmektir. Enerji alımı kronik olarak enerji harcamasını aştığında ortaya çıkan dengesizlik adipozitlerin genişlemesine neden olurken negatif enerji dengesi durumlarında adipozit TG kaybı ve apoptozis görülmektedir (61). Endokrin bir organ olarak adipoz doku regülasyonunun bozulmasının pozitif enerji dengesinin oluşmasında birincil etmen olduğu öne sürülmüştür (63).

Adipoz doku enerjinin TG olarak depolandığı temel alandır. İhtiyaç durumunda mobilize olur ve uzun süreli HF tüketiminde olduğu gibi yapısına fazla miktarda yağ asidi alınmasında önemli rol oynar (64). Literatüre bakıldığında HF'nin yanı sıra farklı sürelerde CAF tüketimi ile de deney hayvanlarının adipoz dokularında kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede yükseklik olduğu gözlenmektedir (65-69). TG'ler, 1 gliserol ve esterleştirilmiş 3 yağ asidi molekülünden oluşmaktadır. Adipoz doku ve karaciğer hücrelerinde endoplazmik retikulumun sitoplazmik yüzeyinde sentezlenir ve adipoz dokuda lipid damlacıkları halinde depolanırlar. Yağ asitlerinin yağ dokuda depolanmasını sağlarlar. Adipoz dokuda, enerji kaynağı olarak depolanırken; kas ve diğer dokularda enerji elde etmek amacıyla yakılabilirler. Diyetle lipid alımı çoğunlukla TG şeklindedir (70). Adipoz dokuların lipid depolarına katılan yağ asitlerinin çoğu diyetle alınan yağlardan ve daha az bir miktarı ise karaciğerden de-novo sentez ile sağlanmaktadır. Karaciğerde yağ asitlerinin de-novo sentezi diyetle

alınan besinlerin emilim aşamasında, alınan enerji miktarının vücut tarafından harcanan miktarı aşması durumunda gerçekleşir (71). HF'lerin tüketimi adipoz dokuda yağ asitleri alımıyla ilişkili yağ asidi translokaz protein ve lipoprotein lipaz gibi proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu uyarır. Adipoz doku depoları tarafından alınmayan fazla miktardaki yağ asidi karaciğere iletilip okside edilir veya tekrardan TG'lere esterifiye edilir (64).

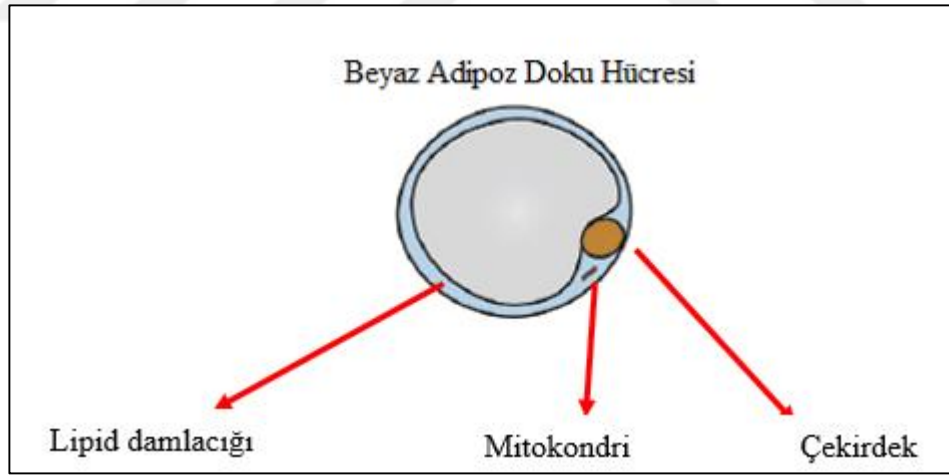
İnsanlarda 3 temel bölgesel yağ deposu bulunmaktadır. Bunlar abdominal içi, üst vücut/abdominal derialtı ve alt vücut derialtı yağ depolarıdır. Abdominal içi adipoz doku, iç organları saran visseral adipoz doku olarak anılmaktadır. VYD; omental, mezenterik, retroperitoneal, gonadal ve perikardial olarak sınıflara ayrılabilir. Üst-vücut derialtı yağ doku yüzeysel veya derin olarak sınıflandırılabilir. DYD insan vücuduna dağılmış durumda olup başlıca depoları abdominal, gluteal bölge ve kalçada yerleşiktir. Gluteal bölge ve kalçadaki yağ deposu alt vücut DYD'sini oluşturup gluteofemoral depo olarak adlandırılmaktadır (41). DYD ve VYD, adipokin sentezleme yetenekleri açısından farklılık göstermektedir (62).

Kemirgenlerde bulunan adipoz dokular insanlardaki gibi çok depolu bir yapıdadır. Ancak abdominal ve gluteofemoral alanda yerleşik olan 2 temel derialtı deposuna sahip olan insanların aksine kemirgenlerde önde ve arkada olmak üzere yerleşik 2 temel derialtı adipoz doku bulunmaktadır. Anterior adipoz doku skapulalar arasında yerleşik olup boyundan koltuk altına kadar inmektedir. Arka doku ise (inguinal adipoz doku) dorsolumbar alandan gluteal alana doğru yayılmaktadır (41). Kemirgenler perigonadal alanda; erkeklerde epididimal, dişilerde periovaryan olarak bilinen visseral yağ depoları barındırmaktadır. Bunların yanı sıra böbreklerin üzerinde yerleşik olan retroperitoneal yağ depoları ve bağırsak kanalının yanında yerleşik olan mezenterik yağ depoları bulunmaktadır. Perigonadal yağlar (epididimal/periovaryan) en geniş ve rahatlıkla ulaşılabilen yağlar olduğundan dolayı en sık çalışılan adipoz dokulardır. Mezenterik yağ hem yerleşimi hem de biyolojisi açısından portal vene erişimi olduğundan dolayı insan karın içi yağ dokusuna en benzer yağ doku olarak tanıtılmaktadır. Ancak bu depo cerrahi işlemler ve çevresindeki kontamine edici damarlardan dolayı oluşan sınırlamalar sebebiyle kemirgenlerde fazla çalışılmamaktadır (41). Adipoz doku; geleneksel olarak

kahverengi yağ doku ve beyaz yağ doku olarak sınıflandırılrsa da son yıllarda tanımlanan bej yağ doku da bulunmaktadır (72).

#### 2.4.1. Beyaz Yağ Doku

Beyaz yağ doku (BYD), vücut ağırlığının genel olarak %10-20'sini oluşturur (62). Temel fonksiyonu alınan fazla enerjiyi TG olarak depolamaktır (72). Bu temel görevinin yanı sıra BYD, kompleks sinyaller aracılığıyla kendisine yakın ve uzak dokular arasında iletişimi sağlayan glikoz ve lipid homeostazisinin merkezi olarak kontrol edildiği dokudur. Aynı zamanda endokrin bir organ olarak leptin, adiponektin vs. salınımında görev alır (73). Organlara destek olma ve vücut sıcaklığını koruma işlevi de bulunmaktadır (74). BYD ve kahverengi yağ doku (KYD) hücre tipleri anatomik olarak farklıdır ve antagonist etkilere sahiptirler. BYD, düşük mitokondri miktarıyla birlikte hücre hacminin %90'ına kadarını kaplayan tekli, büyük küresel lipid damlacığı ile karakterizedir (72, 75). Vücutta en çok bulunan adipozit türü beyaz adipozitlerdir (73). Şekil 2.1.'de beyaz adipoz doku hücresinin morfolojik yapısı gösterilmektedir (73).



**Şekil 2.1.** Beyaz adipoz doku hücresinin morfolojik yapısı (73).

BYD, KYD'ye kıyasla daha düşük damar ve sinir ağına sahiptir. BYD ve KYD aynı mezenkimal kök hücreden türemelerine rağmen farklı hücre prekursorlarına sahiptirler. BYD bir adipogenik soydan köken almaktadır. BYD'nin karakteristik genleri adiponektin, rezistin, lipoprotein lipaz ve gliserol-3-fosfat dehidrojenazdır

(72). Ayrıca peroksizom proliferatör aktive reseptör-gama ve adipsin genleri de burada eksprese edilmektedir (75).

İnsanlarda BYD, derialtında abdominal alanda, gluteofemoral olarak ve intramüsküler olarak; visseral olarak ise omental mezenterik, retroperitoneal, gonadal ve perikardial alanda yerleşim göstermektedir. Omental ve mezenterik yağ depoları obezite ile ilişkili morbidite ve mortalite riskindeki artışla bağlantılıdır. Vücut ağırlığından bağımsız olarak kadınların abdominal ve gluteofemoral depodaki DYD'leri erkeklerden daha fazladır. Kemirgenlerde; BYD temel olarak derialtında inguinal alanda; visseral olarak ise gonadal alanda yer almaktadır (41). Ayrıca derialtı alanda anterior BYD, visseral olarak ise mezenterik ve retroperitoneal BYD bölgeleri de bulunmaktadır (41, 73).

Farklı BYD depoları birbirinden farklı özelliklere sahiptir. DYD'nin, VYD'ye kıyasla daha fazla leptin salgıladığı; insülin hormonunun ise DYD'ye kıyasla VYD ile daha çok ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca kadınlarda leptinin vücut yağı ile daha iyi; erkeklerde ise insülinin vücut yağı ile daha iyi ilişkili olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda gözlenen bu cinsiyet farklılıkları kemirgenlerde de bulunmaktadır (41, 73). İnsanlara benzer olarak dişi sıçanların plazma leptin düzeyleri vücut bileşiminden bağımsız olarak erkeklerden daha yüksektir. Erkek sıçanların insüline karşı santral duyarlılığı daha fazla iken dişi sıçanların leptine yanıtları daha iyidir. Ayrıca dişi kemirgenler genel olarak erkeklerine kıyasla daha fazla vücut yağ kütlesine sahiptir; ancak insüline daha duyarlıdırlar. Yetişkin dişi kemirgenlerde beyaz yağ örüntülerinin üreme hormonları ile ciddi derecede etkilendiği; ağırlık kazanımına karşı açıkça koruyucu olduğu ve dişi ile erkek kemirgenlerde obezitenin ortak özellikler göstermediği belirtilmiştir (41).

Obezitenin en karakteristik özelliği yağ dokusundaki aşırı artıştır. BYD obezite ile birlikte artış göstermektedir (62). BYD hücre sayısı veya hücre büyüklüğü çeşitli uyarılarla uyarılma sonucunda depo bölgesine bağlı olarak artabilir. Bu da BYD depolarında büyüme ile sonuçlanmaktadır (73). Deney hayvanları üzerinde CAF ile yapılan çalışmalarda, diyet uygulaması sonucunda vücut BYD ağırlığında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artışlar gözlenmiştir (2, 65, 66, 68, 76-79).

DYD ile karşılaştırıldığında aşırı miktarda VYD metabolik hastalık riskindeki artışla daha çok ilişkilendirilmektedir (73). İnsanlarda VYD büyüklüğündeki artışın; insülin direnci ve dislipidemi riskinde artışla ilişkili iken tip 2 diyabet, hipertansiyon ve tüm nedenlere bağlı mortalitede bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (41). Ancak visseral ve derialtı beyaz yağ dokunun birbirine zıt metabolik özellikler göstermesinin altında yatan sebepler henüz tam olarak anlaşılamamıştır (73).

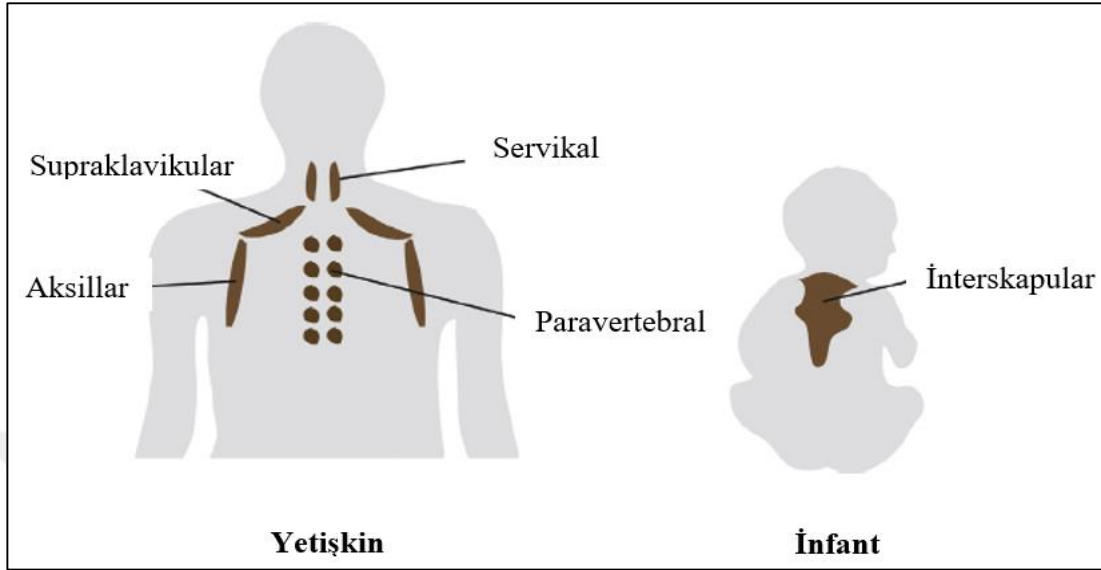
#### **2.4.2. Kahverengi Yağ Doku**

Yenidoğanlarda vücut ağırlıklarının %2-3'ü kadar kahverengi yağ dokusu (KYD) bulunmaktadır (62). Yakın geçmişe kadar yetişkin bireylerde metabolik olarak aktif KYD bulunmadığı, kemirgenlerde ve yeni doğanlarda bulunduğu; doğumdan sonraki birkaç yıl içerisinde bu dokunun hızla kaybolduğu, yetişkinlerde sadece bu dokudan kalan kalıntı miktarı kadar KYD bulunduğu kabul edilmekteydi (73, 80, 81). Son zamanlarda florodeoksiglikoz – pozitron emisyon tomografisi ve pozitron emisyon tomografisi – bilgisayarlı tomografi metodları kullanılarak yapılan çalışmalarda yetişkin bireylerde de metabolik olarak aktif KYD bulunduğu; ancak bu dokunun kemirgenlerden farklı yerleşime sahip olduğu gösterilmiştir (80, 81).

KYD'nin yetişkin bireylerdeki prevalansı sadece indirekt olarak tahmin edilebilmektedir (81). Kadınlarda erkeklerden daha fazla KYD bulunduğu belirtilmiştir (80). İnsanlarda skapulalar arası alanda (interskapular bölge) KYD'nin yaşla birlikte kaybolduğu, sadece infantların bu bölgede KYD bulundurduğu bildirilmiştir (73, 81). Kemirgenler ise tüm yaşamları süresince KYD'ye sahiptirler (80).

İnsanlarda ve farelerde kahverengi adipozitler kan akışının yüksek olduğu bölgelerde daha yoğun şekilde bulunmaktadırlar. Farelerde en fazla interskapular, subskapular ve servikal alanda yerleşikken az miktarda böbreklerin hilum kısmında ve aorta çevresinde bulunmaktadır. İnsanlarda ise infantlarda interskapular alanda yerleşikken, yetişkinlerde az miktarlarda servikal, aksillar, supraklavikular ve paravertebral alanda dağılmış haldedir. İnfantlar kemirgenlere kıyasla interskapular alanda daha büyük miktarda KYD'ye sahiptirler; ancak taşıdıkları metabolik ve

fonksiyonel özellikler benzerdir. Şekil 2.2.'de yetişkin bireylerde (sol) ve infantlarda (sağ) KYD dağılımı gösterilmektedir (73).



**Şekil 2.2.** Yetişkin bireylerde ve infantlarda kahverengi yağ dokusu dağılımı (73).

Kahverengi adipozitler morfolojik olarak beyaz adipozitlerden farklıdır. Çok sayıda, küçük lipid damlacıklarıyla birlikte daha bol miktarda mitokondri içerirler (61, 72, 73, 75). KYD, BYD'ye kıyasla göre daha fazla damar ve sinir ağına sahiptir (72). Yaygın kapiller ağına sahip olması ısı dengesini koruması için önemlidir (62). KYD miyositler ile aynı prekürsora sahip olan miyogenik faktör 5 soyundan türetilmiştir ve daha sonra farklılaşarak kahverengi pre-adipozitlerden kahverengi adipozitlere dönüşüm olmaktadır (72). Kahverengi adipozitlerin *uncoupling protein-1* (ayırıcı protein-1) (UCP-1) ekspresyonları yüksektir (62, 72, 73). KYD'nin karakteristik genleri UCP-1, peroksizom proliferatör aktive reseptör-gama koaktivatör 1-alfa, 16 içeren PR etki alanı proteini,  $\beta$ -3 adrenoreseptör ve deiyodinaz tip II'dir (75). Peroksizom proliferatör aktive reseptör-gama tüm yağ hücrelerinin gelişimi için gereklidir. KYD'de, peroksizom proliferatör aktive reseptör-gama koaktivatör 1-alfa mitokondriyal biyogenezi, oksidatif metabolizmayı ve termogenezi uyarmaktadır (82).

UCP'ler mitokondriyal anyon taşıyıcı proteinler ailesinden olan proteinlerdir. Mitokondrinin iç zarında sentezlenirler. Mitokondriyal membranın fonksiyonunda ve hücresel enerji düzenlenmesinde rol almaktadırlar. Vücutta farklı dokularda dağılmış durumdadırlar (83). UCP ailesini kodlayan genler birçok hayvan ve bitki türünde

tanımlanmıştır. Memeliler 5 UCP homologunu eksprese eder (84). Mitokondrinin iç membranındaki UCP içeriği mitokondrinin işlevini tamamen değiştirebilir (72). KYD'nin temel görevi enerji harcanmasını ve termogenezi sağlamaktır (62). Mitokondrinin normal olarak işlev gördüğü mekanizma adenosin trifosfat (ATP) sentaz aracılığıyla protonların mitokondriyel membrandan akışını sağlamaktır. Ancak protonlar UCP'ler aracılığıyla sitoplazmadan mitokondriyel matrikse geri döndüklerinde eşleşmeleri önlenir ve depolanan enerji ATP üretimi olmadan ısı olarak salınır (72, 85). Bu olaya “*non-shivering termogeneze*” denilmektedir (73). 1960'ların başında KYD; “*nonshivering*” bir mekanizma aracılığıyla ısı salınımı yapan termogenik bir organ olarak tanımlanmıştır. Isı, mitokondriyel iç membran boyunca proton gradiyentinin yayılması ile üretilmektedir ve bu işlem mitokondriyel UCP-1 bağımlıdır.  $\beta$ 3 adrenoreseptörler aracılığıyla noradrenalinin sempatik innervasyonu ile uyarılır (86).

Bin dokuz yüz yetmiş dokuz yılında Rothwell ve Stock tarafından yapılan çalışmada normal yemle birlikte lezzetli ve birbirinden farklı besinlerden oluşan CAF verilen yetişkin Sprague-Dawley türü sıçanlarda 21 gün sonunda obezite gelişimi ve belirgin hiperfaji oluşumu ile birlikte skapulalar arası KYD'de C grubuna kıyasla anlamlı derecede artış (%260) gözlenmiş; CAF grubundaki hayvanlar %80 daha fazla enerji almalarına rağmen kontrol grubuna kıyasla sadece %27 daha fazla ağırlık kazanmaları yani vücut ağırlığında oluşan farklılığın ısı üretimindeki değişikliklerden kaynaklandığı öne sürülmüştür. CAF grubu beklenenden daha az ağırlık kazanmış ve bu, alınan enerjinin bir kısmının ısı formunda harcandığına dayandırılmıştır. Hiperfajinin ise günlük tüketilen besin miktarındaki fazlalık ve CAF besinlerinin enerji ve besin ögesi içeriğinin yoğun olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Tüketim başına ağırlık kazanımı ise CAF sıçanlarında anlamlı derecede daha az bulunmuştur. Enerji harcaması ise CAF grubunda anlamlı derecede fazla tespit edilmiş ve bu durum CAF ile uyarılan termogeneze yani diyetle uyarılan termogeneze bağlanmıştır. Aşırı besin tüketimi ile birlikte enerji dengesini koruyucu ve ağırlık kazanımını sınırlayıcı bir mekanizma olarak geliştiğinde yani diyetle (CAF) uyarılan termogeneze durumunda KYD'nin arttığı ve aktive edildiği (ısı olarak enerji salınımı) ilk kez bu çalışma ile bildirilmiştir (87).

Bin dokuz yüz yetmişlerin sonundaki bu gelişmeden sonraki dönemlerde KYD'de ısı üretiminin uyarılması obeziteye karşı bir potansiyel terapötik kaynak olarak gösterilmiş; KYD'nin aktivitesini uyarabilecek ajanlar geliştirme arayışları olmuştur (86). Yetişkinlerde KYD'nin metabolik sağlıkla pozitif korelasyon göstermesi ve enerji harcamasının regülasyonundaki rolünün anlaşılmasıyla obezite çalışmalarında KYD'ye olan ilgi artmıştır (72, 73).

KYD'nin vücutta farklı görevleri de bulunmaktadır. Soğukla ve diyetle uyarılan termogenez ile enerji dengesinin regülasyonuna katılmaktadır (86). Aktif KYD termogenezin sürdürülebilmesi için glikoz ve yağ asitlerini enerji kaynağı olarak sağlamaktadır. Bunun yanı sıra interlekin-6, fibroblast büyüme faktörü-21 ve kemerin gibi adipokinler salgılayarak endokrin bir organ olarak da görev yapmaktadır (73). KYD ayrıca TG bakımından zengin lipoproteinlerden serbest yağ asitlerini (SYA) alır. Farelerde soğuğa maruz kalma bu yolu *upregüle* eder, bu da plazma TG krilensinde hızlanma ile sonuçlanır (82). Yetişkinlerde KYD aktivitesi soğukla akut olarak indüklenmekte ve sempatik sinir sistemi aracılığıyla uyarılmaktadır (81). Bu durum ayrıca kemirgenlerde de gözlenmektedir (86).

KYD hem hücre sayısının artışı (hiperplazi) hem de hücre büyüklüğünün artışıyla (hipertrofi) büyüebilmektedir. Akut olarak soğuğa maruziyet lipoliz ve  $\beta$ -oksidasyonu tetikleyerek kahverengi adipozit büyüklüğünü azaltmaktadır (73). Soğukla uzun süre uyarılma sonucunda ise KYD hücre proliferasyonu gerçekleşmekte, kahverengi pre-adipozitler farklılaşarak kahverengi adipozitlerde mitokondri içeriği, oksidatif kapasite, UCP-1 içeriği ve aktivasyonu, lipoliz, lipogenez ve glikoz alımı, kahverengi adipozit sayısı ve dolayısıyla toplam KYD kütlesi artmaktadır (73, 86). Bunların yanı sıra HF tüketimi, yaştan ilerlemesi gibi durumlar da kahverengi adipozitlerin karakteristik olarak beyaz adipozitlere benzemesine neden olarak hücre içi lipid içeriğinde ve toplam hücre büyüklüğünde artışla sonuçlanmaktadır (73). KYD aktivitesindeki yaşla oluşan düşüşün vücut yağ birikimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (88). Ayrıca CAF tüketiminin kemirgenlerde KYD'de artışa yol açtığı güncel çalışmalarda gösterilmiştir (23, 27, 89). KYD aktivitesinin insanlarda BKİ ile ters ilişkili olduğu, obez bireylerde zayıf bireylere kıyasla daha az bulunduğu ve yaşla birlikte azaldığı belirtilmiştir (73, 86). Kemirgenlerde de obezite gelişimi ile negatif

ilişkili olduğu bildirilmiştir (88). İnsan metabolizmasında KYD'nin asıl önemi ise hala oldukça tartışmalıdır (90).

## 2.5. Adipozite Sinyalleri

Enerji homeostazisi; belirli çevresel koşullarda vücut enerji depolarını uygun düzeyde sürdürmek için beyin tarafından bütünleştirilen kompleks bir iletişim ağıyla regüle edilmektedir. Beyin, enerji homeostazisinde önemli görevleri olan dokuların yanı sıra metabolik olarak aktif hormonların salınımını da kontrol etmektedir (35). Sinirsel faktörler enerji homeostazisi kontrolünde rol oynamaktadır. Merkezi ve otonom sinir sistemleri vücut enerjisini enerji alımı, harcanması ve depolanması gibi farklı bileşenler ile düzenlemektedir. Beyinden yağ dokusuna gelip dokunun metabolik ve sekretuar fonksiyonlarını düzenleyen sinyaller kadar, yağ dokusundan beyine ulaşır beslenme davranışı ve enerji dengesinin düzenlenmesini sağlayan sinyaller de bulunmaktadır (91).

Vücutta adipoz doku, gastrointestinal kanal ve pankreastan çok sayıda hormonal sinyal verilmektedir. Bu sinyaller beyni enerji durumu hakkında bilgilendirir. Bu açlık ve tokluk sinyalleri hipotalamus, beyin sapı ve aferent otonom sinirler üzerindeki işlevleri aracılığıyla iştah davranışını etkilemektedir. Bu hormonal sinyaller adipozite sinyalleri ve açlık-tokluk sinyalleri olarak ikiye ayrılabilir. Adipozite sinyalleri enerji dengesinin uzun süreli regülasyonunda görev alırken tokluk sinyalleri besin alımını öğün-yemek bazında düzenlemektedir (35). Hipotalamusta dolaşımdaki adipozite sinyallerinden gelen aferent girdileri nöronal yanıtı çeviren temel alan ARK'tır. Vücutta enerji dengesinin sürdürülmesi için nöropeptid-Y/agouti-ilişkili protein (NPY/AgRP) ve proopiomelanokortin/kokain ve amfetamin düzenleyici transkript (POMC/CART) gibi nöropeptidlerin ekspresyonu leptin ve insülin gibi adipozite sinyalleri tarafından değişikliğe uğramaktadır. Leptin ve insülin vücuttaki etkilerini kan beyin bariyerini (KBB) geçip beyinde ilgili bölgelerdeki reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirirler (35). Vücutta adipoz doku ile orantılı olarak üretilen sinyallerin beyin üzerinde etki ederek besin alımının kontrolünde rol aldığı hipotezi ilk olarak Kennedy ve arkadaşları tarafından HF uygulanan sıçanlar üzerinde yapılan çalışma ile ortaya atılmıştır (92). İnsülin ve leptin önemli adipozite

sinyallerindendir (35, 91). Bu sinyaller, enerji alımının regülasyonunda birbiriyle ilişkili olarak görev almaktadırlar (35).

### 2.5.1. Leptin

Leptin, eski Yunanca “*leptos (zayıf)*” ve “*thin (ince)*” kelimelerinden adını alan ve 167 aminoasitten oluşan, 16 kilodalton (kDA) ağırlığında, obez mutasyonu (ob) geniyle kodlanan protein yapıda bir hormondur (85, 93, 94). Leptin ilk keşfedilen adipokindir (93). 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından farelerde ob tekli gen mutasyonu sonucunda keşfedilmiş, gen haritası çıkartılmış ve klonlama ve sekans işlemleriyle insanlardaki homologu tespit edilmiştir. ob geninin tahmin edilen aminoasit sekansının insan ve farelerde %84 özdeş olduğu belirtilmiştir. Farelerde ob geni ürünü enerji dengesini regüle etmede görev almaktadır. ob mutasyonu ilk keşfedilen resesif obezite mutasyonu olup yapılan çalışmada obezite ile sonuçlandığı ve ob geni tarafından kodlanan ob proteininin dolaşıma salındığı bildirilmiştir (95). 1995 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından ob proteinin vücut yağ depolarını regüle ederek endokrin fonksiyon gösterdiği belirtilmiş; hayvanlardaki ob proteininin insanlardaki ob proteinine benzer etkileri olduğu öne sürülmüştür. Besin alımı ve enerji harcamasını etkileyen ob proteini leptin olarak adlandırılmıştır (94). ob geni, insanlarda bulunan LEP geninin faregillerdeki homologudur (93).

Leptin özellikle visseral yağ doku olmak üzere başlıca yağ dokudan ve ayrıca mide, gastrik epitelyum, plasenta, iskelet kas ve böbrek gibi başka dokulardan da salgınmaktadır (93, 96-98). Gastrik leptin daha çok bağırsaklarda apikal membrandaki reseptörleri aracılığıyla bazı besin öğelerinin emiliminde görev almaktadır (98). Dolaşımdaki leptin düzeyi BYD kütlesiyle ilişkilidir ve çoğunlukla vücut yağ miktarına bağlıdır (93). Serum leptin konsantrasyonu ağırlık kaybı sonrasında azalırken ağırlık kazanımı ile artmaktadır (96). Kadınlarda yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyle leptin kan seviyeleri daha yüksektir. Aynı zamanda testosteronun leptin seviyesini baskılaması da bu durumda rol oynamaktadır (96). Bu durum kemirgenlerde de benzer şekilde görülmektedir. İnsanlara benzer olarak dişi sıçanların plazma leptin düzeyleri vücut bileşiminden bağımsız olarak erkeklerden daha yüksektir (41).

Leptinin MSS düzeyi plazma düzeyi ile orantılı olarak artmaktadır. Plazmada serbest ve proteine bağlı olarak iki formda bulunan leptinin aktivitesinden serbest formu sorumludur (85). Leptin KBB'yi geçerek hipotalamik nükleus üzerinde spesifik olarak etki edip iştahı azaltan anoreksijenik faktörleri indükleyerek ve iştahı artıran oreksijenik faktörleri baskılayarak besin alımını azaltıp enerji harcanmasını artırır. Metabolizmadaki işlevini hem beyin hem de periferel dokularda yer alan reseptörlerinin aktivasyonu aracılığıyla gösterir. Bu fonksiyonlarının büyük kısmı MSS aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. 6 farklı formu bulunan leptin reseptörlerinden sadece uzun izoformu fonksiyoneldir (35, 93, 96). 3 gruba ayrılan leptin reseptörleri içerisinde uzun formu hipotalamusta fazla miktarda eksprese edilmekte olup intraselüler sinyalizasyon alanının uzun olması dolayısıyla iştah regülasyonuna katılan temel reseptördür. Diğer reseptörler ise kısa intraselüler alan leptin reseptörleri ile leptin reseptörünün salınan formudur (35). Hipotalamustaki ARK nöronlarında bolca bulunan leptin reseptörleri (35, 97) yeme davranışı ile ilişkili NPY,  $\alpha$ -melanosit uyarıcı hormon ve AgRP gibi çok sayıda sinyal molekülünü salar (97). Leptin, leptin reseptörünün uzun formuna bağlanarak Janus Kinaz-2/transkriptör 3 sinyal iletilici ve aktivatör metabolik yolunu aktive eder. Böylelikle enerji dengesi ve besin alımını kontrol eden farklı nöropeptidlerin sentezini regüle eder. POMC nöronlarını aktive edip anoreksijenik bir peptid olan  $\alpha$ -melanosit uyarıcı hormon düzeylerini artırırken oreksijenik olan NPY nöronlarını inhibe eder (98).

Leptinin birçok sistem üzerine etkileri bulunmakta olup gün geçtikçe yenileri saptanmaktadır (85). BYD hücreleri TG içeriklerine orantılı olarak leptin salgılamaktadır (99). Yağ dokusu miktarı arttıkça vücuttaki leptin düzeyi de hızla artmakta ve hipotalamustaki uzun form reseptörüne bağlanarak iştahı azaltmaktadır, ancak besin alımını tamamen durdurmamaktadır. Leptin, MSS aracılı etkilerinin dışında adipoz dokuda lipolizi uyarmakta ve pankreasta  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımını engellemektedir. Ayrıca yağ asidi metabolizmasında yağ asidi oksidasyonu kapasitesini artırarak ve triaçilgliserol depolarını azaltarak etki göstermektedir (96). Bunun yanı sıra tiroid hormonlarının düzeyini ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu arttırarak UCP seviyelerinde artış sağlar ve termogenezi arttırır (85). Bunların yanı sıra büyümenin desteklenmesi, üreme ve bağışıklık hücrelerinin üretimi ve işlevinde de görev almaktadır (99). Leptin reseptörünü kodlayan tek gen

mutasyonlu sıçanlarda öğün miktarında artış, hiperfaji ve dolayısıyla obeziteyle sonuçlanabilmektedir (97). Ayrıca leptin eksikliği veya reseptör duyarsızlığı da obezite ile sonuçlanabilmektedir. Teoride obez bireylerde plazma leptin düzeyinin düşük olması beklenirken tersine daha yüksektir, bu durum leptine karşı hipotalamik reseptörlerde oluşan duyarsızlıktan dolayıdır. Serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyinin daha düşük olması ise MSS leptin taşınmasında bozukluğu göstermektedir (85).

Obezite periferale leptin direnci gelişimi ile ilişkilidir. Leptin direnci DİO patogeneğinde rol oynar (98). Obez bireylerde kan leptin düzeyi yüksek olmasına rağmen hormon metabolizmadaki işlevlerini yerine getirememektedir. Bu durum leptin direnci olarak tanımlanmaktadır (100). İnsanlarda ve kemirgenlerde hiperleptinemi yani dolaşımdaki yüksek leptin düzeyleri obezitenin karakteristik bir göstergesidir. Leptin direncinde bu durumun oluştuğu öne sürülmüştür. Ancak hiperfajik sıçanlarda hiperleptinemi gelişmesine rağmen santral veya periferale leptin direnci gelişimi görülmeyebildiği de bildirilmiştir (98). Aynı zamanda hormona verilen yanıt azalmakta ve sonuçta besin alımı ve ağırlık kazanımında artış devam etmektedir (100). Leptin reseptörlerinin duyarlılıklarında azalma sebebiyle bazı adipoz dokularda leptinin işlevlerinde kayıp oluşmaktadır. Leptin yanıtındaki eksiklik hormonun, besin alımı, besin öğelerinin bağırsaklardan emilimi, insülin duyarlılığının regülasyonu gibi santral ve periferale işlevlerini azaltarak enerji dengesinin disregülasyonuna yol açabilmektedir (98).

Leptin direnci gelişiminin altında yatan mekanizmalar hala belirsiz olsa da birkaç farklı görüş ortaya atılmıştır (98, 100). Dolaşımdaki leptinin kan beyin bariyerini geçmesinde ve beyindeki hedef bölgelere ulaşmasındaki bozukluk, beyin belirli bölgelerindeki nöronların içerisindeki leptin sinyalizasyon kaskadlarında inhibisyon, leptin reseptörlerinin ekspresyonundaki koruyucu azalma, santral ve periferale düzeyde leptin sinyalizasyonunun hücresele duyarlılığında azalma gibi mekanizmalar öne sürülmüştür (98). Ayrıca HF tüketimi POMC ve AgRP nöronlarında sitokin sinyali 3 baskılayıcı protein ekspresyonunu indüklemekte olup bu protein santral leptin direncinde anahtar rol oynamaktadır. Hipotalamusta sitokin sinyali 3 baskılayıcı protein işlevi kaybı HF ile indüklenen obeziteye karşı koruyucu olmaktadır (98, 100). Ayrıca son zamanlarda endoplazmik retikulum stresindeki

artışın da obezite ile ilişkili leptin direncinde rol aldığı öne sürülmektedir. Bunların yanı sıra kemirgenlerde ve insanlarda obezitede vücutta tümör nekroz faktör- $\alpha$  gibi inflamatuvar belirteçlerin arttığı ve bu belirteçlerin dolaşımdaki leptin düzeylerindeki artışa etki ettiği düşünüldüğünde bu faktörlerin de leptin direnci ve hiperleptinemi ile ilişkili olabileceği; ayrıca hipotalamik inflamasyonun da sorumlu bir mekanizma olabileceği öne sürülmektedir (100). Diyet bileşimi ve diyet müdahalesinin süresinin leptin direnci gelişiminin belirleyicilerinden olduğu bildirilmiştir (98).

İnsanlarda ve DİO ile obezite oluşturulan kemirgenlerde lezzeti ve enerjisi yüksek besinlerle beslenme adipozitede artışa ve dolaşımda yüksek leptin seviyelerine yol açmaktadır (99). Literatürde deney hayvanları ile yapılan DİO çalışmaları incelendiğinde HF ve CAF diyet müdahaleleri ile dolaşımdaki leptin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklikler bulunduğu tespit edilmiştir (25, 101). Ancak HF ile indüklenen obezitede kan leptin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılığın tespit edilmediği çalışmalar da bulunmaktadır (26, 27).

### 2.5.2. İnsülin

İnsülin hormonu; 1920'lerdeki keşfi ile Nobel Ödülü kazanılmasıyla sonuçlanmıştır (102). Molekül ağırlığı 5,8 kDA olan 51 aminoasitten oluşan bir hormondur (103). İnsülin, pankreasın  $\beta$ -hücrelerinde sentezlenir ve salınımı beslenme durumuyla regüle edilir (35). İnsanlarda ve kemirgenlerde insülin biyosentezi transkripsiyonel ve translasyonel seviyede çok sayıda faktörle regüle edilse de glikoz; insülin sentezini ve insülin salınımını başlatan en önemli uyarandır (102, 103).

Glikozun yanı sıra bazı monosakkaritler, bazı aminoasitler ve SYA'lar da insülin salınımını regüle etmektedir, ancak bu konuda glikoz kadar etkili değildirler. Aminoasitler dolaşıma salındıktan sonra glukagon benzeri etki gösterip kan glikoz düzeylerinde artışa yol açar, bu da insülin salınımını hızlandırır. SYA'lar da  $\beta$ -hücrelerinde bulunan reseptörleri ile insülin salınımına etki etmektedirler.  $\beta$ -hücrelerindeki insülin içeriği son derece dinamik olup besin ögesi varlığında artmakta, yokluğunda ise azalmaktadır. Sağlıklı bireylerde metabolik ihtiyaca göre salınım şekillenmekte olup  $\beta$ -hücreleri kan glikoz konsantrasyonlarındaki değişikliklere yanıt oluşturarak salınımı gerçekleştirmektedir (103). Öğün tüketiminden hemen sonra

salınan insülinin dolaşımdaki düzeyleri vücut adipozitesi ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Leptin gibi insülin de KBB aracılığıyla beyine taşınır ve enerji homeostazisini etkilediği hipotalamustaki nöronlara ulaşır (35). Kemirgenlerde ve insanlarda beyine insülin taşınımında farklılık bulunsa da kan glikoz regülasyonu insanlarla benzerdir (104). Enerji dengesi regülasyonunda görev alan hipotalamik bölgelerde fazla miktarda insülin reseptörü bulunmaktadır. İnsülin beyinde besin alımı ve vücut ağırlığını azaltıcı etki yaparken periferal olarak karaciğerde hepatik glikoz üretimini azaltmaktadır (105). Normal fizyolojik koşullarda insülin ve glukagon hormonları portal vene salınıp karaciğer tarafından alınmaktadır. Hepatik insülin seviyeleri de karaciğer dışı dokulara kıyasla yaklaşık 3 kat daha fazladır (104). Açlık glikozundaki artış genellikle açlık insülin düzeylerindeki artışa eşlik eder (106). İnsülinin başlıca diğer fonksiyonları; glikoz ve aminoasitlerin hücre membranından taşınması, karaciğer ve iskelet kaslarında glikojen sentezi, glikozun TG'lere dönüşümü, nükleik asit ve protein sentezi, kalp kası, fibroblast hücreleri, yağ hücreleri ve çizgili kas hücrelerine Glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) aracılığıyla glikoz transportudur (102). Ayrıca insülin adipoz dokuda yağ depolanmasını, birikimini ve adipoz dokuya yağ alımını teşvik edici etki gösteren birçok enzimin aktivitesini modüle etmede büyük rol oynar, lipolizi baskılayıp lipogenezi uyarır (63, 107). İnsülin etkisini; hedef hücre membranının yüzeyinde bulunan glikoprotein yapılı insülin reseptörüne bağlanarak gösterir (102).

İnsülin ve leptin adipozite negatif geri besleme (*feedback*) sinyali olarak öne sürülen kriterleri karşılayan bilinen tek humoral sinyallerdir. Dolaşımdaki insülinin bu konudaki fizyolojik önemi belirsiz olmakla birlikte leptinin daha baskın bir rolü olduğu öne sürülmüştür. İnsülin ve leptin hormon sistemlerinde nöronal sinyal yolları arasında bir etkileşim olduğu belirtilmiştir. Leptine verilen biyolojik yanıt ve sinyal iletimi; leptin ve insülin birlikte işlev gördüklerinde anlamlı derecede artmaktadır. MSS'de her iki hormonun işlevi birbiriyle örtüşen mekanizmalara sahiptir. Ortak metabolik yollarındaki bozukluk her iki hormona karşı direnç gelişimine ve böylece obeziteye neden olabilmektedir (105). Obezite gelişiminde insülin ve leptin direnci arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar pek anlaşılmış değildir (108). İnsülin direnci; dolaşımda normal konsantrasyondaki insüline karşı azalmış cevap olarak tanımlanır. Patofizyolojisi hala tam olarak açıklığa

kavuşmamıştır. İnsülin direncinde, insülin reseptörünün konsantrasyonunda, afinitesinde veya her ikisinde meydana gelen anormallikler insülinin etkinliğini bozar. Post reseptör insülin direnci, sinyal taşıma bozuklukları ve GLUT 4 mutasyonları gibi sebeplerle ortaya çıkmaktadır (102). GLUT4 translokasyonunda bozukluk insülin sinyalizasyon defektine yol açarak insülin direnci gelişimine neden olabilmektedir (107). İnsülin direnci sadece iskelet kası gibi periferel dokularda değil; aynı zamanda beyin gibi MSS dokularında da görülebilmektedir (104).

Diyetin bileşenlerinin kan glikozu regülasyonunda anlamlı derecede etkili olduğu açıktır. HF'ler insülin duyarlılığında azalma ile ilişkilidir (109). Ayrıca deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda CAF'ın da insülin duyarlılığında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (78, 110, 111). Farelerin sütten kesildikten sonra doymuş yağ içeriği yüksek diyetlerle beslenmesi ilerleyici insülin direnci, leptin direnci ve obezite gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Bu sürecin ilerleyişi ve şiddeti ise diyetteki yağın miktarına, fare ırkına ve diyetle maruz kalmaya başlama yaşına bağlıdır (108). Kemirgenlerde HF tüketimi insülinin MSS'deki işlevlerinde kayıpla ilişkilidir (104).

Enerji içeriği yüksek batı tarzı diyetler ile insülin direnci gelişimi arasındaki bağlantı tamamen açıklanmış değildir. Bu konuda en çok ilişkili olanın doymuş yağ asidi içeriği yüksek diyetler olduğu öne sürülse de insanlarda diyetle indüklenen insülin direncinin altında yatan en baskın mekanizma hakkında mevcut bir konsensus bulunmamaktadır. HF'lerin iskelet kası diaçilgliserol ve seramid düzeylerini artırarak ve bazı proinflamatuvar sinyal yollarını aktive ederek insülinin etkisini azaltması ve bunların sonucunda da insülin sinyalizasyonunda oluşan bozulmalar; aşırı miktarda tüketilen karbohidratın kan glikoz düzeylerinde veya hücreye glikoz akışında artışa ve/veya hormonal değişikliklere yol açıp insülin direncine katkıda bulunabileceği öne sürülen mekanizmalardandır (112). Ayrıca endoplazmik retikulum stresi olarak adlandırılan katlanmamış protein yanıtı da insülin direnci patogenezinde yer almaktadır (107).

Hiperinsülinemi de patolojik kaynağı fark etmeksizin insülin direncine yol açabilmektedir. Ayrıca dislipidemi ve bozulmuş adipogenez varlığında da insülin direnci kendisini gösterebilmektedir (104). Yağların dokularda birikiminin insülin direncinin başlangıcından ilerlemesi sürecinde anahtar rol aldığına dair bir konsensus

bulunmaktadır (108). “Lezzeti yüksek” olarak adlandırılan yağ ve şeker içeriği yüksek işlenmiş besinlerden oluşan diyetlerin kronik olarak tüketimi yağ dokularda aşırı artışa yol açarak insülin direncine, bozulmuş insülin kullanımına ve insülin salınımında bozukluklara sebep olabilmektedir. Bu durum da hem hedonik hem de hipotalamik olarak beslenme durumunun bozulmasında etkilidir (113). Literatüre bakıldığında lezzetli besinlerden oluşan CAF tüketiminin deney hayvanlarında kontrol grubuna göre dolaşımdaki insülin düzeylerinde anlamlı derecede yüksekliklere yol açtığı görülmektedir (24, 27, 101). Aynı zamanda CAF tüketiminin insülin direnci ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (3, 78). CAF tüketiminin deney hayvanlarının HOMA-IR indekslerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artışa yol açtığı da gösterilmiştir (25-27, 114).

## **2.6. Diyetle İndüklenen Obezite Modeli (DİO)**

Deney hayvanları üzerinde uygulanan araştırmalardan elde edilen sonuçlar insanda hem fizyolojik hem de patolojik mekanizmaların çözümlenmesine önemli katkılar sağlamaktadır (115). Bir hastalık için en iyi hayvan modeli o hastalığın patofizyolojik karakteristiklerine en yakın özellik gösteren modeldir (19, 116). Hayvanlarda DİO kullanımının insanlardaki obezite ve ilişkili komplikasyonların fizyopatolojisini incelemede önemli ve etkili olduğu bildirilmiştir (10, 18). Ancak hangi DİO’nun insanlarda gözlenen obezitenin patolojisini en doğru şekilde yansıttığı belirsizdir (117). Hastalıkların gelişimsel orijinlerinin ve fizyolojik özelliklerinin ortaya konulmasında hayvan modelleri oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir hastalığa özgü hayvan modeli, o hastalığın patofizyolojik özelliklerinin çoğunu temsil ettiğinde iyi bir model olarak kabul edilmektedir. Başta fareler olmak üzere kemirgenler, gen haritalarının iyi bilinmesi, gen modifikasyonunun kolaylığı ve mutant soyların çokluğundan dolayı sıklıkla tercih edilmektedir (118). Sıçanların vücut büyüklükleri farelerden daha fazla olduğundan metabolik süreçlerle ilgili çalışmalarda daha yaygın kullanılmaktadırlar (12).

Hayvan modellerinde obezite farklı karakteristiklere sahip diyetlerle indüklenmektedir. Kullanılan diyetlerin makro besin öğeleri bileşimi, enerji yoğunluğu vs. özellikleri laboratuvarlar arası değişkenlik göstermektedir (18). Diyetle indüklenen obezitede kemirgen modelleri kullanılarak kafeterya diyeti gibi oldukça

lezzetli ve enerjiden yoğun obezojenik diyetlerin *ad libitum* olarak uygulanması aracılığıyla enerji homeostazisi ve obezite araştırılmaktadır. Bu diyet uygulamasının temel hedefi insanlarda gözlenen obeziteye temel oluşturan lezzet odaklı olarak aşırı miktarda enerji alımını taklit etmektir (35).

Hayvan modelleri, enerji dengesini kontrol eden bileşenleri regüle eden temel parametrelerin histolojik gelişimini anlamada temel katkı sağlar (58). Deney hayvanlarının enerji alımları enerji harcamalarını geçtiğinde obezite gelişmekte ve özellikle adipoz dokuda olmak üzere enerji depolamaları artmaktadır (13, 18). 1949'da yarı-sıvı, lezzeti yüksek bir diyetle *ad libitum* olarak beslenen sıçanlarda obezite ilk kez uyarılmıştır. 1953'te sütten kesilmiş farelerde diyet enerji içeriğinin %50'sini oluşturan HF kullanılarak obezite oluşturulmuş; bu durum nutrisyonel obezite olarak adlandırılrsa da daha sonra diyetsel obezite olarak revize edilmiştir. DİO'da deney hayvanları *ad libitum* olarak diyete maruz kaldıklarında vücut ağırlıkları, vücut ağırlık artışları vs. özelliklerine göre obeziteye yatkın veya dirençli olarak sınıflandırılabilir. Wistar ve Sprague-Dawley ırkı sıçanlar yatkın türler arasında olmakla birlikte Zucker *fa/fa* sıçanları ve *ob/ob* fareler gibi genetik olarak obez ırklar da mevcuttur (13). Zucker sıçanları ve *ob/ob* fareler gibi ırklarda obezite leptin sinyali eksikliğinden kaynaklanmaktadır. C57BL/6(J/N) fareler DİO için en çok kullanılan fare ırkıdır. Sprague-Dawley, Wistar veya Long-Evans sıçanları ise DİO olarak en çok kullanılan sıçan ırklarıdır (119).

Uygulanan diyet modellerine tüm kemirgen ırkları aynı fizyolojik değişikliklerle yanıt oluşturmamaktadırlar. Bazı fare ve sıçan ırkları *ad libitum* olarak obezojenik diyetlere maruz kaldığında vücut ağırlıkları ve vücut yağ kütleleri önemli derecede artmaktadır. Bu ırklar DİO duyarlı ırklar olarak tanımlanmaktadır (35). Vücut ağırlık artışı ve vücut yağı obeziteye duyarlılığı belirlemede kullanılmaktadır (18). Obeziteye duyarlılıkta genetik altyapı ve çevresel faktörler birbirleri ile etkileşim halinde obezite üzere etki göstermektedir. DİO duyarlı hayvanların enerjiiyi daha etkin şekilde depoladıklarından dolayı bu farklılığın oluştuğu öne sürülmüştür (13). Aynı ırka ait olmasına rağmen bazı Sprague-Dawley sıçan türleri yağ içeriği ve lezzeti yüksek diyet uygulamasıyla DİO duyarlı profil gösterebilirken bazıları dirençli profil gösterebilmektedir (58). Obeziteye yatkın olan sıçan ve fare türleri *ad libitum* diyet

müdahalesi ile obez ve hiperfajik hale gelmekte ve hiperleptinemi, hiperinsülinemi, hiperglisemi ile hipertrigliseridemi gibi metabolik bozukluklar geliştirebilmektedirler. DİO çalışmalarında kullanılan sıçanlar insan metabolik durumuna güçlü şekilde benzerlik göstermekte ve bu sıçanlarda genetik ve diyetin etkisinin birlikte gözlenmektedir (19).

Hayvan modeli seçiminde hayvan türleri ve insanlar arasındaki benzerlikler dikkate alınmaktadır (115). Sıçanlar ve fareler genel olarak insanlar gibi omnivorlardır ve oldukça geniş çeşitlilikte besin tüketmektedirler. Ayrıca benzer tat algısına, sinir ve sindirim sistemine sahiptirler (18). Kemirgenler nöroanatomik olarak özellikle hipotalamik, limbik ve beyin sapı sistemleri açısından insanlara yakın benzerlik gösterir (18).

DİO'da kullanılan hayvanların vücut yağ dağılımları farklılık göstermektedir. Dişi sıçanlar derialtı yağ dokularında östrojen ve progesteron reseptörlerinin fazla miktarda bulunmasından dolayı özellikle bu bölgelerde olmak üzere kısmen daha fazla yağ deposuna sahiptir. Erkek sıçanlar ise visseral adipoz dokularında daha fazla miktarda androjen reseptörleri bulundurmaları sebebiyle bu bölgelerinde daha fazla yağ deposuna sahiptir (18). Kemirgenlerde enerji alımı ve harcaması birçok faktörden etkilenir. Sıcaklık, aydınlık ve karanlık periyodun süresi, kafeste bulunan hayvan sayısı veya kafeste besleme sistemi gibi çevresel koşulların seçimi ve tutarlılığı önemlidir. Her türlü deneysel müdahale de beslenme davranışını etkiler. Veri değişkenliğini en aza indirmek için çevresel koşulların kontrolü önemlidir (19).

### **2.6.1. Yüksek Yağlı Diyet**

Yağlar ve yağ asitleri yaşamın erken döneminde büyüme ve gelişmede önemli rol üstlenirken, geç dönemde de diyetle ilişkili kronik hastalıkları etkilemektedirler (71). Kronik olarak aşırı enerji alımına yol açan durumlar anormal beslenme davranışlarıyla sonuçlanmaktadır (68). HF'lerin obezite gelişimiyle doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (12, 13). Sıçanlarda ve farelerde diyet yağ oranı ile vücut ağırlığı veya vücut yağ ağırlığı artışı arasında pozitif ilişki bulunmaktadır (13, 18). Literatürde, deney hayvanlarında HF ile indüklenen obezite çalışmalarında genellikle HF ile beslenen bir diyet grubu, normal standart yemle beslenen bir kontrol grubu ile

karşılaştırılmaktadır (120-125). HF ile ilgili son 15 yılda yayımlanmış çalışmaların derlendiği bir çalışmada; kullanılan HF'lerin yağdan gelen enerjisi %40-71 arasında değişirken karşılaştırılan kontrol grubu diyetinde ise bu oranın %8-35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Kullanılan sıçanların %75'ini Wistar, %25'ini ise Sprague-Dawley türü sıçanların oluşturduğu ve neredeyse tamamının erkek sıçanlardan seçildiği bildirilmiştir (17).

Dişi deney hayvanlarının HF'nin zararlı etkilerine karşı östrojen hormonu aracılı korunma mekanizmaları olduğu ve buradaki obezite karşıtı temel etkenin östrojenin doğal formlarından biri olan, dolaşımda yüksek düzeyde bulunan 17- $\beta$ -östradiol olduğu bildirilmiştir. Östrojenler bir grup dişi cinsiyet hormonlarıdır. Doğal formları 17- $\beta$ -östradiol, östron ve östrioldur. Östradiol; büyüme, gelişme, enerji dengesi ve üreme gibi birçok fizyolojik durumda görev alır. Salınımı hipotalamik hipofiz gonadal aksının kontrolü altındadır (126). Kadınlarda normal östrojen üretimi ve erkeklerde normal testosteron düzeyleri üreme sağlığı ve metabolik sağlık ile genellikle ilişkilidir. Ayrıca kadınlarda östrojenin metabolik hastalıklara ve obeziteye karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir. Testosteron ise erkeklerde iskelet kas kütlesine hücresel düzeyde pozitif etki göstermektedir (6). Birçok hayvan türünün dişilerinde besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesi östradiolden etkilenir. Dişi sıçanların östrus dönemleri süresince besin alımları azalmaktadır. Bu durum doğrudan dolaşımdaki östrojen düzeyiyle ilişkilidir. Östradiol ayrıca yeme davranışını da kontrol eder. Tüketilen öğün büyüklüğü, besin alımı ve vücut ağırlık kazanımını normalleştirdiği gösterilmiştir (126). Östrojenin birçok anoreksijenik etkisi hipotalamik östrojen reseptörü aracılığıyla yürütülmektedir. Bu reseptör enerji harcanmasını, besin alımını ve glikoz homeostazisini regüle etmektedir (6). Östrojen ayrıca leptin hormonuyla örtüşen etkilere sahiptir. Leptin hormonu reseptörünün ekspresyonunu etkiler (126).

Deney hayvanı DİO çalışmalarında kullanılan HF modellerinin bileşimleri ve uygulama süreleri hakkında güncel bir standart bulunmamaktadır (17). Obezite araştırmalarında çok fazla sayı ve çeşitte HF modifikasyonu bulunduğundan dolayı ideal bir HF tanımlamak veya insanlarda görülen hastalık koşullarını tam doğru bir şekilde taklit eden tek bir kemirgen modeli oluşturmak olası değildir (21). Bundan

dolayı bu konudaki çalışmaları birbirleriyle karşılaştırmak zordur (17). DİO çalışmalarında kullanılan HF'lerde yağdan gelen enerji oranı genellikle %30-78 arasında değişmektedir (18). Kullanılan yağ türleri doymuş yağ asitleri, tekli doymamış yağ asitleri ve çoklu doymamış yağ asitleri ile bunların çeşitli türevlerinden oluşmaktadır (17). Daha çok doymuş yağ asidi içeriği yüksek HF'ler kullanılmaktadır (20).

Diyetin yağdan gelen enerji yüzdesi genellikle %30'u geçtiğinde hayvanlarda obezite gelişmektedir (12, 13). Sıçanların minimum yağ gereksinmesi ise diyet enerjisinin %5'i kadardır (18). Genellikle sıçanların diyetlerine belli yağ/yağlar eklenerek HF'ler oluşturulmaktadır (13, 18, 121, 122, 127). Kemirgenler de, 2 haftalık HF uygulamasından sonra farklı derecelerde obezite gelişebilmektedir (21). Sıçanlarda erken yaş döneminde diyetle başlandığında ve diyet birkaç hafta (örneğin 4 hafta ve üzeri) devam ettiğinde obezitenin en etkili şekilde uyarıldığı belirtilmiştir (12, 19). Kemirgenlerde glikoz intoleransı ve insülin direnci gibi obezite ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin HF'ye maruziyet süresi fazla olduğunda insanlardaki gibi daha da kötüleştiği bildirilmiştir (17). Obezite adipoz doku hücre sayısı ve büyüklüğündeki artışına bağlı inflamasyon ve insülin direnci ile de karakterizedir (128).

Yağdan zengin diyetler çok sayıda fizyolojik faktör aracılığıyla obeziteye neden olabilmektedir. Diyetle fazla alınan yağın oksidasyonunun bozulması, adipoz doku lipoprotein lipaz aktivitesinde artış, diyetin yüksek enerji içeriği sebebiyle fazla miktarda enerji alımı, diyetin lezzeti gibi duysal özellikleri, tüketilen öğün büyüklüğünün fazla olması bunlardan bazılarıdır (18). Ayrıca diyetle tüketilen yağın türü, vücut ağırlığı ve adipozite regülasyonu açısından tüketilen yağ miktarından daha önemlidir. Doymuş yağ ve trans yağ asidi içeriği daha yüksek olan diyetler obezite ile daha çok ilişkilidir (129). Crespillo ve diğerlerinin çalışmasında yağdan gelen enerji oranı %60 olan HF tüketen sıçanlarda kontrol diyeti (%10) grubuna kıyasla besin tüketimi anlamlı derecede daha az; enerji alımları ise daha fazla bulunurken diyet tüketimindeki azlık diyetin yüksek enerji içeriğine bağlanmıştır (120). Güncel başka çalışmalarda da, HF uygulanan süre sonunda HF tüketen sıçanların besin tüketimlerinde azalma olduğu; ancak sıçanların enerji alımlarının kontrol grubuna

kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir (121, 130, 131). HF ile beslenme durumunda, yüksek glikoz ve insülin düzeyleri TG depolanmasına yol açmaktadır. Yüksek insülin düzeyi, hormona duyarlı lipazın inaktif durumda kalmasına neden olarak, TG yıkımının baskılanmasına ve depolanmasına yol açmaktadır (71).

### 2.6.2. Kafeterya Diyeti

Yüksek enerji içeren besin tüketiminin artışı ile değişen beslenme alışkanlıkları dünya çapında obezitedeki artışın önemli sebepleri arasında sayılmaktadır (24). Kafeterya diyeti ilk kez 1970'lerin sonunda obezite çalışmalarında deneysel model olarak tanımlanmıştır (132). Deney hayvanlarında kafeterya diyeti uygulamasıyla yeme davranışları, insanlarda obeziteye yol açan yeme davranışlarına benzetilmeye çalışılmaktadır (116). Deney hayvanlarında obezite çalışmalarında yağ ve şekerden zengin, ticari olarak piyasada bulunan çeşitli market besinleri kullanılarak CAF hazırlanmaktadır (13, 18). Obezite, şeker ve yağ tüketimindeki artışla doğrudan ilişkilidir. Şeker ve yağ tüketimi arttıkça, vücutta insülin yanıtında azalma, glikoz metabolizmasında ise değişiklikler olmaktadır (133). CAF besinleri, tüm besin/besin ögesi gereksinimlerini tamamlamak için genellikle kontrol yemine eklenerek kullanılmaktadır (64). İnsanların tükettiği işlenmiş besinlerden oluşan diyetle en yakın diyet CAF'dır. İnsan diyetinin obezogenik özelliklerini hayvanlarda yansıtmaktadır (68). İki bin on yedi yılında yayımlanan bir çalışmada CAF'ın, batı diyetinin özelliklerini yansıtan besin endüstrisinde üretilen işlenmiş besinlerin aşırı tüketiminin etkilerini araştırmada kullanılabileceği belirtilmiştir (117). HF tüketiminde olduğu gibi CAF tüketiminin etkileri östrojen aracılı koruma mekanizmaları olmayan erkek deney hayvanlarında daha belirgin olmaktadır (66).

Literatürde CAF'ın obezite çalışmalarında etkili bir hayvan modeli olduğu doğrulanmıştır (2). Ayrıca CAF'ın sıçanlarda obeziteyi uyarmada en etkili diyet olduğu bildirilmiştir (19). Erkek Wistar ırkı sıçanlara 120 gün boyunca CAF uygulaması sonucunda obezite oluşumu onaylanmıştır (79). Sıçanların standart laboratuvar diyetlerine kıyasla CAF'ı daha çok tercih ettikleri öne sürülmüştür (134). Ayrıca daha lezzetli buldukları belirtilmiştir (135). Buna paralel olarak da obez bireylerin ise zayıf bireylere kıyasla lezzetli besinleri daha çok tercih ettikleri bildirilmiştir (136). Atıştırma davranışı obezite gelişiminde önemli bir faktördür (129).

Batı tarzı diyeti yansıtan çeşitli atıştırılabilir besinleri içeren kafeterya diyeti tüketen genç sıçanlarda 5 hafta sonundaki (erken dönemde) vücut ağırlığı ile atıştırma alışkanlığı yüzdesi arasında pozitif ilişki olduğu ve CAF'a maruziyetin sıçanların beslenme alışkanlıklarını, insanlardaki gibi ağırlık artışına yol açacak şekilde etkilediği gösterilmiştir (134). CAF bileşimindeki besinlerin çeşitliliğinden dolayı insanlarda görülen sağlıklı diyet modellerinin oluşturduğu etkilere benzer etkiler gösterdiği bildirilmiştir (77). Bu şekilde hiperfajiye de yol açtığı belirtilmiştir (23, 111, 137). Diyetin enerji yoğunluğu; diyetin gramı başına sağladığı enerji miktarıdır. Kilokalori/gram (kcal/g) olarak ifade edilebilir (129). CAF tüketimiyle gözlenen hiperfajinin CAF'ın enerji yoğunluğunun fazlalığı, sindirilebilirliğinin ve hayvanların tüketiminin yüksek olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (138). Ayrıca lezzetli olması ve çeşitli besinlerden oluşması da bu konuda önemlidir (66). Diyetin makro besin ögesi bileşimi ve enerji yoğunluğu enerji alımı üzerinde önemli derecede etkilidir. Yağ ve şeker içeriği yüksek, posa içeriği düşük enerjiden yoğun besinlerden oluşan CAF gibi diyetlerin doyuruculuğu az, lezzeti yüksek düzeyde olup, hiperfajiyi uyardığı bildirilmiştir (129).

Son zamanlarda batı toplumlarında obezite prevalansında gözlenen ciddi artışın; genetik olarak duyarlı bireylerin yoğun enerji içeren lezzetli besinlere giderek artan maruziyetinden kaynaklanabildiği öne sürülmüştür (139). CAF, insanlar tarafından tüketilen batı tarzı diyetlere benzemektedir (10). Ancak bir standardı bulunmamaktadır (19). Yüksek miktarda enerji içeren batı tarzı diyetlerin tüketimi ve sedanter yaşam biçimindeki artıştan dolayı obezite; özellikle gelişmiş ülkeleri zorlayarak, hızla en önemli sağlık problemi haline gelmiştir (19). Hayvanlarda yağ içeriği yüksek olan besinlere yüksek oranda seçicilik olduğundan dolayı CAF içeriğindeki tüm besinler eşit miktarda tüketilmemektedir (110). Dolayısıyla diyet, hayvanların kendi besin seçimleriyle şekillenmektedir (140). Bu sebeple CAF tüketimini kontrol etmek ve enerji alımını doğru ölçmek zordur (19). CAF içerisinde yer alan besinler; fazla miktarda tuz, basit karbonhidrat ve yağ içermektedir (19, 20). Protein, mineral, vitamin ve posa içerikleri ise düşüktür (19, 79). Bu diyetin yağdan gelen enerji yüzdesi genellikle %40 ve üzeri olup, karbonhidrattan gelen enerji yüzdesi de genellikle %40 ve üzerindedir. Proteinden sağlanan enerji yüzdesi ise genellikle %20 veya daha azdır (116).

CAF ile uyarılan hayvan obezite çalışmalarında literatürde genellikle normal pelet yeme ek olarak CAF ile beslenen bir grup, normal pelet yeme beslenen bir kontrol grubu ile karşılaştırılmaktadır (78, 89, 111). CAF uygulama süresi, diyetteki besin içeriği ve uygulama rotasyonu ve uygulanan hayvanın yaşı oldukça çeşitlilik göstermektedir. Sıçanlara CAF uygulamasının ilk kez doğum sonrası 7. gün, adolesan dönem başlangıcı kabul edilen süttten kesilme zamanı (21. gün) veya gençken yapılabildiği bildirilmiştir (137, 141). Sıçanlar 70 günlükken cinsel olgunluğa eriştikleri için yetişkinlik çağına geldikleri kabul edilmektedir (67). Ayrıca adolesan dönemin doğum sonrası 21-60. günler arasında kapsadığı da öne sürülmektedir (141). Literatürde, diyet içerisinde kullanılan besin sayısının ise genellikle 2-40 arasında değiştiği ve besin alımının sıçanlar arasında ve günden güne oldukça farklılık gösterdiği bildirilmiştir (137).

HF ve CAF tüketimi, vücut ağırlığı ve adipozitede artış ve hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ile insülin ve leptin direnci gibi metabolik değişikliklerle sonuçlanabilmektedir. İki diyet de gen ekspresyonunu benzer şekilde değiştirebilmesine rağmen CAF tüketen sıçanların ticari HF tüketenlere kıyasla daha fazla ağırlık kazandıkları, daha çok adipozite ve serum insülin, leptin, TG seviyelerinde daha fazla değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (64). Serum parametrelerindeki değişikliğin yanı sıra DİO; hipotalamus, adipoz doku, karaciğer ve kas gibi anahtar homeostatik dokulardaki gen ekspresyonundaki değişikliklerle de ilişkilidir (64).

HF ve CAF ile obezite oluşturulan hayvan modelleri üzerine çalışmalar çok sayıda olsa da, literatürde bu iki diyetin obezite ve obezite ile ilişkili biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini doğrudan karşılaştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Her iki diyet de obezite gelişimi ve ilgili biyokimyasal bozukluklar ile ilişkili olmasına rağmen; etkileri farklılık göstermektedir (23, 24, 101, 142). Sampey ve diğerlerinin çalışmasında çeşitli atıştırma tarzı besinlerden oluşan CAF'ın HF'ye kıyasla insanlarda görülen obezite ve ilişkili bozuklukları daha iyi yansıtan bir model olduğu gösterilmiştir (23). CAF modelinin batı toplumlarındaki lezzeti yüksek, enerjiden yoğun çeşitli besinleri daha doğru olarak yansıttığı, atıştırma alışkanlığı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (24). Ayrıca hiperfajiyi de HF'ye kıyasla daha yüksek ölçüde

uyardığı belirtilmiştir (25, 27, 101). CAF'ın HF'ye kıyasla obezite ve obezite ile ilişkili olan parametreler üzerindeki zararlı etkilerinin daha fazla olduğu öne sürölmüştür (24-27). Bunun yanı sıra oluşturduğu metabolik değişikliklerin HF'den daha belirgin olduğu deney hayvanı çalışmalarında gösterilmiştir (25, 27).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 28.03.2017 tarihli toplantısında 2016/51-6 karar numarası ile onaylanmıştır (Bkz. EK-2). Araştırmanın bütçesi Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden alınan THD-2017-13356 proje numaralı Hızlı Destek Projesi ile karşılanmıştır (Bkz. EK-1).

#### 3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma 20.04.2017-20.04.2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Kullanılması planlanan denek sayısını belirlemek için güç analizi yapılmış ve grup başına 6 hayvan olmak üzere toplam 18 hayvan çalışmaya dâhil edilmiştir. Sıçanların bakımı, diyet müdahalesi, anestezi altında kan alma, doku ve organ diseksiyonu ile ötenazi işlemleri Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında yürütülmüştür. Alınan kan, izole edilen doku ve organlar ile sıçan karkaslarının saklanması ve ileri laboratuvar analizleri ise Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

#### 3.2. Hayvanların Temini ve Bakımı

Çalışmada kullanılan sütten yeni kesilmiş 21 günlük (3 haftalık) 18 adet Wistar türü erkek sıçan Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilmiştir. Çalışmada sıçanların yem tüketimleri bireysel olarak kaydedilip besin tüketiminde yarış olmaması için sıçanlar kafeslerde bireysel olarak barındırılmıştır. Hayvanların deney ortamına alışabilmeleri için çalışmadan önce 1 hafta boyunca *ad libitum* olarak standart yem ve su sağlanmış ve aynı bakım şartları (Sıcaklık  $20 \pm 2$  °C, 12 saat dönüşümlü aydınlık/karanlık ortam) oluşturulmuştur.

Teslim alınan sıçanlar alışma periyodundan önce 0,1 grama duyarlı hassas terazi (Venezia Electronic Compact Scale SF-400A, Çin) ile tartılmış ve kafeslerine yerleştirilmiştir. Alışma dönemi bitiminde rastgele olarak 3 gruba ayrılıp deneye başlangıç ağırlıkları ölçülmüştür. Diyet müdahalesi süresince hayvanlara *ad libitum* olarak su ve besin sağlanarak çalışma süresince her gün tartılmış ve besin tüketim miktarları izlenip kaydedilmiştir.

### 3.3. Uygulanan Diyet Müdahalesi

Yapılan araştırmada C grubu (n=6), CAF grubu (n=6) ve HF grubu (n=6) olmak üzere toplam 3 grup sıçan bulunmaktadır. *Ad libitum* olarak 3 farklı diyet verilen sıçanlar 12 hafta süresince her gün takip edilmiştir. Kontrol diyeti standart laboratuvar sıçan yeminden (*chow*) oluşmaktadır (ARDEN Araştırma & Deney, Ankara). Kullanılan standart yemin metabolize edilebilir enerjisi 2,6 kkal/g'dır. HF; standart yem %18 oranında tereyağı içerecek şekilde hazırlanmıştır (ARDEN Araştırma & Deney, Ankara). HF'nin metabolize edilebilir enerjisi 4,06 kkal/g; yağdan gelen enerji yüzdesi %40'tır. CAF, hayvanların beslenme gereksinimlerinin karşılanması için standart yeme ek olarak insanların tükettiği, lezzeti ve enerjisi yüksek olan 10 farklı besin içermektedir (25). CAF besinleri kafeslere standart yeme ek olarak her gün 5 farklı türde konulmuştur. Çeşitliliği sağlamak adına her gün 3 besin öncekilerle değiştirilmiştir. Hayvanların besin tüketimlerinin doğru takip edilebilmesi için kafeslerin içerisindeki talaşlar günlük değiştirilmiş ve kafeslerin temizliği düzenli olarak yapılmıştır. CAF'ın metabolize edilebilir enerjisi ortalama 4,71 kkal/g olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3.1.'de sıçanlara verilen C ve HF'nin enerji ve makro besin ögesi içerikleri yer almaktadır. Tablo 3.2.'de CAF besinlerinin enerji ve makro besin ögesi içerikleri yer almaktadır. CAF grubu sıçanların haftalık besin tüketimi, enerji, makro besin ögesi ve sodyum alımları her bir besinin haftalık ortalaması alınıp daha sonra toplanarak hesaplanmıştır.

**Tablo 3.1.** Kontrol diyeti ve yüksek yağlı diyetin enerji ve makro besin ögesi içerikleri.

| Enerji ve Makro Besin Ögesi* | Kontrol Diyeti (C) |        | Yüksek Yağlı Diyet (HF) |        |
|------------------------------|--------------------|--------|-------------------------|--------|
|                              | g %                | kkal % | g %                     | kkal % |
| Karbonhidrat                 | 54,1               | 59,6   | 39,9                    | 39,3   |
| Protein                      | 20,0               | 30,8   | 20,0                    | 19,7   |
| Yağ                          | 2,7                | 9,3    | 18,0                    | 40,0   |
| Toplam Enerji (kkal/g)       | 2,6                |        | 4,06                    |        |

\*Diyetlerin enerji ve makro besin ögesi içerikleri üreticilerden ve paketlerin üzerindeki besin etiketlerinden sağlanmıştır. Diyet *ad libitum* olarak uygulanmıştır.  
g=gram, kkal=kilokalori.

**Tablo 3.2.** Kafeterya diyeti besinlerinin enerji ve makro besin ögesi içerikleri.

| Besin (marka)*                          | Enerji<br>(kkal/g) | Karbonhidrat |        | Protein |        | Yağ  |        |
|-----------------------------------------|--------------------|--------------|--------|---------|--------|------|--------|
|                                         |                    | g %          | kkal % | g %     | kkal % | g %  | kkal % |
| Tuzlu Yer Fıstığı<br>(Tadım)            | 5,76               | 17,3         | 12,0   | 22,2    | 15,4   | 43,7 | 68,3   |
| Kaşar Peyniri (Sek)                     | 3,31               | 1,7          | 2,1    | 25,0    | 30,2   | 25,0 | 68,0   |
| Patates Cipsi<br>(Ruffless Original)    | 5,49               | 51,5         | 37,5   | 5,9     | 4,3    | 34,6 | 56,7   |
| Bisküvi (Eti Tutku)                     | 5,1                | 60,2         | 47,2   | 4,6     | 3,6    | 27,3 | 48,2   |
| Bisküvi (Eti Cin)                       | 4,4                | 74,3         | 67,5   | 4,7     | 4,3    | 13,8 | 28,2   |
| Peynirli Mısır Cipsi<br>(Doritos Nacho) | 5,03               | 57,4         | 45,6   | 7,2     | 5,7    | 26,3 | 47,1   |
| Çikolatalı Bisküvi<br>(Eti Burçak)      | 4,89               | 59,8         | 48,9   | 7,0     | 5,7    | 23,8 | 43,8   |
| Çubuk Kraker<br>(Eti Crax Peynirli)     | 4,7                | 63,5         | 54,0   | 9,0     | 7,7    | 18,2 | 34,9   |
| Çikolata<br>(Eti Maksimus)              | 4,98               | 56,7         | 45,5   | 8,3     | 6,7    | 25,8 | 46,6   |
| Sütlü Çikolata (Eti)                    | 5,53               | 50,7         | 36,7   | 8,3     | 6,0    | 34,5 | 56,1   |
| Standart Yem                            | 2,6                | 54,1         | 59,6   | 20,0    | 30,8   | 2,7  | 9,3    |
| Ortalama                                | 4,71               | 49,7         | 41,5   | 11,1    | 10,9   | 25,1 | 46,1   |

\*Besinlerin enerji ve besin ögesi içerikleri üreticilerden ve paketlerin üzerindeki besin etiketlerinden elde edilmiştir. Standart sıçan yemine ek olarak her gün 10 adet farklı besinden 5'i kafese konulmuştur. Çeşitliliği sağlamak adına her gün 3 besin öncekilerle değiştirilmiştir. Diyet *ad libitum* olarak uygulanmıştır.  
g=gram, kkal=kilokalori.

### 3.4. Anestezi, Kan Alma, Doku Toplama ve Ötenazi

On iki haftalık diyet müdahalesi bittiğinde Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında sıçanlar 18 saatlik açlık sonrası ötenazi günü tartılmış ve daha sonra karbondioksit anestezisi altında ötenazi edilmiştir. Hayvanlarda obezite, Lee obezite indeksi ile belirlenebilmektedir (13). Lee indeksi 1929 yılında geliştirilmiştir (143). İnsanlardaki BKİ sınıflamasına benzerdir (13). Sıçanlarda vücut ağırlığının (g) küp kökünün nazo-anal uzunluğa (cm) bölünüp 1000 ile çarpılması ile elde edilmektedir. Üç yüz ondan büyük değerlerin obezite belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (13, 18). Sıçanlarda obezite belirleyicisi olarak kullanılan Lee indeksini hesaplamak için Formül 3.1. kullanılmıştır (79, 144).

$$\text{Lee İndeksi (g/cm}^3\text{)} = \frac{\sqrt[3]{\text{Vücut Ağırlığı (g)}}}{\text{Nazo-Anal Uzunluk (cm)}} \times 1000 \quad (3.1.)$$

Ancak vücut yağının ölçümünün hayvanlarda obezitenin tanımlanmasında daha duyarlı bir ölçüt olabileceği öne sürülmüştür (18). Lee indeksini hesaplamak için sıçanların nazo-anal uzunlukları ölçülmüştür. Daha sonra sıçanlar sabitlenerek doğrudan kalpten enjeksiyon yöntemiyle kan alınmış ve alınan kan antikoagülan olarak lityum-heparin barındıran 10 mililitrelik (ml) lityum heparin tüplere aktarılmıştır. Ardından 1,5 ml'lik eppendorf mikrosantrifüj tüplerine aktararak mikrosantrifüj cihazında (Nüve NF-048, Nüve Sanayi Malz. İma ve Ticaret A.Ş. Ankara) 10000 rpm'de 15 dakika (dk) santrifüj edilmiş ve plazma kısmı ayrılmıştır. Plazmalar dikkatlice pipetlenerek 1,5 ml'lik temiz mikrosantrifüj tüplerine alınmış ve -80 °C'deki dondurucuda analiz gününe kadar bekletilmiştir. Ötenazi sonrasında sıçanlara cerrahi işlem uygulanmış ve karaciğer, beyin, böbrekler, epididimal ve perirenal beyaz yağ dokuları ile skapulalar arası bölgeden subkutan kahverengi yağ dokuları izole edilmiştir. İzole edilen doku ve organlar tartıldıktan sonra (Shimadzu Analytical Balance AUX 220, Japonya) sıvı nitrojen içerisinde saklanacağı laboratuvara getirilmiştir. Alınan doku ve organlar analiz gününe kadar -80°C'deki dondurucuda saklanmıştır. Doku izolasyonu tamamlandıktan sonra karkaslar analiz gününe kadar -20 °C'deki dondurucuda kapalı, steril paketler içerisinde bekletilmiştir.

### **3.5. Doku ve Kan Analizleri**

Sıçanlardan alınan kanlardan elde edilen plazmalarda; glikoz, insülin, leptin, total kolesterol ile trigliserit analizi ve karaciğerde de trigliserit analizi yapılmıştır. Ayrıca saklanan karkaslarda Soxhlet yöntemiyle toplam vücut yağı miktarı analizi ve Kjeldahl yöntemiyle de toplam vücut azot ve proteini analizi yapılmıştır (145). Karkaslar; analizler için alınan kan, çıkarılan doku (skapulalar arasındaki KYD ve BYD) ve organlar (karaciğer, böbrekler ve beyin) hariç hayvanın tüm vücudunun kalan kısımlarından oluşmaktadır.

#### **3.5.1. Doku Analizleri**

##### **Karkaslarda Yapılan Analizler**

-80 °C'deki dondurucudan çıkarılan sıçan karkasları tartıldıktan sonra (Sartorius BP 310 P hassas terazi, Almanya) yapışma, taşma ve zarar görmeden

kaynaklanan doku kayıplarını önlemek için alüminyum pişirme kaplarına konularak sıcaklığı 80 °C’de sabitlenmiş bir etüv (SR-130, Modern Laboratory Equipment Co. Inc. New York, ABD) içerisine konulmuş ve ağırlıkları sabitlenene kadar kurumaları için etüvde bekletilmiştir. Karkaslardaki ağırlık sabitlendiğinde yapılarındaki tüm suyun buharlaştığına karar verilerek etüv kapatılmıştır. Karkaslar etüve yerleştirilmeden önce ve tamamen kuruduktan sonra tartılmış; aradaki farkın vücut ağırlığına oranı vücut su oranı olarak düşünülmüştür (146). Etüvden çıkarılan karkaslar önceden etil alkol ve saf su ile temizlenen porselen havanda homojenize edilmiştir. Homojenize edilen karkaslar total yağ ve protein miktarı analizi yapılabilecek kadar 50 ml’lik falcon tüpler içerisinde -20 °C’deki dondurucuda saklanmıştır.

Karkaslarda toplam vücut yağı miktarı tayini Soxhlet yöntemiyle gerçekleştirilmiştir (146). Homojenize edilmiş karkaslardan eşit miktarda örnek alınarak darası alınmış kartuşa yerleştirilmiş, sodyum sülfat (Merck KGaA, Almanya) eklenmiş ve cam pamukla sıkıştırılmıştır. Kartuş ekstraktöre koyulduktan sonra ekstraktör daha önceden sabit ağırlığa getirilmiş balona bağlanmıştır. Petrol eteri (Merck KGaA, Almanya) ekstraktörün açık ucundan döküldükten sonra soğutucuya bağlanarak eterin sistem içinde dolaşması sağlanmıştır. Bu döngü örnekteki tüm yağın balona geçmesini sağlamıştır. Sürenin sonunda ekstraktörden alınan balon evaporatöre yerleştirilerek içindeki eterin tamamı uçurulmuştur (Büchi RE111 Rotavapor, İsviçre). Balon içinde sadece örnekten ekstrakte edilen yağ kaldığında balon etüve (BINDER ED-53, Almanya) konularak yeniden sabit ağırlığa gelmesi sağlanmıştır. Balon sabit ağırlığa geldiğinde tartılarak karkaslardaki yağ miktarı Formül 3.2. yardımıyla yüzde olarak hesaplanmıştır.

$$\text{Total Yağ Miktarı (\%)} = \frac{(\text{Balon+Yağ (g)} - (\text{Balon (g)}))}{\text{Örnek Miktarı (g)}} \quad (3.2.)$$

Karkaslarda toplam vücut protein ve azot miktarı tayini Kjeldahl yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Yöntemin temel amacı örnekteki serbest azotun amonyum iyonuna çevrilmesidir (147). Homojenize edilmiş karkaslardan eşit miktarda örnek süzgeç kâğıtları içerisinde 500 ml’lik kuru ve temiz kjeldahl balonlarına konulmuştur. Üzerine yakmak için katalizör olarak civa ve selenyum içermeyen kjeldahl tablet (Merck KGaA, Almanya), 2 cam boncuk ve derişik sülfürik asit (Merck KGaA,

Almanya), kjeldahl balonu hafifçe eğik tutulup döndürülerek eklenmiştir. Böylelikle balonun iç yüzeyine yapışan örnek ve katalizör parçacıkları dip kısımda toplanmıştır. Başka bir Kjeldahl balonuna da örnek hariç aynı malzemeler eklenerek kör deneme hazırlanmış ve yakma setine yerleştirilmiştir. Hazırlanan kjeldahl balonları yakma setine yerleştirilmiş, havalandırma ve yakma sistemi çalıştırılmıştır. Kör deneme ile örneklerin olduğu balonların içerisindeki solüsyonların rengi açık yeşil olduğunda yakma işlemine en az 20 dakika kadar devam edilmiş, daha sonra yakma işlemine son verilmiş ve sistem yerinde oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakılmıştır.

Daha sonra distilasyon aşamasına geçilmiştir. Balonlar ocaktan alınıp döndürülerek üzerlerine 150-200 ml saf su azar azar ilave edilerek çalkalanmıştır. 250 ml'lik erlenlere önceden hazırlanmış borik asit (Merck KGaA, Almanya) çözeltisi konulup cihazın distilasyon kısmına geri soğutucunun uç kısmı içinde olacak şekilde yerleştirilmiştir. Daha sonra balonların içerisine sodyum tiyosülfat (Merck KGaA, Almanya) ve damıtma sırasında patlamaları önlemek için 1-2 tane çinko parçası konulup balonlar distilasyon kısmına yerleştirilmiştir. Balonlar 60 derece eğilerek önceden hazırlanmış doymuş sodyum hidroksit (Merck KGaA, Almanya) çok yavaş bir şekilde eklenmiş, balonlar sıkıca ve dikkatlice kapatılıp çalkalanmıştır. Daha sonra ocaklar yakılmış ve erlendeki sıvı 150 ml olana kadar devamlı gözlenerek distilasyona devam edilmiştir. Yeterli miktarda toplanınca ocak kapatılıp erlenler sistemden çıkarılmıştır. Soğutucunun ucu saf su ile yıkanmıştır. Daha sonra titrasyon aşamasına geçilmiş ve damıtma aşamasında içinde amonyağın tutulduğu borik asit çözeltisi bulunan erlen büretteki sülfürik asit çözeltisi ile menekşe-mor renk oluşuncaya kadar titre edilmiştir. Aynı titrasyon işlemi kör deneme için de yapılmış ve her iki titrasyonda harcanan asit miktarları kaydedilmiştir. Total azot miktarını bulmak için Formül 3.3. ve total protein miktarını bulmak için Formül 3.4. kullanılmıştır.

$$\% \text{ Azot (N)} = \frac{(\text{Örnek}-\text{Kör}) \text{ ml } \text{H}_2\text{SO}_4 \times \text{NH}_2\text{SO}_4 (0,121) \times 0,014}{\text{Örnek miktarı (g)}} \times 100 \quad (3.3.)$$

$$\% \text{ Protein} = \% \text{ N} \times 6,25 \quad (3.4.)$$

### Karaciğer Trigliserit Analizi

Analiz öncesinde karaciğer örnekleri çözündürülmüş ve hassas terazide (Precisa LS 220A SCS Analitik Terazi, İsviçre) tartıldıktan sonra hidrojen gücü (pH) 7,4 olan (Isolab Laborgeräte GmbH Table Top pH meter, Almanya) *phosphate buffered saline* tamponu ile mikrohomojenizatörde (T25 Basic Ika Labortechnik, Almanya) buz içerisinde 8000 rpm’de 1 dk homojenize edilmiştir. Daha sonra 2500 rpm’de 20 dk santrifüj edilmiş (Nüve NF-800R, Nüve Sanayi Malz. İma ve Ticaret A.Ş. Ankara) ve süpernatant alınmıştır. TG analizi elde edilen süpernatantlarla hazır kit (Shanghai Sunred Biological Technology Co. Ltd, Çin) yardımı ile *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yöntemiyle dublike olarak yapılmıştır (148). Analiz sonucunda elde edilen TG konsantrasyonlarına paralel olarak oluşan absorbanslar 450 nanometre (nm) dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile (BioTek Instruments, Inc. Synergy HTX Multi-Mode Microplate Reader, ABD) okunmuştur. Kit içeriğinde bulunan ve TG konsantrasyonları bilinen standart solüsyonların optik yoğunluk değerleri ve konsantrasyonları kullanılarak oluşturulan “trigliserit standart eğrisi” ve örneklerin elde edilen optik yoğunlukları yardımıyla her karaciğer örneğinin içerdiği TG miktarı miligram/desilitre (mg/dl) olarak hesaplanmış ve sonuçlar miligram/gram karaciğer dokusu miktarı (mg/g) olarak verilmiştir.

### 3.5.2. Kan Analizleri

Sıçanlardan izole edilen plazmalarda hazır kitler yardımı ile glikoz, insülin, leptin, total kolesterol ve trigliserit miktarı tayini yapılmıştır. İnsülin direnci belirteci olarak HOMA-IR indeksleri Formül 3.5. kullanılarak hesaplanmıştır (149).

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{Açlık Glikoz Düzeyi (mmol/l)} \times \text{Açlık İnsülin Düzeyi (}\mu\text{U/ml)}}{22,5} \quad (3.5.)$$

Plazma glikoz analizi hazır kit yardımı ile kit içeriğindeki talimatlara uygun olarak kolorimetrik yöntemle dublike olarak gerçekleştirilmiştir (Cayman Chemical Company, ABD). Plazma glikoz konsantrasyonunun belirlenmesinde kit içeriğinde belirtilen glikoz oksidaz reaksiyonu kullanılmıştır. Analiz sonucunda elde edilen glikoz konsantrasyonlarına paralel olarak oluşan absorbanslar kitte belirtilen uygun dalga boylarında mikro plaka okuyucu ile (BioTek Instruments, Inc. Synergy HTX

Multi-Mode Microplate Reader, ABD) okunmuştur. Kit içeriğinde bulunan ve glikoz konsantrasyonları bilinen standart solüsyonların absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan “glikoz standart eğrisi” ve örneklerin absorbans değerleri kullanılarak glikoz konsantrasyonları hesaplanmış ve sonuçlar mg/dl olarak verilmiştir.

Plazma insülin analizi hazır kit yardımı ile kit içeriğindeki talimatlara uygun olarak *Sandwich-ELISA* yöntemiyle dublike olarak gerçekleştirilmiştir (Elabscience Biotechnology Inc. Çin). Analiz sonucunda elde edilen insülin konsantrasyonlarına paralel olarak oluşan absorbanslar 450 nm dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile (BioTek Instruments, Inc. Synergy HTX Multi-Mode Microplate Reader, ABD) okunmuştur. Bulunan optik yoğunluk değerleri insülin konsantrasyonları ile orantılıdır. Kit içeriğinde bulunan ve insülin konsantrasyonları bilinen standart solüsyonların optik yoğunluk değerleri ve konsantrasyonları kullanılarak oluşturulan “insülin standart eğrisi” ve örneklerin elde edilen optik yoğunlukları yardımıyla her örneğin içerdiği insülin miktarı hesaplanmış ve nanogram/mililitre (ng/ml) olarak çıkan sonuçlar mikro ünite/mililitreye ( $\mu$ U/ml) çevrilerek verilmiştir.

Plazma leptin analizi hazır kit yardımı ile kit içeriğindeki talimatlara uygun olarak *Sandwich-ELISA* yöntemiyle dublike olarak gerçekleştirilmiştir (BioVendor - Laboratory Medicine Inc. Çek Cumhuriyeti). Analiz sonucunda elde edilen leptin konsantrasyonlarına paralel olarak oluşan sarı renk yoğunluğuna bağlı absorbanslar 450 nm dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile (BioTek Instruments, Inc. Synergy HTX Multi-Mode Microplate Reader, ABD) okunmuştur. Kit içeriğinde bulunan ve leptin konsantrasyonları bilinen standart solüsyonların konsantrasyonları ve absorbansları kullanılarak oluşturulan “leptin standart eğrisi” yardımıyla her örneğin içerdiği leptin miktarı pikogram/mililitre (pg/ml) olarak hesaplanmış ve sonuçlar ng/ml olarak verilmiştir.

Plazma total kolesterol analizi hazır kit yardımı ile kit içeriğindeki talimatlara uygun olarak çift antikor *Sandwich-ELISA* yöntemiyle dublike olarak gerçekleştirilmiştir (Shanghai Sunred Biological Technology Co. Ltd, Çin). Analiz sonucunda örneklerin total kolesterol konsantrasyonlarına paralel olarak oluşan sarı renk yoğunluğuna bağlı absorbanslar 450 nm dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile (BioTek Instruments, Inc. Synergy HTX Multi-Mode Microplate Reader, ABD)

okunmuştur. Kit içeriğinde bulunan ve kolesterol konsantrasyonları bilinen standart solüsyonların optik yoğunluk değerleri ve konsantrasyonları kullanılarak oluşturulan “total kolesterol standart eğrisi” ve örneklerin elde edilen optik yoğunlukları yardımıyla her örneğin içerdiği total kolesterol miktarı hesaplanmış ve mmol/l olarak çıkan sonuçlar mg/dl’ye çevrilerek verilmiştir (150).

Plazma trigliserit analizi hazır kit yardımı ile kit içeriğindeki talimatlara uygun olarak çift antikör *Sandwich-ELISA* yöntemiyle dublike olarak gerçekleştirilmiştir (Shanghai Sunred Biological Technology Co. Ltd, Çin). Analiz sonucunda örneklerin TG konsantrasyonlarına paralel olarak oluşan sarı renk yoğunluğuna bağlı absorbanslar 450 nm dalga boyunda mikro plaka okuyucu ile (BioTek Instruments, Inc. Synergy HTX Multi-Mode Microplate Reader, ABD) okunmuştur. Kit içeriğinde bulunan ve TG konsantrasyonları bilinen standart solüsyonların optik yoğunluk değerleri ve konsantrasyonları kullanılarak oluşturulan “trigliserit standart eğrisi” ve örneklerin elde edilen optik yoğunlukları yardımıyla her örneğin içerdiği TG miktarı hesaplanmış ve mmol/l olarak çıkan sonuçlar mg/dl’ye çevrilerek verilmiştir (150).

### 3.6. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 23,0 istatistik paket program ile değerlendirilmiş ve ortalama ( $\bar{X}$ )±standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farklar diyet ve zaman faktörleri ile *Repeated Measures Analysis of Variance* (ANOVA), ANOVA ve ilgili *post-hoc* testleri ile (Tukey HSD, Tamhane, Bonferroni ve LSD) değerlendirilmiştir. Besin tüketimi, enerji, makro besin ögesi ve sodyum alımları verileri ile müdahale süresince ortalama vücut ağırlığı ve ortalama vücut ağırlık artışı verilerine, tekrarlayan ölçümler olduğu için *Repeated Measures Analysis of Variance* analizi sonrasında ikili karşılaştırmalar için verilerin sferisite değerlerinin durumuna uygun Bonferroni testi uygulanmıştır. Ortalama vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonu, doku ve organ ağırlıkları ile müdahale sonu plazma ve karaciğer parametreleri verilerine ise ANOVA testi dâhilinde yapılan Levene testi sonucunda verilerin varyanslarının homojenlik durumlarına uygun olarak ikili karşılaştırmalar için Tukey HSD, Tamhane veya LSD testleri uygulanmıştır. Parametreler arasındaki ilişkinin saptanmasında Pearson

korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi P değeri  $P<0,05$  olarak belirlenmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Besin Tüketimi, Enerji, Makro Besin Ögesi ve Sodyum Alımları

On iki haftalık diyet müdahalesi süresince sıçanların ortalama besin tüketim miktarlarına bakıldığında CAF grubunun, C ve HF gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek besin tüketimi miktarına sahip olduğu gözlenmiştir. HF grubunun besin tüketim miktarı C grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.1.) ( $p<0,001$ ). Ortalama enerji alımı CAF grubunda C grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir ( $p<0,001$ ). HF grubunda ise C grubuna kıyasla enerji alımında gözlenen yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca CAF grubunda HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla enerji alımı olduğu görülmektedir ( $p<0,001$ ) (Bkz. Tablo 4.1.). Ortalama karbonhidrat alımı CAF grubunda, C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuşken HF grubunun karbonhidrat alımı C grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). CAF, sıçanların karbonhidrat alımlarını HF grubuna kıyasla anlamlı derecede artırmıştır ( $p<0,001$ ). Ortalama protein alımı CAF grubunda, C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuşken HF grubunun protein alımı C grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Ortalama protein alımı CAF grubunda HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olmuştur ( $p<0,001$ ). Ortalama yağ alımı CAF grubunda ve HF grubunda, C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksektir ( $p<0,001$ ). Ayrıca CAF grubunda HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla yağ alımı olduğu görülmektedir ( $p<0,001$ ). 12 haftalık diyet müdahalesi süresince ortalama sodyum alımı CAF grubunda, C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). HF grubunun sodyum alımı C grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildir. Ortalama sodyum alımı CAF grubunda HF grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır (Bkz. Tablo 4.1.) ( $p<0,001$ ).

Karbonhidrattan alınan ortalama enerji yüzdesi CAF ve HF grubunda C grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.1.) ( $p<0,001$ ). CAF ve HF grupları arasında ise anlamlı derecede bir farklılık bulunmamaktadır. Karbonhidrattan alınan enerji yüzdesi gruplar arasında zamanla anlamlı derecede farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ). Yağdan alınan ortalama enerji yüzdesi CAF ve HF grubunda C grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). CAF,

sıçanların yağdan alınan enerji yüzdelerini HF'ye kıyasla anlamlı derecede artırmıştır ( $p<0,001$ ). Yağdan alınan enerji yüzdesi gruplar arasında zamanla anlamlı derecede farklılık göstermiştir ( $p=0,025$ ). Proteinden alınan ortalama enerji yüzdesi CAF ve HF grubunda C grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). CAF, sıçanların proteinden alınan enerji yüzdelerini HF'ye kıyasla anlamlı derecede azaltmıştır ( $p<0,001$ ). Proteinden alınan enerji yüzdesi gruplar arasında zamanla anlamlı derecede farklılık göstermiştir (Bkz. Tablo 4.1.) ( $p<0,001$ ).

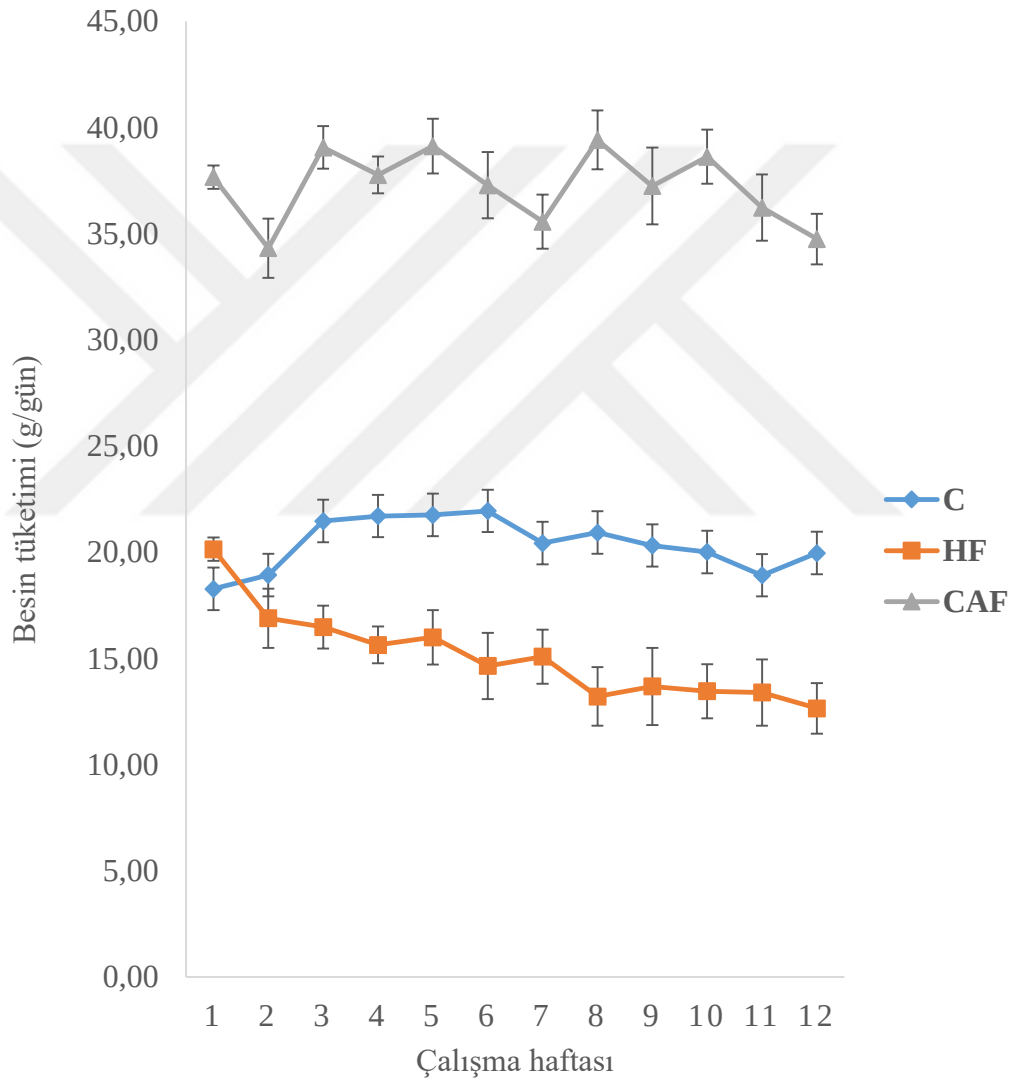
Zaman içerisinde diyetlerin deney grupları üzerinde oluşturdukları anlamlı derecedeki farklılıklar; besin tüketimi ( $p=0,015$ ) (DxZ), enerji alımı ( $p=0,034$ ) (DxZ), karbonhidrat alımı ( $p=0,024$ ) (DxZ), protein alımı ( $p<0,001$ ) (DxZ), yağ alımı ( $p=0,047$ ) (DxZ), yağdan alınan enerji yüzdesi ( $p=0,007$ ) (DxZ) ve proteinden alınan enerji yüzdesi ( $p<0,001$ ) (DxZ) parametreleri üzerinde gözlenmiştir. Sodyum alımı ve karbonhidrattan alınan enerji yüzdesi parametreleri üzerinde ise zaman içerisinde diyetler anlamlı derecede bir farklılık oluşturmamıştır ( $p>0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.1.).

**Tablo 4.1.** Gruplara göre günlük ortalama besin tüketimi, enerji, makro besin ögesi ve sodyum alımı.

| Ölçümler                    | C (n=6)                 | HF (n=6)                | CAF (n=6)                | Repeated Measures ANOVA |           |           |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------|-----------|
|                             |                         |                         |                          | Faktör                  |           | Etkileşim |
|                             |                         |                         |                          | D                       | Z         | DxZ       |
| Besin tüketimi (g/gün)      | 20,39±0,88 <sup>a</sup> | 15,11±0,88 <sup>b</sup> | 37,26±0,88 <sup>c</sup>  | $p<0,001$               | $p=0,018$ | $p=0,015$ |
| Enerji alımı (kkal/gün)     | 53,01±3,44 <sup>a</sup> | 61,26±3,44 <sup>a</sup> | 163,83±3,44 <sup>b</sup> | $p<0,001$               | $p>0,05$  | $p=0,034$ |
| Karbonhidrat alımı (g/gün)  | 11,03±0,38 <sup>a</sup> | 6,02±0,38 <sup>b</sup>  | 16,16±0,38 <sup>c</sup>  | $p<0,001$               | $p>0,05$  | $p=0,024$ |
| Protein alımı (g/gün)       | 4,08±0,16 <sup>a</sup>  | 3,02±0,16 <sup>b</sup>  | 5,34±0,16 <sup>c</sup>   | $p<0,001$               | $p<0,001$ | $p<0,001$ |
| Yağ alımı (g/gün)           | 0,55±0,22 <sup>a</sup>  | 2,72±0,22 <sup>b</sup>  | 8,83±0,22 <sup>c</sup>   | $p<0,001$               | $p>0,05$  | $p=0,047$ |
| Sodyum alımı (mg/gün)       | 28,54±5,13 <sup>a</sup> | 15,11±5,13 <sup>a</sup> | 178,07±5,13 <sup>b</sup> | $p<0,001$               | $p>0,05$  | $p>0,05$  |
| Karbonhidrat alımı(enerji%) | 67,63±0,56 <sup>a</sup> | 39,30±0,56 <sup>b</sup> | 38,59±0,56 <sup>b</sup>  | $p<0,001$               | $p>0,05$  | $p>0,05$  |
| Yağ alımı (enerji%)         | 7,59±0,51 <sup>a</sup>  | 40,0±0,51 <sup>b</sup>  | 47,10±0,51 <sup>c</sup>  | $p<0,001$               | $p=0,025$ | $p=0,007$ |
| Protein alımı (enerji%)     | 25,0±0,07 <sup>a</sup>  | 19,70±0,07 <sup>b</sup> | 12,74±0,07 <sup>c</sup>  | $p<0,001$               | $p<0,001$ | $p<0,001$ |

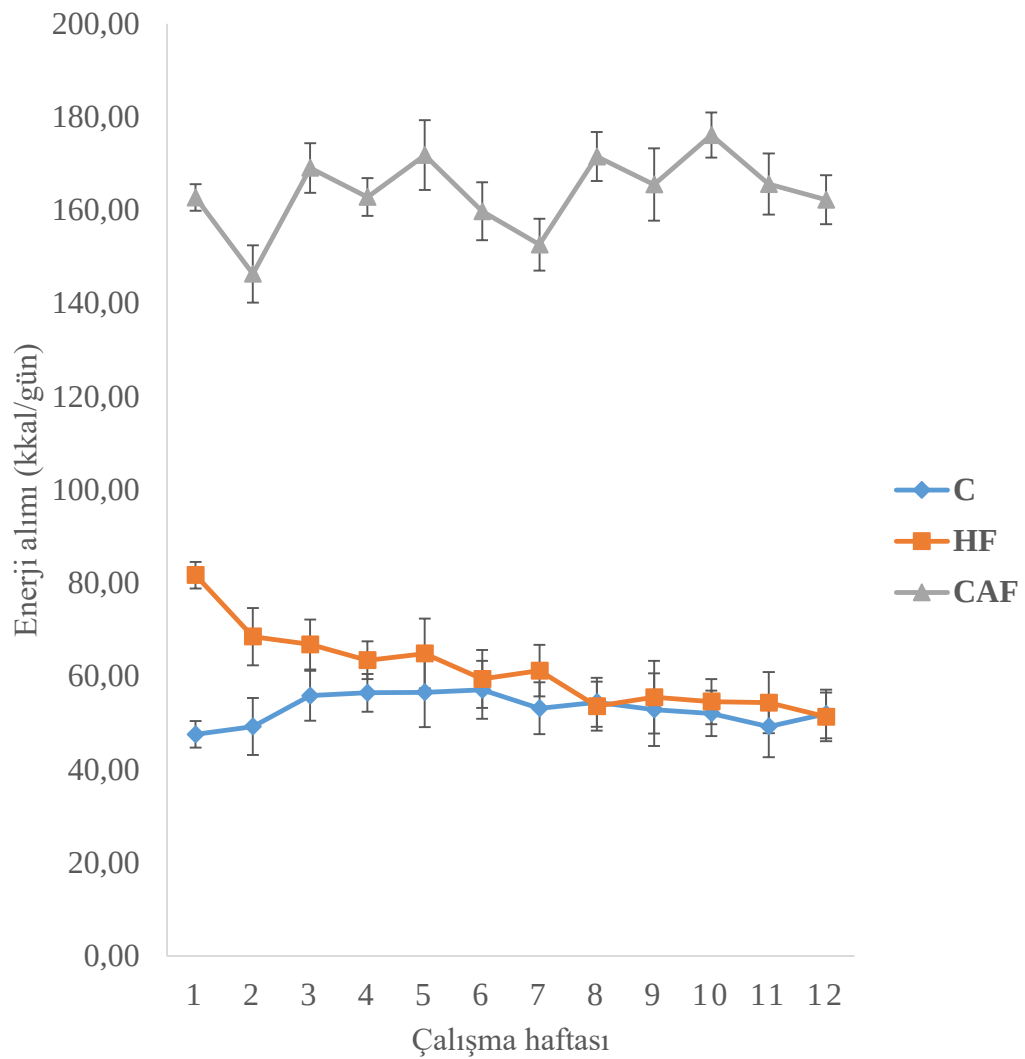
Repeated Measures ANOVA sonucunda değerler ortalama ( $\bar{X}$ )±standart hata (SEM) olarak verilmiştir (C: Kontrol diyeti, HF: Yüksek yağlı diyet, CAF: Kafeterya diyeti, D: Diyet, Z: Zaman, DxZ: Diyet x Zaman Etkileşimi). İkili karşılaştırmalar *post-hoc* Bonferroni testiyle yapılmıştır. Farklı üs değerine (a,b,c) sahip parametreler birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ( $p<0,05$ ).  
g=gram, kkal=kilokalori, mg=miligram.

Şekil 4.1.'de sıçanların haftalara göre ortalama besin tüketim miktarları gösterilmiştir. CAF grubunun besin tüketim miktarının (CAF:  $37,26 \pm 0,88$  g/gün), C (C:  $20,39 \pm 0,88$  g/gün) ve HF gruplarına (HF:  $15,11 \pm 0,88$  g/gün) kıyasla yüksekliği açıkça görülmektedir. HF grubunun besin tüketimi 12 hafta süresince giderek azalmaktadır. CAF grubunun besin tüketiminde son 2 haftada azalma gözlenirken C grubunda son haftada kısmen artış gözlenmiştir. Besin tüketiminde zamanla gözlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,018$ ) (Bkz. Tablo 4.1.).



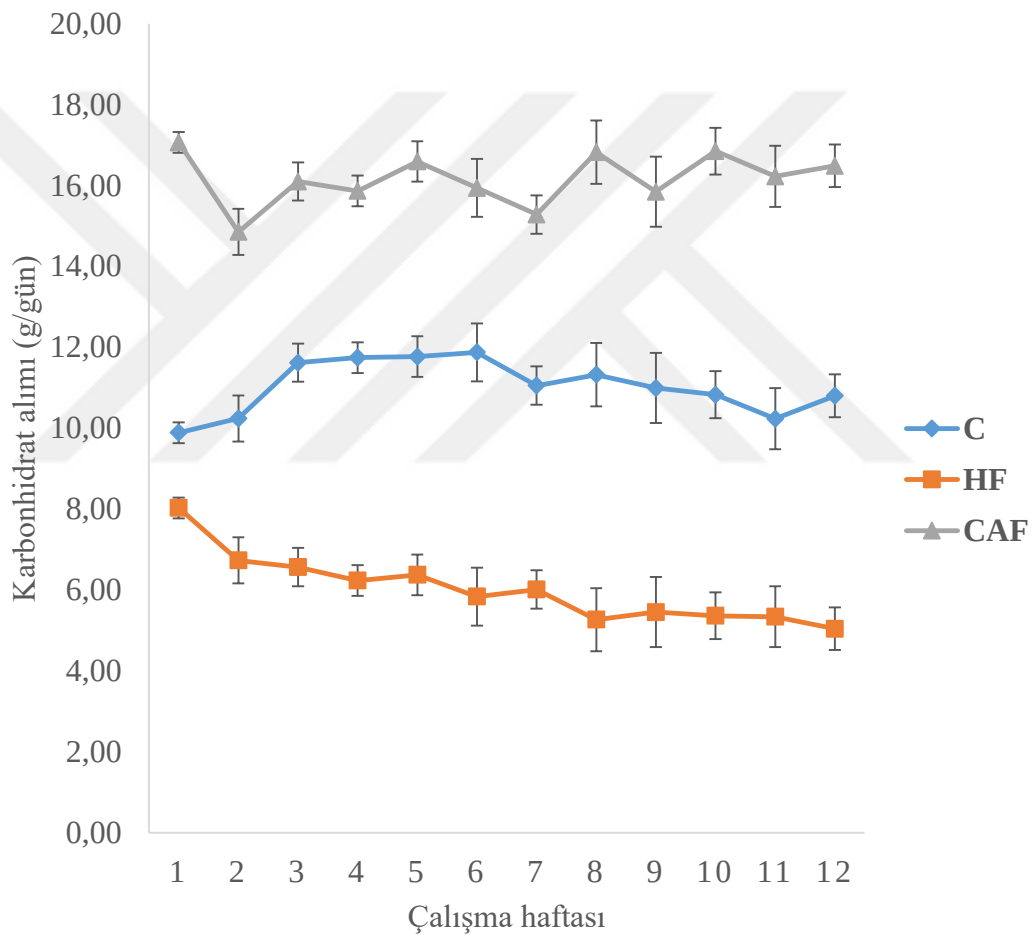
**Şekil 4.1.** Gruplara göre haftalık ortalama besin tüketimi.

Şekil 4.2.'de sıçanların haftalara göre ortalama enerji alımları gösterilmiştir. CAF grubunun enerji alımının (CAF:  $163,83 \pm 3,44$  kkal/gün), C (C:  $53,01 \pm 3,44$  kkal/gün) ve HF gruplarından (HF:  $61,26 \pm 3,44$  kkal/gün) yüksekliği açıkça görülmektedir. HF grubunun enerji alımı, besin tüketimindeki azalmaya paralel olarak 12 hafta süresince giderek azalmaktadır. CAF grubunun enerji alımında zamanla değişiklik gözlenmezken C grubunda besin tüketimine paralel olarak son haftada kısmi bir artış gözlenmiştir. Enerji alımlarında zamanla gözlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.1.).



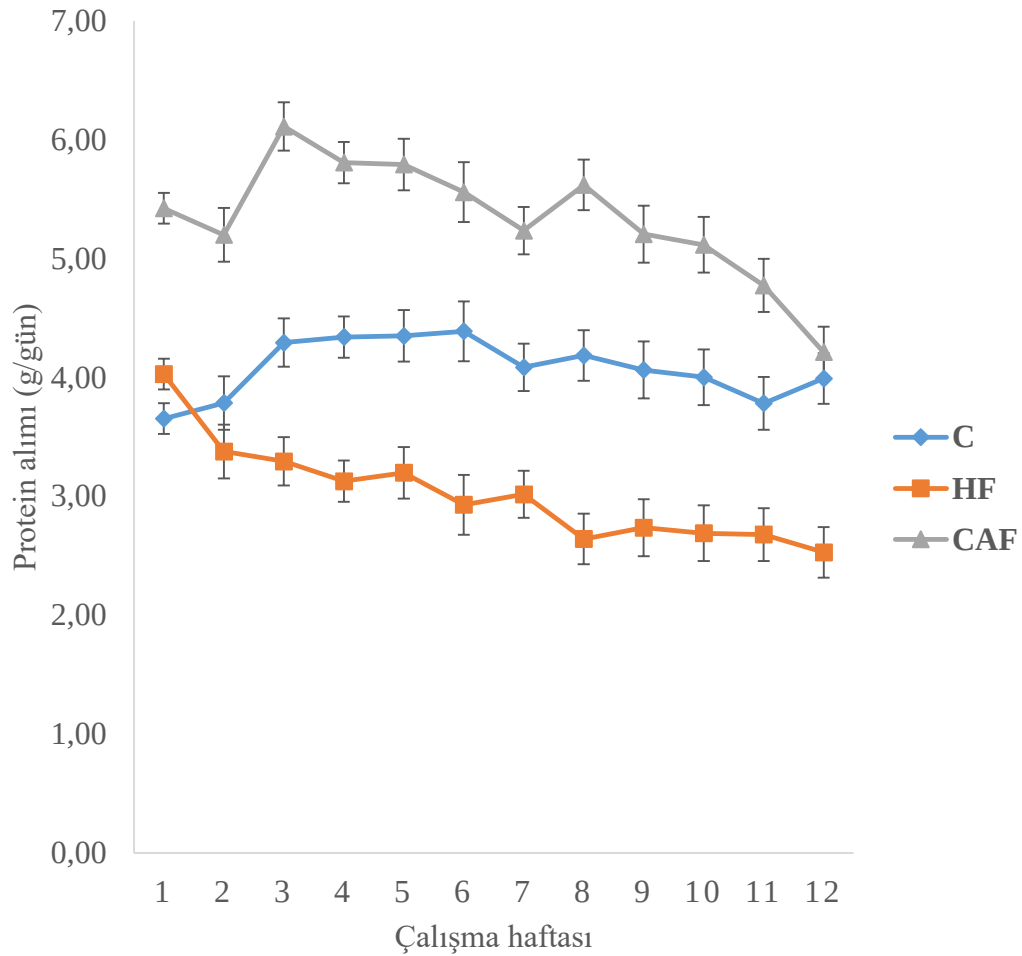
**Şekil 4.2.** Gruplara göre haftalık ortalama enerji alımı.

Şekil 4.3.'de sıçanların haftalara göre ortalama karbonhidrat alımları gösterilmiştir. CAF grubunun karbonhidrat alımının (CAF:  $16,16 \pm 0,38$  g/gün), C (C:  $11,03 \pm 0,38$  g/gün) ve HF gruplarından (HF:  $6,02 \pm 0,38$  g/gün) yüksekliği açıkça görülmektedir. HF grubunun karbonhidrat alımı, besin tüketimindeki azalmaya paralel olarak 12 hafta süresince giderek azalmaktadır. CAF grubunda zamanla değişiklik gözlenmemişken C grubunda besin tüketimine paralel olarak son haftada kısmi bir artış gözlenmiştir. Karbonhidrat alımlarında zamanla gözlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.1.).



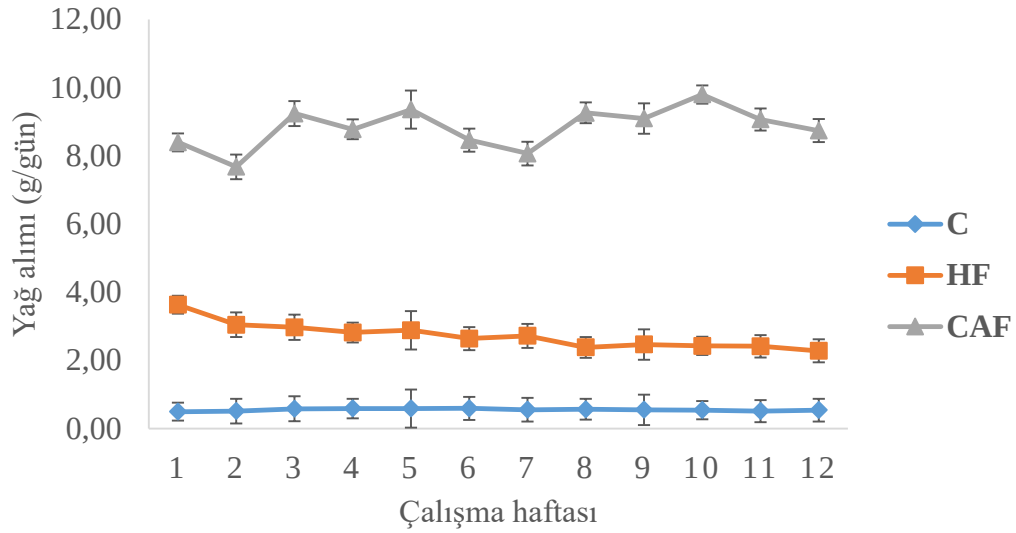
**Şekil 4.3.** Gruplara göre haftalık ortalama karbonhidrat alımı.

Şekil 4.4.'de sıçanların haftalara göre ortalama protein alımları gösterilmiştir. CAF grubunun (CAF:  $5,34 \pm 0,16$  g/gün) ve HF grubunun (HF:  $3,02 \pm 0,16$  g/gün) protein alımlarında zamanla net bir azalma gözlenirken C grubunun protein alımında ise (C:  $4,08 \pm 0,16$  g/gün) zamanla kısmen artış gözlenmekte olup zamanla gözlenen bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,001$ ) (Bkz. Tablo 4.1.).



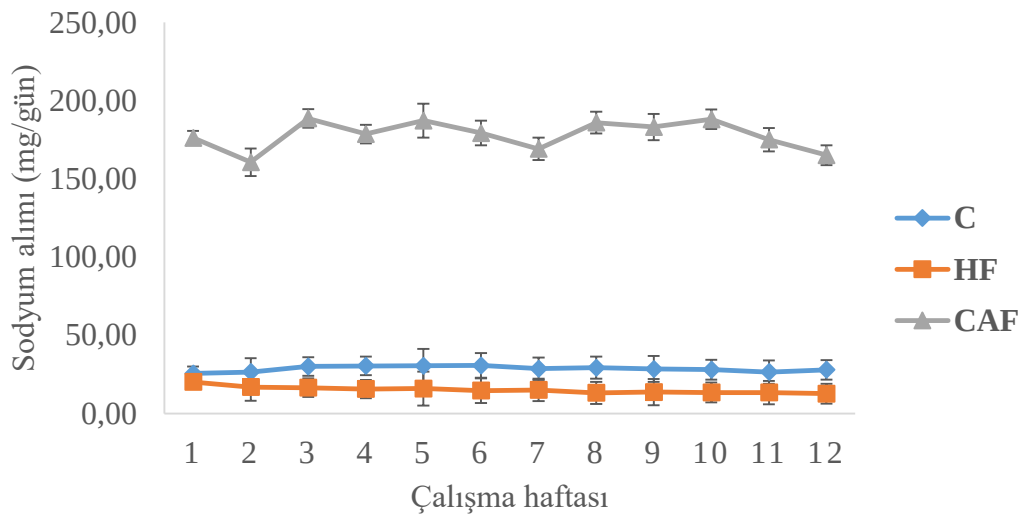
**Şekil 4.4.** Gruplara göre haftalık ortalama protein alımı.

Şekil 4.5.'de sıçanların haftalara göre ortalama yağ alımları gösterilmiştir. CAF grubunun yağ alımının (CAF:  $8,83 \pm 0,22$  g/gün), C grubundan (C:  $0,55 \pm 0,22$  g/gün) ve HF grubundan (HF:  $2,72 \pm 0,22$  g/gün) yüksekliği açıkça görülmektedir. CAF grubunda özellikle 2.-5. ve 7.-10. haftalar arası artış gözlenirken HF grubunun yağ alımı müdahale süresince azalmıştır. Bu azalma besin tüketimiyle paraleldir. C grubunun yağ alımı ise zamanla pek değişmemiştir. Yağ alımlarında zamanla gözlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.1.).



**Şekil 4.5.** Gruplara göre haftalık ortalama yağ alımı.

Şekil 4.6.'da sıçanların haftalara göre ortalama sodyum alımları gösterilmiştir. CAF grubunun sodyum alımının (CAF:  $178,07 \pm 5,13$  mg/gün), C (C:  $28,54 \pm 5,13$  mg/gün) ve HF gruplarından (HF:  $15,11 \pm 5,13$  mg/gün) yüksekliği açıkça görülmektedir. Sodyum alımında zamanla meydana gelen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.1).



**Şekil 4.6.** Gruplara göre haftalık ortalama sodyum alımı.

#### 4.2. Vücut Ağırlığı ve Vücut Kompozisyonu

Grupların diyet müdahalesine başlangıç ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık yoktur ( $p>0,05$ ). On iki haftalık diyet müdahalesi sonunda CAF grubunun vücut ağırlığı ve toplam ağırlık artışı, C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olmuştur ( $p<0,001$ ). HF grubunun deney sonu vücut ağırlığı ve toplam ağırlık artışı C grubundan anlamlı derecede daha azdır ( $p<0,001$ ) (Bkz. Tablo 4.2.). Deney sonu vücut ağırlığı ve toplam ağırlık artışı CAF grubunda HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olmuştur ( $p<0,001$ ).

Lee indeksi skoru CAF grubunda C grubuna kıyasla anlamlı derecede artarken ( $p=0,021$ ), HF ve C ile HF ve CAF grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sıçanlarda 310'dan büyük değerlerin obezite belirleyicisi olduğu düşünüldüğünde CAF grubu sıçanlarının obezite geliştirdiği görülmektedir (13, 18) (Bkz. Tablo 4.2.). C ve HF gruplarında ise ortalama değerler 310 sınırının altında kalmıştır.

Vücut kompozisyonuna bakıldığında sıçanların vücut protein oranları ( $p>0,05$ ) ve vücut azot oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir ( $p>0,05$ ). CAF sıçanlarının vücut toplam yağ oranları, C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuşken ( $p<0,001$ ) HF ve C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Vücut yağ oranı CAF grubunda, HF grubuna kıyasla anlamlı derecede artmıştır ( $p<0,001$ ). Vücut su içerikleri CAF grubunda C grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmıştır ( $p<0,001$ ). HF ve C grupları arasında vücut su oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. CAF, sıçanların vücut su içeriklerini HF grubuna kıyasla anlamlı derecede azaltmıştır ( $p<0,001$ ) (Bkz. Tablo 4.2.).

Sıçanların deney gruplarına göre deneye başlangıç ağırlık ortalamaları, deney sonucundaki ortalama vücut ağırlıkları ve vücut kompozisyonuna ait değerler Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Gruplara göre ortalama vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonu.

| Ölçümler                               | Kontrol diyeti (C)<br>(n=6) | Yüksek yağlı diyet (HF)<br>(n=6) | Kafeterya diyeti (CAF)<br>(n=6) | p değeri             |
|----------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| İlk vücut ağırlığı (g)                 | 104,42±3,94 <sup>a</sup>    | 104,93±1,07 <sup>a</sup>         | 112,67±1,67 <sup>a</sup>        | p>0,05               |
| Son vücut ağırlığı (g)                 | 356,53±10 <sup>a</sup>      | 296,55±13,01 <sup>b</sup>        | 443,38±18,11 <sup>c</sup>       | p<0,001*             |
| Toplam ağırlık artışı (g)              | 252,12±13,29 <sup>a</sup>   | 191,62±12,12 <sup>b</sup>        | 330,72±18,54 <sup>c</sup>       | p<0,001*             |
| Lee indeksi skoru (g/cm <sup>3</sup> ) | 302,02±1,28 <sup>a</sup>    | 305,45±5,82 <sup>ac</sup>        | 318,56±3,12 <sup>bc</sup>       | p=0,021 <sup>#</sup> |
| Vücut yağ oranı (%)                    | 26,7±1,70 <sup>a</sup>      | 23,02±1,37 <sup>a</sup>          | 40,67±2,06 <sup>b</sup>         | p<0,001*             |
| Vücut protein oranı (%)                | 33,23±1,98 <sup>a</sup>     | 33,88±1,82 <sup>a</sup>          | 31,05±1,36 <sup>a</sup>         | p>0,05               |
| Vücut azot oranı (%)                   | 5,32±0,32 <sup>a</sup>      | 5,42±0,29 <sup>a</sup>           | 4,97±0,22 <sup>a</sup>          | p>0,05               |
| Vücut su oranı (%)                     | 63,33±0,38 <sup>a</sup>     | 63,47±0,39 <sup>a</sup>          | 59,88±0,73 <sup>b</sup>         | p<0,001*             |

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonucunda değerler ortalama ( $\bar{X}$ )±standart hata (SEM) olarak verilmiştir. İkili karşılaştırmalar *post-hoc* \*Tukey HSD ve <sup>#</sup>Tamhane testine göre yapılmıştır. Farklı üs değerine (a,b,c) sahip parametreler birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır (p<0,05). Üs değerlerinde, ikinci sırada bulunanlar *post-hoc* testler sonucundaki müdahale grupları arası farklılıkları göstermektedir. cm: santimetre, g:gram.

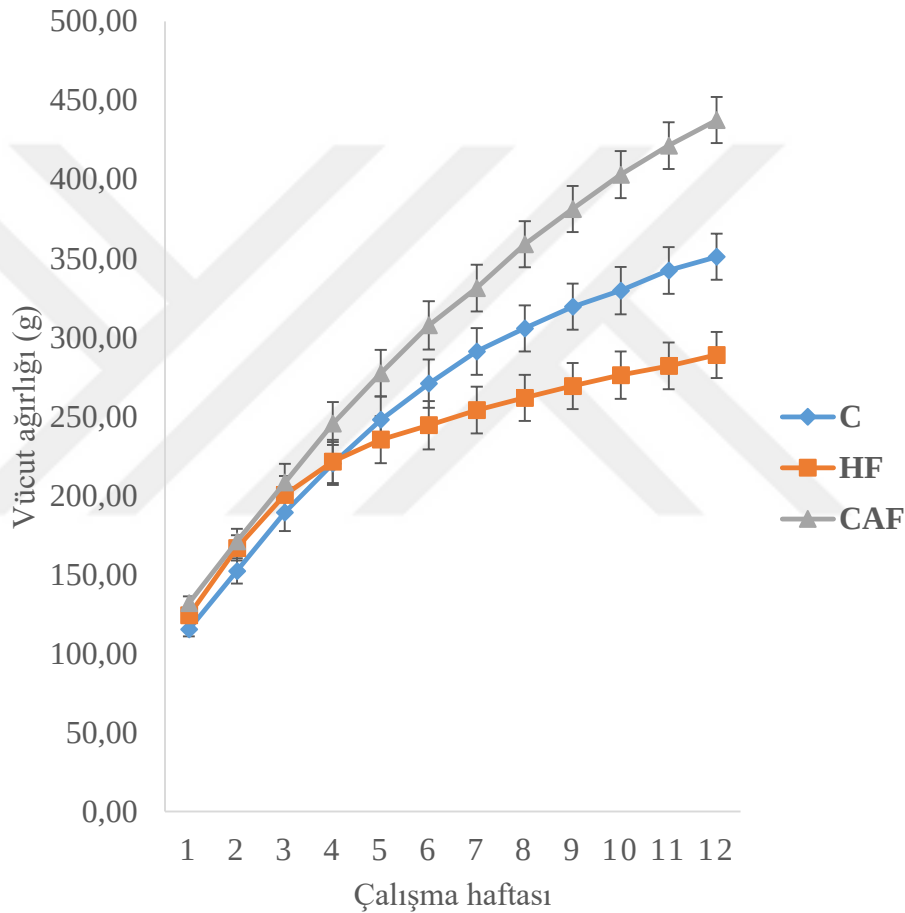
12 haftalık diyet müdahalesi süresince CAF grubu ve HF grubu sıçanlarının ortalama vücut ağırlıkları C grubu sıçanlarına kıyasla anlamlı bir farklılık göstermemiştir. CAF, sıçanların ortalama vücut ağırlıklarını HF grubuna kıyasla anlamlı derecede artırmıştır (p<0,001). CAF grubu sıçanları, C grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde haftalık ortalama daha fazla ağırlık kazanırken HF grubu, C grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az ağırlık kazanmıştır (p<0,001). CAF grubunun haftalık ortalama ağırlık kazanımı HF grubundan anlamlı derecede yüksek olmuştur (p<0,001) (Bkz. Tablo 4.3.). Zaman içerisinde diyetlerin deney grupları üzerinde oluşturdukları anlamlı derecedeki farklılıklar; sıçanların ortalama ağırlıkları (p<0,001) (DxZ) ve haftalık ortalama ağırlık artışları (p=0,034) (DxZ) parametreleri üzerinde gözlenmiştir. Tablo 4.3.'te sıçanların 12 haftalık diyet müdahalesi süresince oluşan ortalama vücut ağırlıkları ve haftalık ortalama vücut ağırlık artışlarına ilişkin değerler gösterilmektedir.

**Tablo 4.3.** Gruplara göre müdahale süresince ortalama vücut ağırlığı ve ortalama vücut ağırlık artışı.

| Ölçümler                          | C (n=6)                   | HF (n=6)                   | CAF (n=6)                  | Repeated Measures ANOVA |         |           |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|---------|-----------|
|                                   |                           |                            |                            | Faktör                  |         | Etkileşim |
|                                   |                           |                            |                            | D                       | Z       | DxZ       |
| Ortalama ağırlık (g)              | 261,28±12,51 <sup>a</sup> | 235,41±12,51 <sup>ab</sup> | 306,28±12,51 <sup>ac</sup> | P=0,004                 | p<0,001 | p<0,001   |
| Ortalama ağırlık artışı (g/hafta) | 21,01±1,24 <sup>a</sup>   | 15,97±1,24 <sup>b</sup>    | 27,56±1,24 <sup>c</sup>    | p<0,001                 | p<0,001 | p=0,034   |

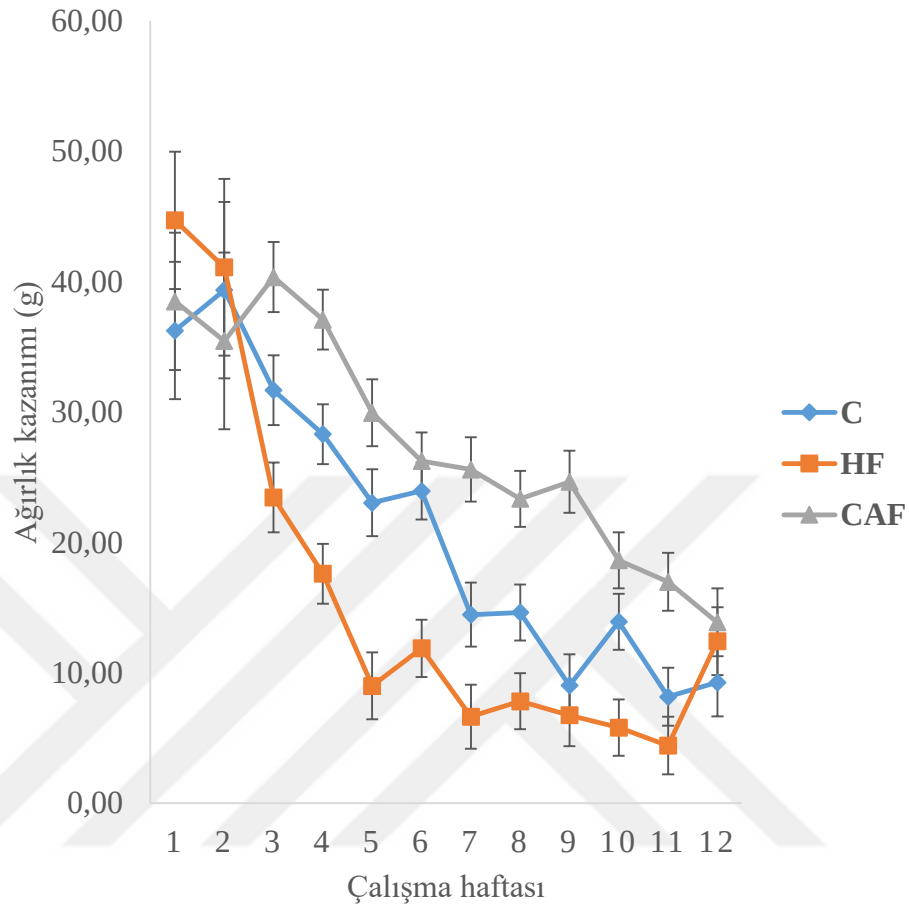
Repeated Measures ANOVA sonucunda değerler ortalama ( $\bar{X}$ )±standart hata (SEM) olarak verilmiştir (C: Kontrol diyeti, HF: Yüksek yağlı diyet, CAF: Kafeterya diyeti, D: Diyet, Z: Zaman, DxZ: Diyet x Zaman Etkileşimi). İkili karşılaştırmalar *post-hoc* Bonferroni testiyle yapılmıştır. Farklı üs değerine (a,b,c) sahip parametreler birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır (p<0,05). Üs değerlerinde, ikinci sırada bulunanlar *post-hoc* testler sonucundaki müdahale grupları arası farklılıkları göstermektedir. g=gram.

Şekil 4.7.'de gruplara göre 12 haftalık diyet müdahalesi süresince oluşan ortalama ağırlıklar görülmektedir. CAF (CAF:  $306,28 \pm 12,51$  g) ve HF gruplarının (HF:  $235,41 \pm 12,51$  g) ortalama ağırlıkları C grubuna (C:  $261,28 \pm 12,51$  g) kıyasla anlamlı derecede farklı değildir. CAF grubu sıçanlarının ortalama ağırlıklarının HF grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmektedir. Tüm gruplarda ortalama ağırlıklarda 12 hafta boyunca genel bir artış gözlenmekte olup zaman faktörünün etkisi belirgin olmuştur ( $p < 0,001$ ) (Bkz. Tablo 4.3.).



**Şekil 4.7.** Gruplara göre müdahale süresince ortalama ağırlık.

Şekil 4.8.'e bakıldığında CAF grubu sıçanlarının haftalık ortalama ağırlık kazanımlarının (CAF:  $27,56 \pm 1,24$  g/hafta), C (C:  $21,01 \pm 1,24$  g/hafta) ve HF (HF:  $15,97 \pm 1,24$  g/hafta) gruplarından anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmektedir. Tüm diyet gruplarının haftalık ortalama ağırlık kazanımlarının müdahale süresince genel olarak düştüğü görülmekte olup haftalık ortalama ağırlık kazanımı üzerinde zaman faktörünün etkisi belirgindir ( $p < 0,001$ ) (Bkz. Tablo 4.3.).



**Şekil 4.8.** Gruplara göre haftalık ortalama ağırlık kazanımı.

#### 4.3. Doku ve Organ Ağırlıkları

On iki haftalık diyet müdahalesi sonucunda CAF grubu sıçanların karaciğer ağırlıkları, C grubuna kıyasla anlamlı derecede farklılık göstermemiştir. HF grubunun karaciğer ağırlıkları ise C grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmıştır. CAF grubu sıçanların karaciğer ağırlıkları HF grubuna kıyasla anlamlı derecede artmıştır ( $p < 0,001$ ). Ortalama böbrek ağırlıkları açısından CAF ve C grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. HF grubunda C grubuna kıyasla ortalama böbrek ağırlıkları anlamlı derecede daha düşük; CAF grubunda ise HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ( $p = 0,004$ ) (Bkz. Tablo 4.4.). CAF grubunun perirenal yağ, epididimal yağ ve visseral yağ (epididimal + perirenal yağ toplamı) ağırlıkları, C grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunurken

( $p<0,001$ ) C ve HF grupları arasında perirenal yağ, epididimal yağ ve visseral yağ doku ağırlıkları açısından anlamlı bir fark oluşmamıştır. CAF, HF grubuna kıyasla sıçanların perirenal yağ, epididimal yağ ve visseral yağ ağırlıklarını anlamlı derecede artırmıştır (Bkz. Tablo 4.4.) ( $p<0,001$ ).

Subkutan kahverengi yağ ağırlıkları CAF grubunda, C grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunurken ( $p<0,001$ ) HF ve C grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. CAF, HF grubuna kıyasla subkutan kahverengi yağ ağırlığını anlamlı derecede artırmıştır ( $p<0,001$ ). 12 haftalık diyet müdahalesi sonucunda tüm gruplarda sıçanların beyin ağırlıkları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.4.).

Tablo 4.4'te gruplara göre diyet protokolü sonucu elde edilen doku ve organ ortalama ağırlıkları gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Gruplara göre müdahale sonu doku ve organ ortalama ağırlıkları.

| Doku/organ (g)                                   | C (n=6)                | HF (n=6)               | CAF (n=6)               | p değeri       |
|--------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|----------------|
| Karaciğer                                        | 9,6±0,48 <sup>a</sup>  | 7,23±0,23 <sup>b</sup> | 10,75±0,38 <sup>a</sup> | $p<0,001^*$    |
| Böbrek ortalama                                  | 1,19±0,06 <sup>a</sup> | 0,98±0,04 <sup>b</sup> | 1,24±0,05 <sup>a</sup>  | $p=0,004^*$    |
| Perirenal yağ                                    | 3,63±0,47 <sup>a</sup> | 2,21±0,31 <sup>a</sup> | 15,57±1,88 <sup>b</sup> | $p<0,001^{\#}$ |
| Epididimal yağ                                   | 4,68±0,29 <sup>a</sup> | 3,94±0,19 <sup>a</sup> | 11,22±1,01 <sup>b</sup> | $p<0,001^*$    |
| Epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) | 8,31±0,69 <sup>a</sup> | 6,15±0,49 <sup>a</sup> | 26,8±2,66 <sup>b</sup>  | $p<0,001^{\#}$ |
| Subkutan kahverengi yağ                          | 0,82±0,03 <sup>a</sup> | 0,99±0,12 <sup>a</sup> | 1,93±0,21 <sup>b</sup>  | $p<0,001^*$    |
| Beyin                                            | 1,67±0,04 <sup>a</sup> | 1,55±0,13 <sup>a</sup> | 1,79±0,05 <sup>a</sup>  | $p>0,05$       |

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonucunda değerler ortalama ( $\bar{X}$ )±standart hata (SEM) olarak verilmiştir (C: Kontrol diyeti, HF: Yüksek yağlı diyet, CAF: Kafeterya diyeti). İkili karşılaştırmalar *post-hoc* \*Tukey HSD ve <sup>#</sup>Tamhane testine göre yapılmıştır. Farklı üs değerine (a,b) sahip parametreler birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ( $p<0,05$ ). g:gram.

On iki haftalık diyet müdahalesi sonucunda CAF grubu ve HF grubu sıçanların rölatif karaciğer ağırlıkları C grubuna kıyasla anlamlı derecede azalırken ( $p=0,044$ ) CAF ve HF grupları arasında anlamlı bir fark oluşmamıştır. Ortalama rölatif böbrek ağırlıkları CAF grubunda, C grubuna kıyasla anlamlı derecede azalırken ( $p=0,005$ ) C ve HF grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. CAF grubunun ortalama rölatif böbrek ağırlıkları HF grubundan anlamlı derecede daha düşük tespit edilmiştir ( $p=0,005$ ). CAF grubunun rölatif perirenal yağ, rölatif epididimal yağ ve rölatif visseral yağ (epididimal + perirenal yağ toplamı) ağırlıkları, C grubuna kıyasla anlamlı

derecede artarken ( $p<0,001$ ) C ve HF grupları arasında anlamlı bir fark oluşmamıştır. CAF, rölatif perirenal yağ, rölatif epididimal yağ ve rölatif visseral yağ doku ağırlıklarını HF'ye kıyasla anlamlı derecede artırmıştır ( $p<0,001$ ) (Bkz. Tablo 4.5.).

Rölatif subkutan kahverengi yağ ağırlıkları CAF grubunda C grubuna kıyasla anlamlı derecede artarken ( $p=0,016$ ) HF ile C ve CAF ile HF grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. CAF ve HF grubu sıçanlarının ortalama rölatif beyin ağırlıkları C grubundan anlamlı derecede farklı bulunmazken CAF, sıçanların ortalama rölatif beyin ağırlıklarını HF grubuna kıyasla anlamlı derecede azaltmıştır ( $p=0,022$ ) (Bkz. Tablo 4.5.).

Tablo 4.5'te gruplara göre diyet müdahalesi sonucu elde edilen doku ve organ ortalama ağırlıklarının vücut ağırlığına oranı (rölatif doku/organ ağırlığı) gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Gruplara göre müdahale sonu doku ve organ ortalama ağırlıklarının vücut ağırlığına oranı.

| Rölatif doku/organ<br>(%vücut ağırlığı)             | C<br>(n=6)             | HF<br>(n=6)             | CAF<br>(n=6)            | p değeri              |
|-----------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Karaciğer                                           | 2,69±0,08 <sup>a</sup> | 2,45±0,04 <sup>b</sup>  | 2,44±0,08 <sup>b</sup>  | p=0,044 <sup>*</sup>  |
| Böbrek ortalama                                     | 0,33±0,01 <sup>a</sup> | 0,33±0,01 <sup>a</sup>  | 0,28±0,01 <sup>b</sup>  | p=0,005 <sup>**</sup> |
| Perirenal yağ                                       | 1,01±0,11 <sup>a</sup> | 0,74±0,09 <sup>a</sup>  | 3,47±0,32 <sup>b</sup>  | p<0,001 <sup>#</sup>  |
| Epididimal yağ                                      | 1,31±0,06 <sup>a</sup> | 1,33±0,07 <sup>a</sup>  | 2,51±0,14 <sup>b</sup>  | p<0,001 <sup>**</sup> |
| Epididimal + perirenal<br>yağ toplam (visseral yağ) | 2,32±0,15 <sup>a</sup> | 2,07±0,14 <sup>a</sup>  | 5,97±0,4 <sup>b</sup>   | p<0,001 <sup>#</sup>  |
| Subkutan kahverengi yağ                             | 0,23±0,01 <sup>a</sup> | 0,35±0,06 <sup>ac</sup> | 0,44±0,05 <sup>bc</sup> | p=0,016 <sup>#</sup>  |
| Beyin                                               | 0,47±0,02 <sup>a</sup> | 0,52±0,03 <sup>ab</sup> | 0,41±0,02 <sup>ac</sup> | p=0,022 <sup>**</sup> |

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonucunda değerler ortalama ( $\bar{X}$ )±standart hata (SEM) olarak verilmiştir (C: Kontrol diyeti, HF: Yüksek yağlı diyet, CAF: Kafeterya diyeti). İkili karşılaştırmalar *post-hoc* \*LSD, \*\*Tukey HSD ve #Tamhane testlerine göre yapılmıştır. Farklı üs değerine (a,b,c) sahip parametreler birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ( $p<0,05$ ). Üs değerlerinde, ikinci sırada bulunanlar *post-hoc* testler sonucundaki müdahale grupları arası farklılıkları göstermektedir.

#### 4.4. Plazma ve Karaciğerde Yapılan Biyokimyasal Analizler

Tablo 4.6.'ya bakıldığında sıçanların plazma glikoz ( $p>0,05$ ), insülin ( $p>0,05$ ), HOMA-IR indeksi skorları ( $p>0,05$ ) ve plazma trigliserit düzeyleri ( $p>0,05$ ) açısından gruplar arasında anlamlı fark oluşmadığı görülmektedir. CAF, sıçanların plazma leptin düzeylerini C grubuna kıyasla anlamlı derecede artırırken ( $p<0,001$ ) HF ve C grupları

arasında plazma leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. CAF grubunun plazma leptin düzeyi, HF'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Plazma total kolesterol düzeyleri CAF grubunda, C grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede artarken ( $p=0,014$ ) C ile HF ve HF ile CAF grupları arasında plazma total kolesterol düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık oluşmamıştır. Karaciğer trigliserit düzeyleri de CAF grubunda, C grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede artarken ( $p=0,038$ ) HF ile C ve HF ile CAF grupları arasında karaciğer trigliserit düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Bkz. Tablo 4.6.).

Tablo 4.6.'da 12 haftalık diyet protokolü uygulaması sonrası elde edilen plazma ve karaciğerlerde yapılan biyokimyasal analizler sonucunda bakılan parametrelerin ortalama değerleri gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** Gruplara göre müdahale sonu plazma ve karaciğer parametreleri ortalama değerleri.

| Biyokimyasal Parametreler              | C (n=6)                   | HF (n=6)                  | CAF (n=6)                 | p değeri       |
|----------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| Glikoz (mg/dl)                         | 114,61±12,87 <sup>a</sup> | 141,7±14,31 <sup>a</sup>  | 158,13±29,53 <sup>a</sup> | $p>0,05$       |
| İnsülin (µIU/ml)                       | 68,08±13,97 <sup>a</sup>  | 52,72±8,45 <sup>a</sup>   | 129,71±61,21 <sup>a</sup> | $p>0,05$       |
| HOMA-IR indeksi skoru                  | 17,64±3,03 <sup>a</sup>   | 18,44±3,17 <sup>a</sup>   | 45,08±20,32 <sup>a</sup>  | $p>0,05$       |
| Leptin (ng/ml)                         | 1,93±0,19 <sup>a</sup>    | 1,57±0,05 <sup>a</sup>    | 7,24±1,19 <sup>b</sup>    | $p<0,001^{\#}$ |
| Total kolesterol (mg/dl)               | 148,65±11,05 <sup>a</sup> | 172,93±4 <sup>ac</sup>    | 184,57±6,18 <sup>bc</sup> | $p=0,014^*$    |
| Trigliserit (mg/dl)                    | 195,5±9,91 <sup>a</sup>   | 234,58±13,31 <sup>a</sup> | 237,41±15,87 <sup>a</sup> | $p>0,05$       |
| Karaciğer trigliserit (mg/g karaciğer) | 7,78±0,26 <sup>a</sup>    | 8,62±0,22 <sup>ac</sup>   | 8,73±0,28 <sup>bc</sup>   | $p=0,038^*$    |

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonucunda değerler ortalama ( $\bar{X}$ )±standart hata (SEM) olarak verilmiştir (C: Kontrol diyeti, HF: Yüksek yağlı diyet, CAF: Kafeterya diyeti). İkili karşılaştırmalar *post-hoc* \*Tukey HSD ve <sup>#</sup>Tamhane testlerine göre yapılmıştır. Farklı üs değerine (a,b,c) sahip parametreler birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ( $p<0,05$ ). Üs değerlerinde, ikinci sırada bulunanlar *post-hoc* testler sonucundaki müdahale grupları arası farklılıkları göstermektedir.

dl: desilitre, g: gram, HOMA-IR: İnsülin direnci için homeostatik model değerlendirme, mg: miligram, ml: mililitre, µIU: mikro internasyonal ünite.

#### 4.5. Parametreler Arası Elde Edilen Korelasyonlar

Toplam ağırlık artışı ile vücut yağ oranı ( $r=0,793$ ) ( $p<0,001$ ) (Bkz. Şekil 4.9.), epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) ağırlığı ( $r=0,853$ ) ( $p<0,001$ ) (Bkz. Şekil 4.10.) ve plazma leptin düzeyi ( $r=0,856$ ) ( $p<0,001$ ) (Bkz. Şekil 4.11.) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli bir ilişki olduğu görülmektedir. Son

vücut ağırlığı ile epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) ağırlığı ( $r=0,879$ ) ( $p<0,001$ ) (Bkz. Şekil 4.12.) ve plazma leptin düzeyi ( $r=0,868$ ) ( $p<0,001$ ) (Bkz. Şekil 4.13.) arasında da pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) ağırlığı ile plazma leptin düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli bir ilişki bulunurken ( $r=0,938$ ) ( $p<0,001$ ) (Bkz. Şekil 4.14.); plazma total kolesterol düzeyi ile arasında ise pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta derecede bir ilişki olduğu gösterilmiştir ( $r=0,493$ ) ( $p=0,038$ ) (Bkz. Şekil 4.15.). Vücut yağ oranı ile plazma leptin düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır ( $r=0,81$ ) ( $p<0,001$ ) (Bkz. Şekil 4.16.).

Yağ alımı ile ortalama ağırlık artışı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük bir ilişki bulunmaktadır ( $r=0,295$ ) ( $p<0,001$ ) (Bkz. Şekil 4.20.). Enerji alımı ( $r=0,357$ ,  $p<0,001$ ) (Bkz. Şekil 4.17.) ile ortalama ağırlık artışı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük orta derecede bir ilişki tespit edilmiştir. Karbonhidrat alımı ( $r=0,408$ ,  $p<0,001$ ) (Bkz. Şekil 4.19.) ve besin tüketimi ile ( $r=0,426$ ) ( $p<0,001$ ) (Bkz. Şekil 4.18.) ortalama ağırlık artışı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta derecede bir ilişki bulunmaktadır. Lee indeksi skoru ile vücut yağ oranı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta derecede bir ilişki bulunmaktadır ( $r=0,587$ ) ( $p=0,01$ ) (Bkz. Şekil 4.21.).

Lee indeksi skoru ile epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) ağırlığı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı iyi derecede bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0,663$ ) ( $p=0,003$ ) (Bkz. Şekil 4.22.). Lee indeksi skoru ile plazma leptin düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı iyi derecede bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,632$ ) ( $p=0,005$ ) (Bkz.Şekil 4.23.).

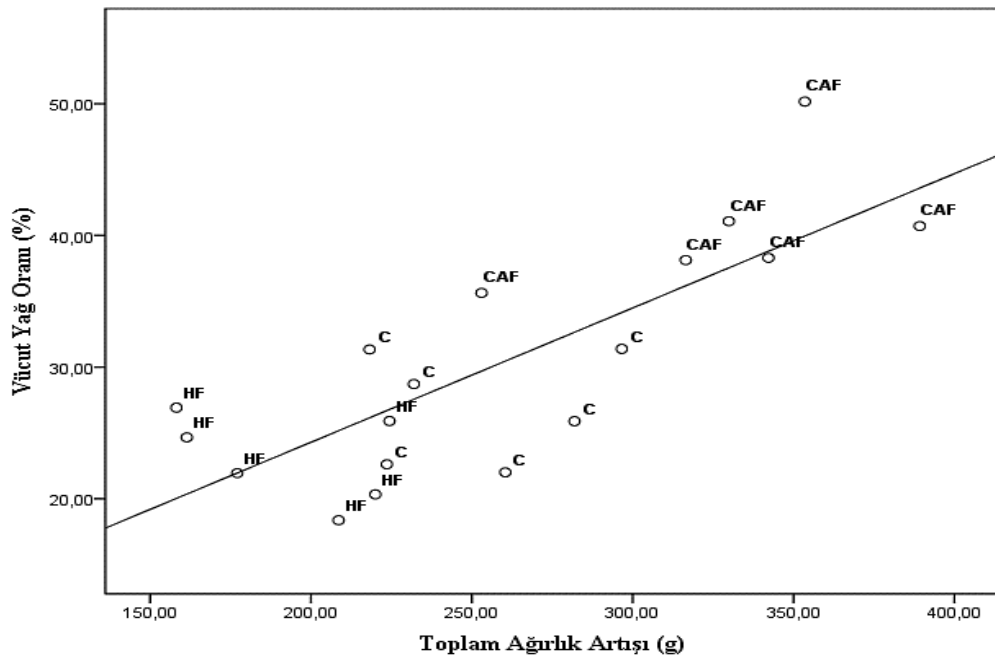
İncelenen parametreler arası elde edilen korelasyonlar, bu korelasyonların dereceleri ve korelasyonların istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

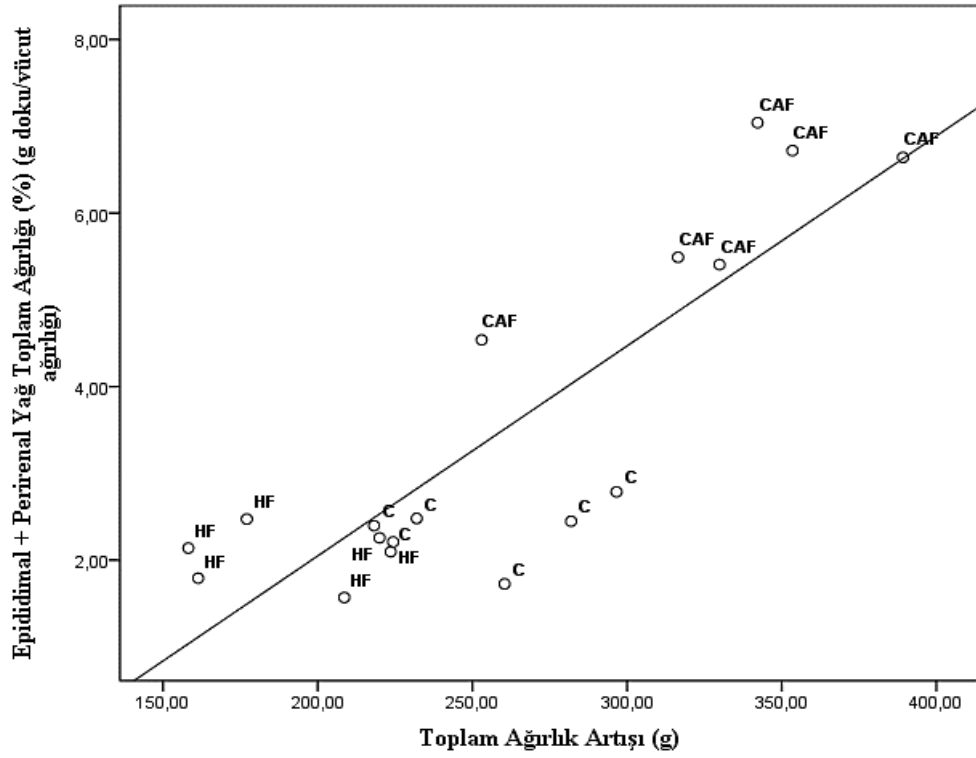
**Tablo 4.7.** Parametreler arası elde edilen korelasyonlar.

| Parametre-1                                      | Parametre-2                                      | İstatistiksel Anlamlılık | r değeri* |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------|-----------|
| Toplam ağırlık artışı                            | Vücut yağ oranı                                  | $p<0,001$                | $r=0,793$ |
| Toplam ağırlık artışı                            | Epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) | $p<0,001$                | $r=0,853$ |
| Toplam ağırlık artışı                            | Plazma leptin düzeyi                             | $p<0,001$                | $r=0,856$ |
| Son vücut ağırlığı                               | Epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) | $p<0,001$                | $r=0,879$ |
| Son vücut ağırlığı                               | Plazma leptin düzeyi                             | $p<0,001$                | $r=0,868$ |
| Epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) | Plazma leptin düzeyi                             | $p<0,001$                | $r=0,938$ |
| Epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) | Plazma total kolesterol düzeyi                   | $p=0,038$                | $r=0,493$ |
| Vücut yağ oranı                                  | Plazma leptin düzeyi                             | $p<0,001$                | $r=0,81$  |
| Yağ alımı                                        | Ortalama ağırlık artışı                          | $p<0,001$                | $r=0,295$ |
| Karbonhidrat alımı                               | Ortalama ağırlık artışı                          | $p<0,001$                | $r=0,408$ |
| Enerji alımı                                     | Ortalama ağırlık artışı                          | $p<0,001$                | $r=0,357$ |
| Besin tüketimi                                   | Ortalama ağırlık artışı                          | $p<0,001$                | $r=0,426$ |
| Lee indeksi skoru                                | Vücut yağ oranı                                  | $p=0,01$                 | $r=0,587$ |
| Lee indeksi skoru                                | Epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) | $p=0,003$                | $r=0,663$ |
| Lee indeksi skoru                                | Plazma leptin düzeyi                             | $p=0,005$                | $r=0,632$ |

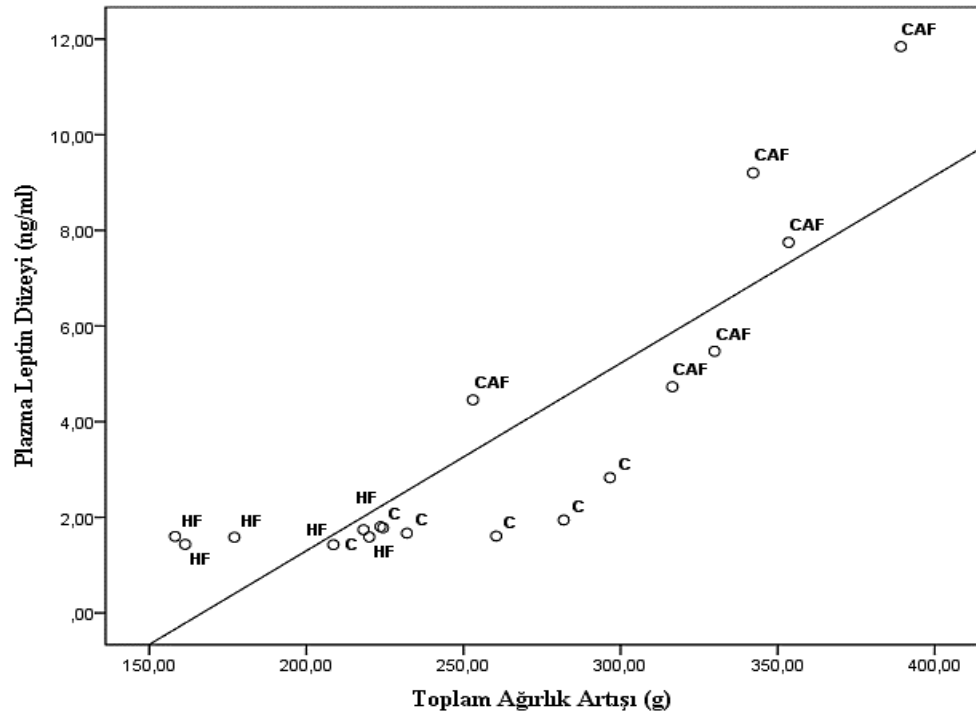
\*İlgili korelasyonlar pearson korelasyon testi kullanılarak elde edilmiştir.  
r: Pearson korelasyon katsayısı.

Parametreler arasındaki korelasyonlar aşağıdaki şekillerde grafiksel olarak gösterilmektedir (C: Kontrol diyeti, HF: Yüksek yağlı diyet ve CAF: Kafeterya diyeti).

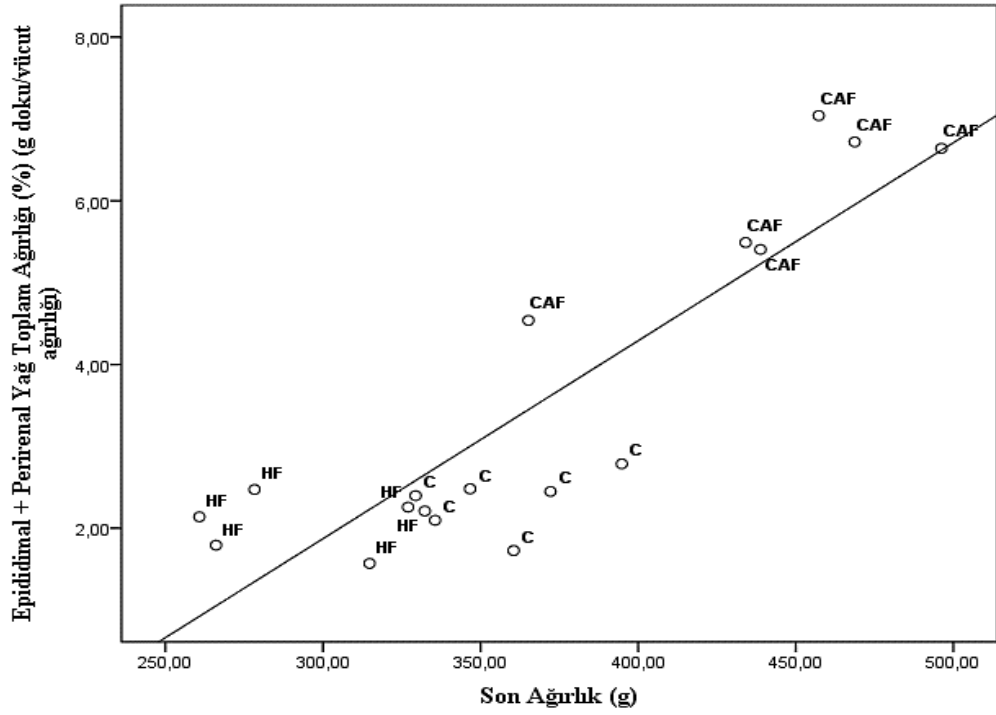
**Şekil 4.9.** Toplam ağırlık artışı - vücut yağ oranı korelasyonu.



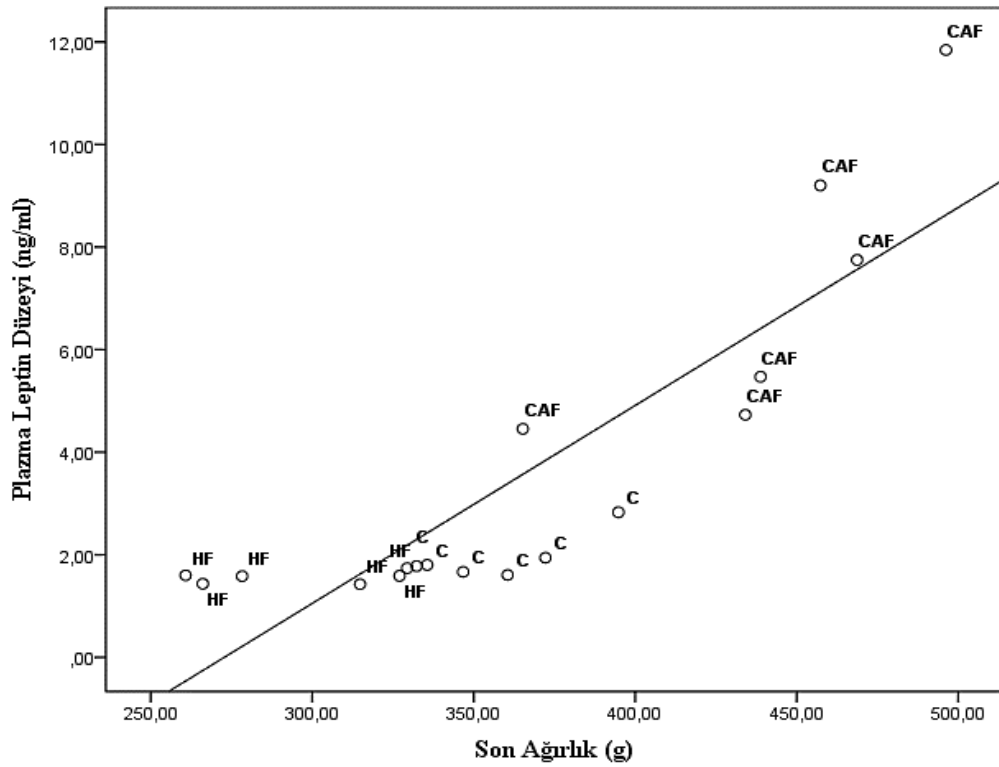
Şekil 4.10. Toplam ağırlık artışı - epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) ağırlığı korelasyonu.



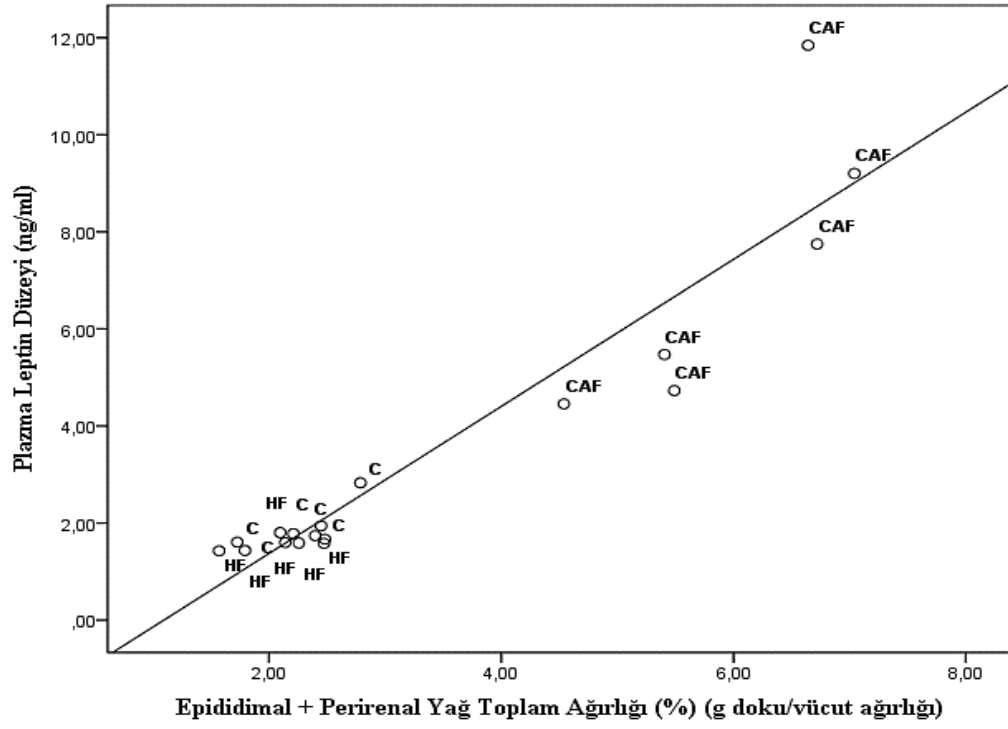
Şekil 4.11. Toplam ağırlık artışı – plazma leptin düzeyi korelasyonu.



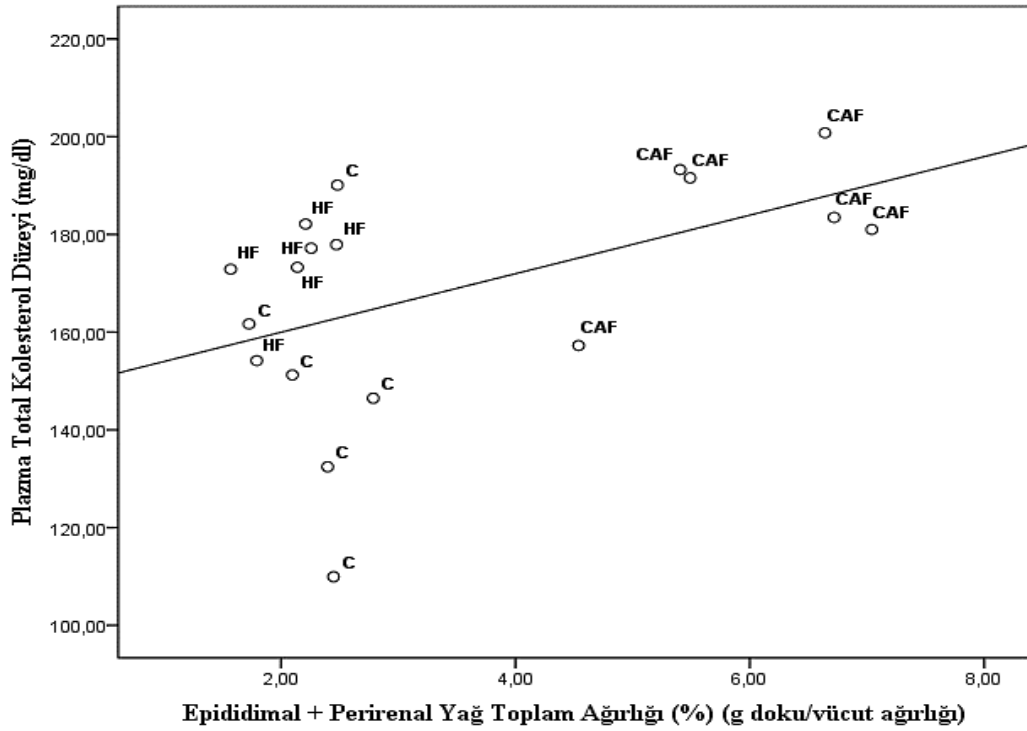
Şekil 4.12. Son vücut ağırlığı – epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) ağırlığı korelasyonu.



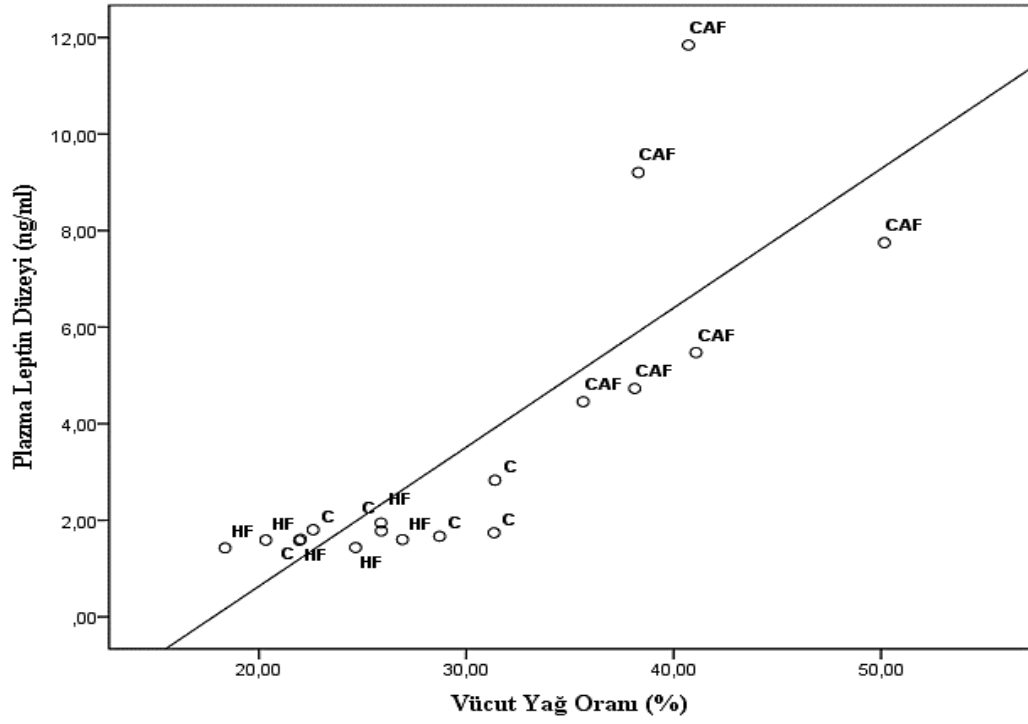
Şekil 4.13. Son vücut ağırlığı – plazma leptin düzeyi korelasyonu.



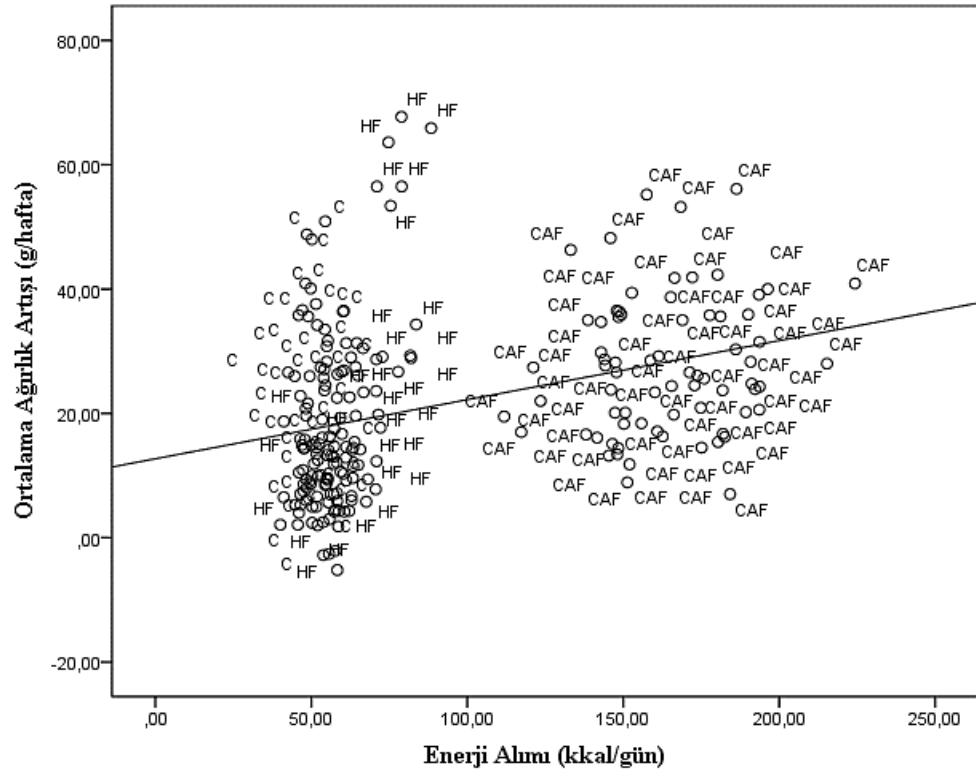
Şekil 4.14. Epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) ağırlığı - plazma leptin düzeyi korelasyonu.



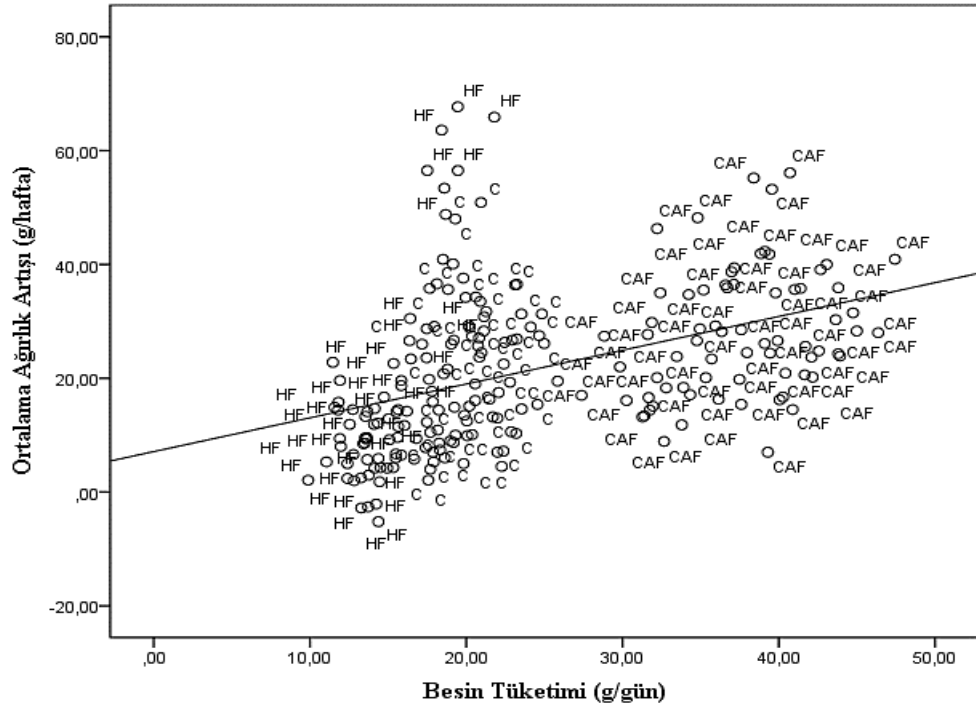
Şekil 4.15. Epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) ağırlığı – plazma total kolesterol düzeyi korelasyonu.



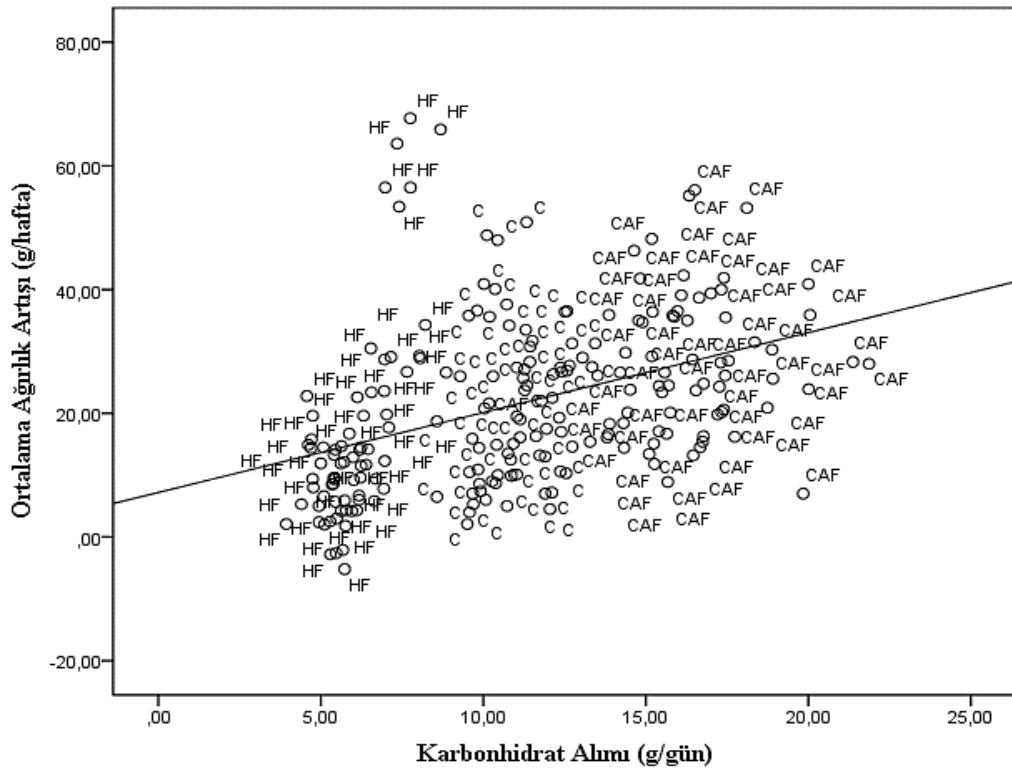
Şekil 4.16. Vücut yağ oranı - plazma leptin düzeyi korelasyonu.



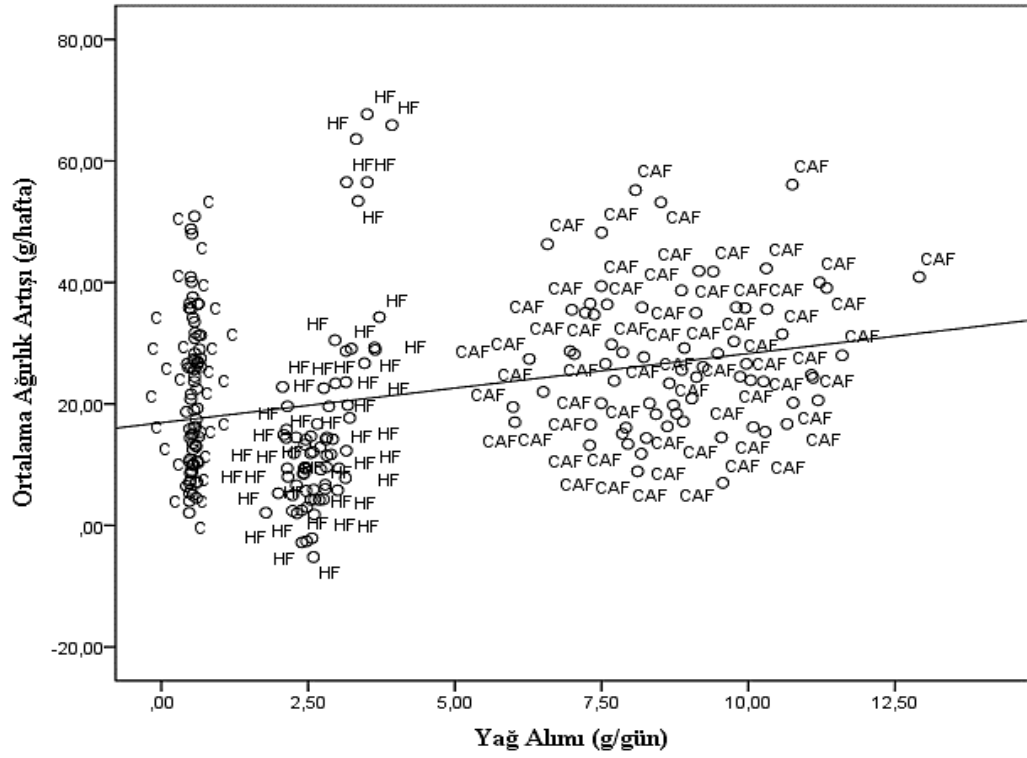
Şekil 4.17. Enerji alımı - ortalama ağırlık artışı korelasyonu.



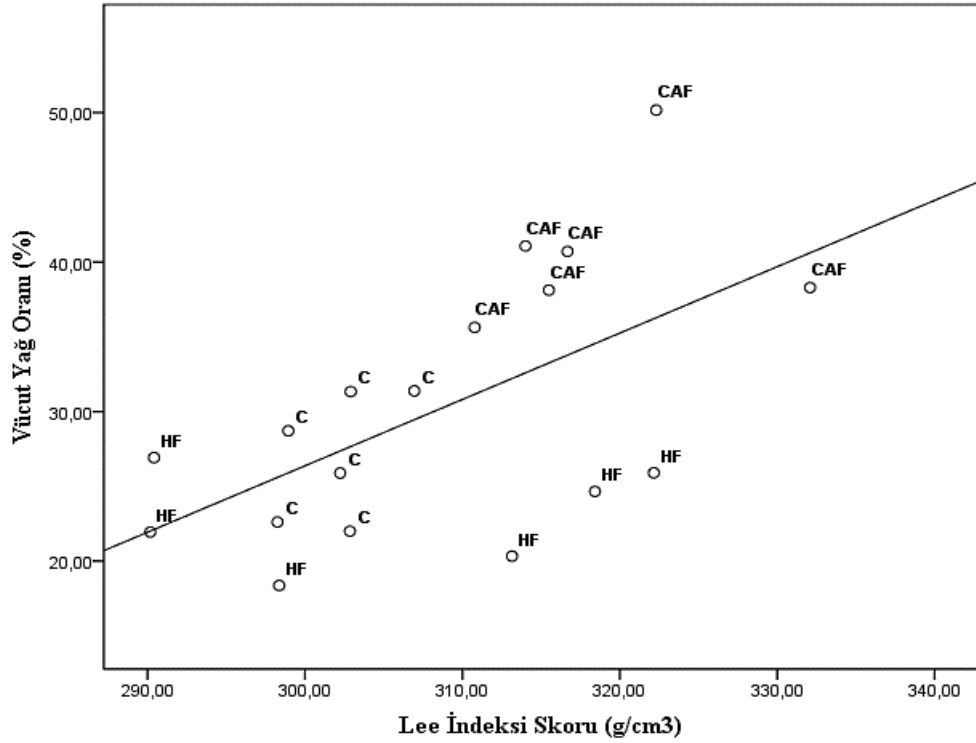
Şekil 4.18. Besin tüketimi - ortalama ağırlık artışı korelasyonu.



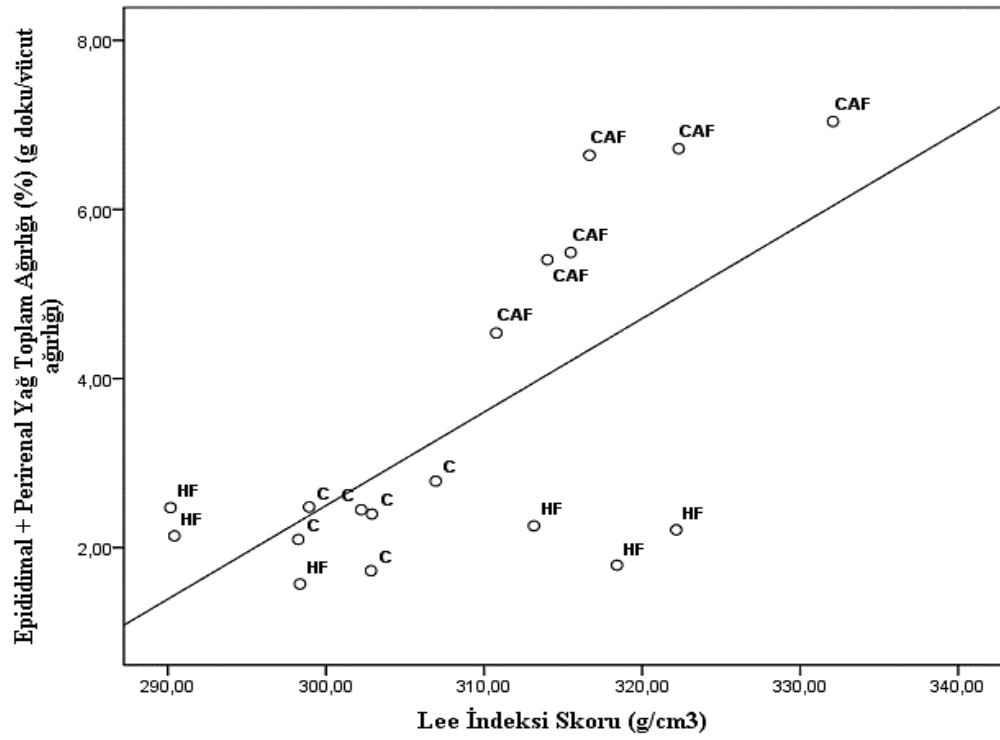
Şekil 4.19. Karbonhidrat alımı - ortalama ağırlık artışı korelasyonu.



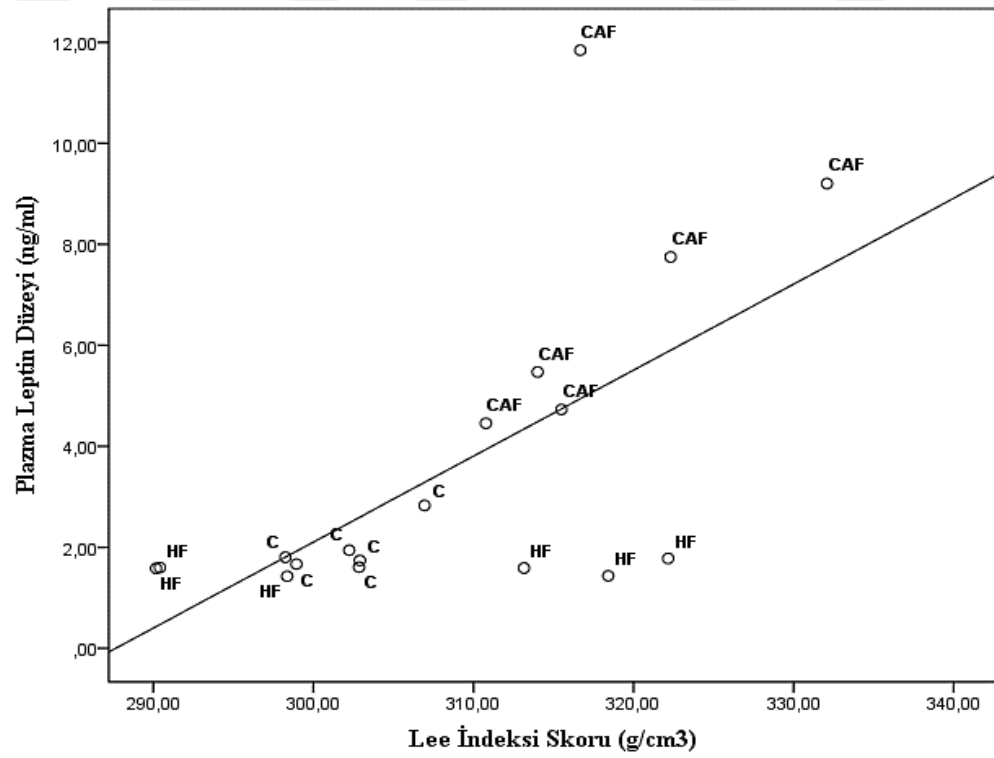
Şekil 4.20. Yağ alımı – ortalama ağırlık artışı korelasyonu.



Şekil 4.21. Lee indeksi skoru – vücut yağ oranı korelasyonu.



Şekil 4.22. Lee indeksi skoru – epididimal + perirenal yağ toplam (visseral yağ) ağırlığı korelasyonu.



Şekil 4.23. Lee indeksi skoru – plazma leptin düzeyi korelasyonu.

## 5. TARTIŞMA

Obezite, dünyada küresel çapta epidemik düzeylere ulaşmıştır. Toplumsal değişiklikler, ekonomik büyüme, besin pazarının modernizasyonu ve gelişmesi ile fiziksel aktivitenin azalması obezitenin epidemik hale gelmesinde rol oynamaktadır (119). Dünyada son 30 yılda vücut ağırlığında gözlenen kalıcı artış obezite epidemisi olarak ifade edilmektedir (57). Obezite, insanlarda kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, uyku apnesi ve kanser gibi çeşitli sağlık sorunları ile ilişkilidir. Obezite ile ilişkili sağlık sorunlarına ilişkin veriler daha çok insanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilse de bu sağlık sorunlarının altında yatan temel moleküler mekanizmalar henüz tam olarak belirlenmemiştir (119). Obezitenin altında yatan genetik, epigenetik, fizyolojik vb. faktörleri anlamada fare ve sıçan modelleri gibi deneysel hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalar önemlidir (58).

Sıçan ve farelerde DİO için yağdan gelen enerjisi farklılık gösteren katı ya da sıvı formda yüksek yağlı veya yüksek yağ/yüksek şekerli diyetler gibi çeşitli, lezzeti yüksek diyetler kullanılmaktadır. Diyetler çoğunlukla tek başına sunulmakta olup daha az sıklıkla farklı katı ve/veya sıvı diyet kombinasyonlarından seçim yapılarak da sunulmaktadır. Bu uygulama, hayvanların tercih ettikleri makro besin ögesi bileşimini seçmelerine olanak veren bir paradigmadır. İnsan beslenmesine yönelik ticari olarak piyasada bulunan çeşitli süpermarket besinlerinin karışımından veya bunlara benzer diyet bileşenlerinden oluşan diyetler kafeterya diyeti olarak adlandırılmakta olup DİO çalışmalarında kullanılmaktadır (35). Obeziteye yatkınlık, sıçanlara verilen besinlerin çeşitliliği ve besin bileşiminden etkilenmektedir (151). CAF içerisinde bulunan, lezzet odaklı atıştırılabilir besin tüketimindeki çeşitlilik sebebiyle gözlenen yüksek düzeydeki hiperfajinin vücutta yüksek miktarda yağlanmayla birlikte hızlı ağırlık kazanımına yol açtığı bildirilmiştir (35). Sıçanlara CAF'ta olduğu gibi çeşitli, lezzeti yüksek besinlerin bir arada sunulması DİO'yu hızla uyarmaktadır. Erken yaşta HF ile beslenen sıçanlarda ise aşırı ağırlık artışları birkaç ay içinde gözlenebilmiştir (151).

Kafeterya diyeti ve yüksek yağlı diyetin obezite ve obezite ile ilgili komplikasyonlar üzerindeki etkileri ortaya konulmuş olsa da, literatüre bakıldığında bu iki diyetin doğrudan karşılaştırıldığı çalışma sayısının kısıtlı olduğu görülmektedir (23, 24, 101, 152). Bu nedenle bu çalışmada kafeterya diyeti ve yüksek yağlı diyetin;

sıçanların besin tüketimi, obezite ve obezite ile ilişkili biyokimyasal parametreler üzerindeki olası ayrıştırıcı etkileri; diyet modellerinin hayvanlarda obezite üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar temel alınarak belirlenen parametreler dâhilinde değerlendirilmiştir.

### **5.1. Besin Tüketimi, Enerji, Makro Besin Ögesi ve Sodyum Alımlarına Ait Bulguların Değerlendirilmesi**

Sıçanların ortalama besin tüketimleri CAF grubunda, C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek iken HF grubunun besin tüketimi C grubundan anlamlı derecede düşüktür. CAF grubunun besin tüketimi HF grubundan da anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; 15 hafta süresince CAF ile beslenmiş sıçanların besin tüketimleri C ve HF grubundan anlamlı derecede yüksek bulunurken; enerjinin toplam %45'i domuz yağı (*lard*) (%40) ve soya fasülyesi yağından (%5,6) gelen bir HF ile beslenmiş sıçanların besin tüketimleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (23). Aynı şekilde 12 hafta boyunca CAF ile beslenmiş C57BL/6J ırkı farelerin besin tüketimleri C ve HF grubundan anlamlı derecede yüksek bulunurken HF ile beslenmiş olan grubun besin tüketimleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (101).

Kafeterya diyetinin kemirgenlerde hiperfaji ve obeziteyi klasik HF'lerden daha fazla oranda uyardığı bildirilmiştir (24). HF ile beslenen sıçanlarda HF grubunun besin tüketiminin kontrol grubundan az olması diyetin yüksek enerji içeriğine bağlanmıştır (120). Diyetin enerji yoğunluğunun yüksek olmasının hayvanları toplam besin alımlarını azaltmaya yönelttiği öne sürülmüştür (152). Ancak bu çalışmada CAF tüketen sıçanlarda bu etki gözlenmemiştir. CAF'ın içeriğinde yer alan şeker ve tuz gibi tat bileşenlerinin, yağın getirdiği doygunluk hissi ve lezzetliliğe kıyasla iştahı kontrol edememede daha etkili oldukları bildirilmiştir. Ayrıca CAF içerisinde bulunan, lezzet odaklı atıştırılmalık besinlerin çeşitliliği de bu konuda etkilidir (152). Bunun yanı sıra HF ile beslenen hayvanlar, diyetin enerji yoğunluğuna göre minimum miktarda HF tüketerek, tükettikleri besin miktarlarını kompanse edebilmektedirler (18). HF grubu sıçanların besin tüketimlerinde zamanla gözlenen azalma, adapte edici bu mekanizma ile açıklanabilir.

Bu çalışmada sıçanların ortalama enerji alımları CAF grubunda C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksektir ( $p<0,001$ ). HF grubunda ise C grubuna kıyasla bir yükseklik olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca CAF grubunda HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla enerji alımı olduğu görülmektedir. Bu araştırmayla benzer olarak 15 hafta süresince CAF veya enerjinin %45'i hindistan cevizi yağından gelen bir HF ile beslenen BALB/c ırkı farelerin enerji alımları hem CAF hem de HF gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. CAF grubunun enerji alımı aynı zamanda HF grubundan da yüksektir. Ancak HF grubunun enerji alımı, bu çalışmaya benzer olarak çalışma haftaları süresince düzenli olarak yüksek düzeyde seyretmemiştir (24).

Yapılan çalışmada HF grubunun besin tüketimi kontrol grubundan düşük olmasına rağmen enerji alımının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubundan yüksek olması sıçanların diyetin yüksek enerji içeriğine adaptasyon ile uyum sağlamalarından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca HF grubu hayvanların besin alımlarını toplam tüketilen gram bazında azaltarak enerji alımlarını koruyabildikleri, CAF grubu hayvanların ise böyle bir oto-regülatör mekanizmaya daha zor bir şekilde uyum sağlayabildikleri öne sürülmüştür (24). Lezzeti yüksek besinlerden oluşan kafeterya diyetinin hem renk hem de tat-koku açısından lezzet odaklı atıştırma besin çeşitliliği sağlaması hayvanların beyin ödül sistemini uyararak ve enerji dengesini sağlayan normal homeostatik mekanizmaları devre dışı bırakarak enerji alımında anlamlı artışlara yol açabileceği bildirilmiştir (24). Ayrıca CAF gibi lezzeti yüksek diyetlerin sıçanların beslenme biçimlerini etkileyerek insanların yeme davranışlarında olduğu gibi atıştırma davranışında artışa yol açabildiği belirtilmiştir (24).

CAF ile beslenmiş genç yaştaki sıçanlarda, atıştırma davranışındaki artışın ağırlık kazanımını artıran yeme alışkanlıklarının oluşmasına yol açabildiği öne sürülmüştür (134). Enerjisi yoğun diyetlerin normal iştah regülasyonunu değiştirdiği belirtilmiş olup CAF'ın sadece yağ içeriğinin değil; diğer besin öğeleri içeriğinin de önemli derecede etkili olduğu gösterilmiştir (23). Kafeterya diyetinin içerisinde yer alan lezzetli bileşenlerin, sıçanların enerji alımları üzerindeki kontrolünü etkileyen ve tokluk eşiğini düşüren temel bileşenler olduğu öne sürülmüştür (152). CAF

sıçanlarının gösterdiği hiperfajide sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak iştah regülasyonunu etkileyen bu etmen önemli olabilir (152).

Bu çalışmada sıçanların ortalama karbonhidrat alımları ve ortalama protein alımları CAF grubunda C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuşken HF grubu sıçanlarının karbonhidrat ve protein alımları C grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca CAF grubu sıçanlarının karbonhidrat ve protein alımları HF grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada; karbonhidrat ve protein alımının gruplara göre grafiksel dağılımı, besin tüketiminin grafiksel dağılımına benzer seyretmiştir. Yapılan başka bir çalışmada 30 gün boyunca CAF veya HF ile beslenen sıçanlarda karbonhidrat ve proteinden alınan enerji bu çalışmayla uyumlu olarak CAF grubunda C ve HF gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olmuştur (152). Yine bu çalışmaya benzer olarak 43 gün boyunca CAF ile beslenmiş sıçanlarda karbonhidrat ve proteinden alınan enerji kontrol grubuna kıyasla sırasıyla %16 ve %14 artmış olup bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yağdan alınan enerji ise 7 kat düzeyde artış göstermiştir. CAF, sıçanların besin tüketimlerini ve enerji alımlarını bu çalışmayla benzer olarak kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artırmış; enerjisi yüksek çeşitli besinlerden oluşan CAF'ın sıçanlarda hiperfajiyi ve obeziteyi uyardığı gösterilmiştir (137).

Yapılan bu çalışmada sıçanların yağ alımları incelendiğinde CAF ve HF gruplarının C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bir yağ alımı olduğu görülmektedir ( $p<0,001$ ). Ayrıca CAF grubunda HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla yağ alımı olduğu gözlenmiştir 7 hafta süresince sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada CAF tüketimi hiperfajiyeye yol açmış ve hiperfajiyeye kaynaklı toplam enerji alımında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artış gözlenmiştir. Toplam enerji alımındaki artıştan sorumlu olan temel faktörün yağ alımındaki önemli artış olduğu belirtilmiştir (65). On beş hafta süresince CAF veya enerjinin toplam %45'i domuz yağı (*lard*) (%40) ve soya fasülyesi yağından (%5,6) gelen bir HF ile beslenen Wistar ırkı sıçanlarda yağ alımı CAF grubunda kontrol ve HF grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olmuştur. HF grubunun yağ alımı da kontrol grubundan yüksek olmuştur (23). Başka bir çalışmada 16 hafta süresince CAF ile beslenmiş Wistar ırkı erkek sıçanların yağ alımı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur

(79). Yapılan çalışmada CAF grubunun yağ alımındaki yükseklik besin tüketimlerine paralel olurken HF grubunda besin tüketimi C grubundan az olmasına rağmen yağ alımının C grubundan yüksek olması, HF grubunun yüksek yağ içeriği sebebiyle miktar olarak diğer besin öğelerinden az, yağdan ise daha fazla enerji vermesi olabilir. Sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da kontrol grubuna kıyasla enerjinin %37'si hindistan cevizi yağı ve soya fasülyesi yağından gelen bir HF ile beslenen grupta benzer sonuçlar gözlenmiş ve yağın tek başına besin alımını ve hiperfajiyi uyarmada anahtar bir rol oynayamadığı bildirilmiştir (152).

Sıçanların sodyum alımları incelendiğinde CAF grubunun C grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu; ancak HF grubunun ise C grubundan anlamlı derecede farklı olmadığı görülmektedir. CAF, sıçanların sodyum alımlarını HF'ye kıyasla anlamlı derecede artırmıştır. Oliva ve arkadaşlarının çalışmasında da bu çalışmayla benzer olarak CAF ile beslenmiş sıçanların sodyum alımları C grubundan yüksek bulunurken; enerjinin %37'si hindistan cevizi yağı ve soya fasülyesi yağından gelen HF; sıçanların sodyum alımlarını C grubuna kıyasla anlamlı derecede etkilememiştir. CAF aynı zamanda HF grubuna kıyasla da sıçanların ortalama sodyum alımlarını anlamlı derecede artırmıştır (152).

## **5.2. Vücut Ağırlığı ve Vücut Kompozisyonuna Ait Bulguların Değerlendirilmesi**

Yapılan bu çalışmada CAF'ın obezogenik etkileri uzun dönemde HF'den daha yüksek olmuştur ve bu durum literatürdeki diğer çalışmalara benzer sonuçlar göstermektedir (23, 27). Bir çalışmada, bir ay süresince CAF veya normal sıçan yemi ile beslenen Wistar ırkı sıçanlarda deney sonu vücut ağırlığı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olmuştur (66). Bir ay süresince CAF; enerjinin %37'si hindistan cevizi yağı ve soya fasülyesi yağından gelen bir HF veya kontrol diyetiyle beslenmiş erkek sıçanlarda CAF, deney sonunda vücut ağırlığını C ve HF gruplarına kıyasla anlamlı derecede artırırken; sıçanların toplam vücut ağırlık kazanımları da CAF grubunda C ve HF gruplarına kıyasla daha yüksek olmuştur. HF ise deney sonu vücut ağırlığı ve vücut ağırlık kazanımı üzerinde CAF kadar etkili olamamış ve kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (152). On altı hafta süresince CAF ile beslenmiş 70 günlük Wistar ırkı erkek sıçanlarda deney sonu

vücut ağırlığı kontrol diyeti tüketen gruptan anlamlı derecede yüksek olmuştur (79). On altı hafta süresince CAF veya HF ile beslenen sıçanlarda CAF grubunda %37 ağırlık artışı gözlenirken bu artış kontrol grubuna kıyasla anlamlı olmuştur. Enerjinin toplam %60'ı domuz yağından (*lard*) (%54,35) ve soya fasülyesi yağından (%5,54) gelen HF ise vücut ağırlığını çalışmanın ilk 1 ayında anlamlı derecede artırırken uzun dönemde 4 ay sonunda HF ile C grubu arasında vücut ağırlığı yönünden bir farklılık gözlenmemiştir (27).

Başka bir çalışmada 60 gün süresince CAF ile beslenmiş Sprague-Dawley ırkı erkek sıçanlarda CAF, deney sonu vücut ağırlığını kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artırırken CAF grubu sıçanların vücut ağırlık kazanımları da kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olmuştur (153). İki bin yedi yılında yapılan bir çalışmada 10 hafta süresince yağsız süt tozu ve bitkisel yağdan gelen toplam yağ oranı %38,5 olan bir HF ile beslenen sıçanların besin tüketimleri ve deney sonu vücut ağırlıkları kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azalırken deney sonu vücut ağırlığı ile toplam besin tüketimi arasında bir korelasyon tespit edilmiştir (154). Yapılan bu çalışmada besin tüketimi ile ortalama ağırlık artışı arasında orta derecede bir korelasyon olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmada HF'nin kontrol grubuna kıyasla vücut ağırlığı üzerindeki azaltıcı etkilerinin sebebi HF grubu sıçanların besin tüketimlerinin zamanla azalması; buna paralel olarak da zaman içerisinde vücut ağırlığı kazanımlarındaki azalma ve besin tüketimi ile ağırlık kazanımları arasında bulunan korelasyon ile açıklanabilir.

Lee indeksi sıçanlarda obezite düzeyini saptamada kullanılmakta olup vücut yağ oranı ile korelasyonu olduğu öne sürülmüştür (13). Yapılan çalışmada Lee indeksi skoru CAF grubunda C grubuna kıyasla anlamlı derecede artarken ( $p=0,021$ ), HF ve CAF grupları arasında farklılık tespit edilmemiştir. Sadece CAF grubunun 310 sınır değerinin üzerinde Lee indeksi skor ortalamasına sahip olduğu gösterilmiştir. CAF ile 16 hafta boyunca beslenen Wistar ırkı erkek sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada CAF grubunun Lee indeksi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (79). Sekiz haftalık Wistar ırkı sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada 6 hafta sonunda CAF'ın Lee indeksi üzerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bir etkisi olmuştur (2). CAF'ın ve enerjisinin toplam %60'ı

domuz yağından (*lard*) (%54,35) ve soya fasülyesi yağından (%5,54) gelen HF'nin etkilerinin incelendiği başka bir çalışmada 16 hafta sonunda Lee indeksi CAF grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunurken HF grubu ile kontrol grubu arasında bir farklılık bulunmamıştır (27). On iki hafta süresince CAF veya %35,5 oranında domuz yağı (*lard*) içeren bir HF ile beslenen fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise gruplar arasında Lee indeksi açısından bir farklılık tespit edilmemiştir (101). Yapılan bu çalışmada obezogenik etki gösteren CAF'ın obezite belirleyicisi olan Lee indeksi üzerindeki etkileri literatürdeki diğer çalışmalarla desteklenmiştir (2, 79). Bu çalışmada HF'nin Lee indeksi üzerinde kontrol grubuna kıyasla bir farklılık oluşturmaması literatürde de gösterilmiştir (27, 101). HF grubu sıçanların deney sonu vücut ağırlıklarının kontrol grubundan az olması ve sıçanların obezite oluşturacak düzeyde ağırlık kazanmamaları bu duruma sebep olmuş olabilir.

Bu çalışmada vücut azot ve protein oranları gruplar arasında farklılık göstermemiştir. CAF, sıçanların vücut yağ oranlarını C ve HF gruplarına kıyasla anlamlı derecede artırmıştır. Vücut su oranları ise CAF grubunda C ve HF gruplarına kıyasla anlamlı derecede azalmıştır. HF ve C grupları arasında vücut yağ ve vücut su oranları açısından fark yoktur. CAF ve HF'nin vücut kompozisyonu üzerindeki etkileri yapılan başka çalışmalarla da gösterilmiştir. On dört hafta boyunca yüksek kalorili çeşitli kafeterya diyetleri ile beslenmiş Wistar ırkı sıçanların vücut protein ve vücut su oranları kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük, vücut yağ oranları ise anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (145). Yirmi sekiz gün boyunca CAF ile beslenmiş Sprague-Dawley ırkı erkek sıçanlarda vücut yağ oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artarken vücut protein oranı ve vücut su oranlarında ise kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır (155). Yapılan bu çalışmada C ile HF grupları arasında vücut protein ve azot oranları arasında fark bulunmaması, diyetlerin protein içeriklerinin birbirlerinin aynısı olmasından kaynaklanıyor olabilir. CAF daha düşük oranda protein içermesine rağmen besin tüketiminde C ve HF gruplarına kıyasla gösterdiği artışa paralel olarak gözlenen protein alımındaki yükseklik, vücut protein oranının yükselmesine etki etmiş olabilir.

İki bin yedi yılında yapılan bir çalışmada 10 hafta boyunca yağsız süt tozu ve bitkisel yağdan gelen toplam yağ oranı %38,5 olan bir HF ile beslenmiş 35 günlük

Wistar ırkı sıçanların deney sonu vücut ağırlıkları ve besin tüketimleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha az olurken HF, sıçanların vücut toplam yağ ağırlığını anlamlı derecede etkilememiştir (154). Castro ve arkadaşlarının 10 haftalık erkek Wistar ırkı sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada 12 gün boyunca CAF ile beslenmiş sıçanların vücut yağ içerikleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (77). Ong ve arkadaşlarının Wistar ırkı sıçanlar üzerinde yaptığı bir araştırmada 8 hafta süresince CAF ile beslenmiş sıçanların vücut yağ oranları kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artmıştır (136). Oliva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CAF, 1 ay sonunda sıçanların vücut yağ oranını kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artırırken; enerjinin %37'si hindistan cevizi yağı ve soya fasülyesi yağından gelen bir HF ile beslenmiş olan HF grubunun vücut yağ oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede değişmemiştir. Vücut su oranı ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (152). Yapılan bu araştırmada CAF'ın kontrol grubu ve HF'ye kıyasla vücut yağı üzerindeki etkileri literatürde desteklenmektedir (24, 25, 27). Vücut su oranı ve vücut protein oranı üzerindeki etkileri konusunda literatürde farklı bulguların olduğu görülmektedir (152, 155). Bu farklılığın çalışmalarda kullanılan kafeterya diyetlerinin bir standartının olmamasından kaynaklanabildiği düşünülmektedir.

HF'nin vücut yağ oranı üzerindeki etkileri konusunda literatürdeki bilgiler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda HF tüketimi deney hayvanlarının vücut yağ oranında artışa yol açmıştır (25, 27, 156). Bazılarında ise kontrol grubuna kıyasla bir değişiklik oluşmadığı gözlenmiştir (152, 154). Yağ alımı, ağırlık kazanımı ve vücut yağ içeriğindeki artışla ilişkilidir. Vücut yağındaki değişim, vücut ağırlık kazanımının temel belirleyicisi olarak öne sürülmüştür (152). Bu araştırmada toplam ağırlık artışı ile vücut yağ oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve kuvvetli bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca Lee indeksi skoru ile vücut yağ oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta derecede bir ilişki tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 4.7.). Bu durum yüksek Lee indeksi skoruna, yüksek vücut yağ oranına ve yüksek toplam ağırlık artışına sahip CAF grubu sıçanlarında CAF'ın vücut yağ oranı üzerindeki anlamlı derecedeki etkisini açıklayabilir.

Literatür incelendiğinde; kullanılan HF'lerin yağ oranları ve yağ asidi kompozisyonlarında bir standart olmadığı görülmektedir (121, 131). Daha çok doymuş yağ asidi içeriği yüksek HF'ler kullanılmakla birlikte doymamış yağ asidi içeriği yüksek olan bitkisel yağlar içeren diyetlerin kullanımı da yaygındır (13, 20). Kullanılan farklı yağ türlerinin (bitkisel/hayvansal) ve farklı yağ asidi kompozisyonlarının, çalışmalardan elden edilen sonuçları etkileyebileceği belirtilmiştir (13). Bu araştırmada HF grubu sıçanlarının kontrol grubuna kıyasla daha fazla yağ almalarına rağmen vücut yağ oranı üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmaması, ağırlık kazanımının kontrol grubundan daha az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Aynı zamanda, yağ asidi kompozisyonunun yaklaşık %30'u doymamış yağ asitlerinden gelen tereyağının sıçanların vücudunda adipoz dokuda TG olarak depolanmayıp büyük miktarlarda okside olması; bunun yanı sıra HF içeriğinde bulunan karbonhidratın düşük miktardaki besin tüketimi ile birlikte etki edip karbonhidrat kullanımını azaltarak kompanse edici bir etki göstermesi de etkili olmuş olabilir (152). Yapılan çalışmada karbonhidrat alımı ile ortalama ağırlık artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde bir ilişki tespit edilmiş olup bu durum HF grubunun karbonhidrat alımının ve bununla ilişkili olarak vücut ağırlık kazanımının düşüklüğüne bağlı olarak vücut yağ oranını etkilemiş olabilir (Bkz. Tablo 4.7.) .

### 5.3. Doku ve Organ Ağırlıklarına Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Yüksek yağlı, enerjiden yoğun diyet tüketimi karaciğer ağırlığında artış, inflamasyon ve karaciğer yağlanması ile ilişkilidir (24). CAF'ın deney hayvanlarının karaciğer ağırlığı/büyükülüğü üzerindeki artırıcı etkisi literatürde farklı çalışmalar ile gösterilmiştir (27, 142, 157). Vücut visseral beyaz yağ doku (epididimal ve perirenal) ağırlıkları üzerindeki kontrol grubuna kıyasla artırıcı etkileri de birçok çalışmada bildirilmiştir (23, 25-27, 65, 68, 69, 77, 79, 89, 101, 153). Ayrıca yine birçok çalışmada CAF'ın deney hayvanlarının subkutan kahverengi yağ doku ağırlıkları üzerindeki artırıcı etkileri gösterilmiştir (23, 27, 69, 89, 158). Zeeni ve arkadaşlarının çalışmasında 15 hafta süresince enerjinin %45'i hindistan cevizi yağından gelen bir HF veya CAF ile beslenen BALB/c ırkı erkek farelerde rölatif karaciğer ağırlığı ve hepatik steatozis yüzdesi her iki deney grubunda da kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artarken CAF grubundaki yükseklik HF grubundan daha fazla olmuştur (24).

Lalanza ve arkadaşlarının çalışmasında 8 hafta süresince CAF ile beslenen Sprague-Dawley ırkı sıçanların rölatif karaciğer ağırlıkları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (78). Bu farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar, yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ile uyuşmamaktadır. Yapılan bu araştırmada CAF grubunun karaciğer ağırlığının C grubundan fazla olmasına rağmen rölatif karaciğer ağırlığının C grubundan az olması son vücut ağırlığının C grubundan anlamlı derecede yüksek olması ile açıklanabilir. Sabater ve arkadaşlarının çalışmasında ise yapılan bu çalışmaya benzer olarak 30 gün CAF ile beslenme sonucunda sıçanların rölatif epididimal yağ doku ağırlıkları kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (66).

Vücut ağırlığındaki artışın yağ doku ağırlıklarındaki artışla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve obezitenin etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (153). Yapılan bu araştırmada da, toplam ağırlık artışı ile visseral yağ ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı, kuvvetli bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca obezite belirleyicisi olan Lee indeksi skoru ile visseral yağ ağırlığı arasındaki iyi dereceli ilişki düşünüldüğünde, CAF'ın obezitenin etkilerinin yüksek olduğu görülmektedir. İki diyetin de [CAF ve enerjinin toplam %60'ı domuz yağı (*lard*) ve soya fasülyesi yağından gelen bir HF] gen ekspresyonunu benzer şekilde uyarmasına rağmen CAF tüketen sıçanların ticari HF tüketenlere kıyasla daha fazla ağırlık kazandıkları, adipozitede daha çok artış olduğu ve serum insülin, leptin, TG seviyelerinde daha fazla değişikliklere yol açtığı belirtilmiştir (64). Ancak bu araştırmada kullanılan diyetlerin karaciğer ve adipoz dokuda inflamatuvar belirteçler ile gen ekspresyonu üzerindeki etkileri çalışılmamıştır.

Farklı yağ türleri ve bileşimlerine sahip HF'lerin deney hayvanlarında karaciğer ağırlığı üzerindeki etkileri çelişkili sonuçlar göstermiştir (27, 159, 160). MacQueen ve arkadaşlarının çalışmasında standart yeme %10 oranında sığır iç yağı (*tallow*) eklenmiş HF ile 12-14 hafta beslenen sıçanlarda HF, deney hayvanlarının karaciğer ağırlıklarını/büyükliklerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artırmıştır (142). Reynes ve arkadaşlarının çalışmasında ise anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (27). Lavoie ve arkadaşlarının çalışmasında 50 gün süresince enerjinin %42'si domuz yağı (*lard*) ve mısırözü yağından gelen bir HF ile beslenen sıçanların

rölatif karaciğer ağırlıkları vücut ağırlıkları ile orantılı olarak kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmıştır (161). Yapılan bu araştırmada HF grubu sıçanlarının vücut ağırlık kazanımlarının ve son vücut ağırlıklarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede az olması, karaciğer ağırlıklarının da (net ve rölatif) orantılı olarak kontrol grubundan daha az olmasına sebep olmuş olabilir. Ayrıca literatürde yapılan araştırmalara bakıldığında kullanılan HF'lerin içeriği ve yağdan gelen enerji yüzdeleri arasında bir standart bulunmadığından dolayı farklı çalışmalarda farklı etkiler gözlenmiş olabilir (120, 122, 123, 131).

Enerjinin %60'ı domuz yağı (*lard*) ve soya fasülyesi yağından gelen HF'nin deney hayvanlarında vücut yağ dokuları üzerindeki etkilerine bakıldığında; birçok çalışmada vücut visseral beyaz yağ doku ağırlıklarında (epididimal ve perirenal) kontrol grubuna kıyasla artışa yol açtığı; ancak bu artışın CAF ile beslenmiş gruptan anlamlı derecede daha az olduğu gözlenmiştir (25-27). Ancak bazı çalışmalarda ise enerjinin %60'ı domuz yağı (*lard*) ve soya fasülyesi yağından gelen bir HF'nin veya %35,5 oranında domuz yağı (*lard*) içeren HF'lerin rölatif ve net vücut beyaz yağ doku ağırlıklarında (visseral ve derialtı) kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık yaratmadığı görülmektedir (14, 101). Okere ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enerjinin %60'ı yağdan gelen doymuş yağdan zengin bir HF ile 8 hafta süresince beslenen Wistar ırkı sıçanların rölatif epididimal yağ ağırlıkları kontrol grubuna kıyasla farklılık göstermemiştir (162). Bu araştırmada da HF; literatürle uyumlu olarak, sıçanların epididimal, perirenal ve visseral yağ doku net miktarlarını C grubuna kıyasla azaltmış; ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamıştır (14, 162). Ayrıca epididimal, perirenal ve visseral beyaz adipoz doku net ağırlıklarına paralel olarak rölatif epididimal, perirenal ve visseral beyaz adipoz doku ağırlıklarını da C grubuna kıyasla anlamlı derecede etkilememiştir.

HF grubu sıçanlarının vücut ağırlık kazanımlarının ve son vücut ağırlıklarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede az olması, vücut toplam yağ oranlarının ise kontrol grubundan farklılık göstermemesi; vücut yağlanma durumlarının yani epididimal, perirenal ve visseral yağ ağırlıklarının kontrol grubundan farklılık göstermemesine yol açmış olabilir. Ayrıca yine kullanılan HF'lerin içeriklerinin oldukça değişmesi de yapılan diğer çalışmalarla arasında vücut beyaz yağ dokuları

açısından farklılık görülmesine neden olmuş olabilir. HF'lerin belirli gen ekspresyonlarını uyararak obezite ve metabolik sendrom gibi sağlık sorunları riskinde artışla ilişkili metabolik değişikliklere yol açabileceği varsayılmaktadır (64). HF'lerin gen ekspresyonunu leptin ve insülinle ve insülin sinyalizasyonunu değiştiren yağ asidi ve glikoz gibi besin öğeleri ile etkilediği belirtilmektedir (64). HF ile beslenmenin yağ asidi katabolizması ile ilişkili genlerin ekspresyonunu uyardığı ve karaciğer ile yağ doku gibi temel homeostatik dokularda lipogenezle ilgili gen ekspresyonunu azalttığı belirtilmiştir (64). Bu durumun yüksek miktarda yağ tüketimini karşılayabilmek için geliştirilen kompanse edici bir fizyolojik yanıt olduğu öne sürülmektedir (64). Ancak yüksek yağlı diyetin bu etkisi yağ türü ve miktarına bağlı olmakla birlikte farklı hayvan modellerinde spesifik etkiler de gözlenmektedir (64). Bu araştırmada kullanılan diyetlerin karaciğer ve yağ dokuda gen ekspresyonu üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. Karaciğer ve yağ dokuda meydana gelen gen ekspresyonu değişiklikleri de elde edilen sonuçları etkileyebilmektedir.

HF'nin subkutan kahverengi yağ doku ağırlığı üzerindeki çelişkilidir. Reynes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enerjinin %60'ı domuz yağı (*lard*) ve soya fasülyesi yağından gelen bir HF ile 12 ya da 16 hafta süresince beslenen sıçanların skapulalar arası kahverengi yağ doku miktarı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede değişmemişken; CAF grubu sıçanlarının ise hem HF hem de C grubuna kıyasla anlamlı derecede yükselmiştir (27). Sampey ve arkadaşlarının çalışmasında ise 15 hafta süresince enerjinin toplam %45'i domuz yağı (*lard*) (%40) ve soya fasülyesi (%5,6) yağından gelen bir HF ya da CAF ile beslenmiş Wistar ırkı erkek sıçanlarda HF sıçanların KYD ağırlığını kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artırırken CAF grubu sıçanların KYD ağırlığı ise her iki gruptan da daha yüksek olmuştur (23). Yapılan araştırmada HF'nin sıçanların hem subkutan kahverengi yağ net ağırlığını hem de rölatif ağırlığını kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede değiştirmemesi visseral yağ doku ağırlıkları (net ve rölatif) ve vücut toplam yağ ağırlığını da kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede etkilememesinden kaynaklanıyor olabilir. Enerjinin toplam %60'ı domuz yağı (*lard*) ve soya fasülyesi yağından gelen HF tüketimiyle KYD'de yağ asidi oksidasyonu azalırken termogenezin arttığı gösterilmiştir (64).

İnsanlarda obezite, böbrek disfonksiyonu ve hipertansiyon gibi böbrekle ilişkili metabolik bozukluklarla bağlantılıdır. Yüksek yağlı diyetler ve obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar, böbrek hasarının şiddetine katkıda bulunmaya ve artırmaya neden olabilir. Ancak insanlarda gözlenebilen bu metabolik sorunların hayvan modellerinde yeterince çalışılmaması oluşabilecek organ hasarının etiyolojisini anlamada sorun yaratmaktadır (24). Literatürde kafeterya diyetlerinin sıçan ve farelerde normal organ fonksiyonu üzerindeki etkileri karaciğer ve yağ dokular ile sınırlı olup böbrek vb. diğer organlar üzerindeki patolojik, morfolojik ve fizyolojik etkileri bilinmemektedir (24). Yapılan bu çalışmada CAF, sıçanların böbrek net ağırlığını kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede etkilememişken HF anlamlı derecede azaltmıştır. Ancak CAF, uzun dönemde HF grubuna kıyasla sıçanların böbrek net ağırlıklarını anlamlı derecede artırmıştır. CAF, sıçanların rölatif böbrek ağırlıklarını kontrol ve HF grubuna kıyasla anlamlı derecede azaltırken HF ve C grupları arasında rölatif böbrek ağırlıkları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. CAF grubunun böbrek ağırlığının C grubundan fazla olmasına rağmen rölatif böbrek ağırlığının C grubundan az olması son vücut ağırlığının C grubundan anlamlı derecede yüksek olması ile açıklanabilir.

Zeeni ve arkadaşlarının çalışmasında CAF ve enerjinin %45'i hindistan cevizi yağından gelen bir HF; farelerin rölatif böbrek ağırlıklarını kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artırırken aynı zamanda kronik interstisyel inflamasyona sebep olmuşlardır. CAF'ın böbrek üzerine zararlı etkileri ise HF'den daha fazla olmuştur (24). Higa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 12 hafta süresince %35,5 oranında domuz yağı (*lard*) içeren bir HF veya CAF ile beslenen farelerin böbrek net ağırlıkları diyet grupları arasında anlamlı derecede değişmemiştir (101). Başka bir çalışmada ise 30 gün sonunda CAF ile beslenen sıçanların rölatif böbrek ağırlıklarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık gözlenmemiş olup bu durum CAF grubu sıçanlarının organ büyüklüklerindeki artışın vücut büyüklüklerindeki artış ile orantılı olduğundan kaynaklandığı öne sürülmüştür (66). Bu çalışmada CAF grubu sıçanlarının HF grubundakilere kıyasla böbrek ağırlıklarının artması genel olarak deney süresince anlamlı derecede artan vücut ağırlıklarından kaynaklanıyor olabilir. HF grubunun ise daha az böbrek ağırlığına sahip olması genel olarak düşük olan vücut ağırlıkları ile açıklanabilir.

Literatürde, deney hayvanlarında CAF ve HF'nin beyin üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar çoğunlukla ödül sistemi, iştah regülasyonu, davranış mekanizmaları ve çeşitli sinyalizasyon mekanizmaları üzerinedir (163-166). CAF ve HF'nin beyin ağırlığı, patofizyolojisi ve morfolojisi üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Sabater ve arkadaşlarının çalışmasında 30 gün süresince CAF ile beslenmiş sıçanlarda CAF, sıçanların rölatif beyin ağırlıklarını anlamlı derecede azaltmıştır (66). Yapılan çalışmada da CAF, sıçanların rölatif beyin ağırlıklarını C grubuna kıyasla değiştirmezken HF ise C grubuna kıyasla artırmış; ancak bu yükseklik anlamlı düzeyde olmamıştır. Ayrıca CAF, sıçanların rölatif beyin ağırlıklarını HF grubuna kıyasla anlamlı derecede azaltmıştır. Sıçanların beyin net ağırlıkları arasında ise diyet grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. CAF, beyin net ağırlığını her iki gruba kıyasla artırsa da bu artış anlamlı düzeyde olmamıştır.

#### **5.4. Plazma ve Karaciğerde Yapılan Biyokimyasal Analizlere Ait Bulguların Değerlendirilmesi**

Obezite, insülin ve leptin salınımı ve işlevlerindeki bozukluklar ile glikoz intoleransı ve hiperinsülinemi gibi metabolik bozuklukların gelişimiyle ilişkilidir (2, 15). Kafeterya diyetine maruziyetin, hiperfajiyi uyarak hızlı ağırlık kazanımı, yağ dokularda artış, glikoz ve insülin intoleransı ile sonuçlandığı belirtilmiştir (23). Ayrıca HF'lerin glikoz metabolizmasını bozduğu, glikoz üretimini anormal düzeyde uyardığı, hiperinsülinemi ve insülin direncine neden olabildiği bildirilmiştir (15). Yapılan bu araştırmada sıçanların plazma glikoz, insülin ve insülin direnci belirteci olan HOMA-IR indeksi skoru ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşmamıştır. CAF grubunun glikoz, insülin ve HOMA-IR indeksi değerleri diğer gruplara kıyasla oldukça yüksek olsa da bu yükseklik anlamlı düzeyde olmamıştır. Bu çalışmaya paralel olarak BALB/c ırkı farelere 15 hafta boyunca *ad libitum* olarak verilen CAF ve HF, sıçanların serum glikoz seviyelerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede değiştirmemişken CAF, introperitoneal glikoz tolerans testi sonucunda sıçanların glikoz toleransını azaltmıştır (24). Castro ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada kısa süreli (12 gün) CAF uygulaması sıçanların açlık kan glikozu ve plazma insülin düzeyleri üzerinde etkili olmamış ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir değişiklik yaratmamıştır (77). Başka bir araştırmada CAF uygulaması 8 hafta

sonunda sıçanların plazma insülin konsantrasyonlarını kontrol grubuna kıyasla değiştirmemiştir (136).

Kırk gün süresince CAF uygulaması, yapılan araştırmaya paralel olarak Wistar ırkı sıçanların vücut ağırlıklarını artırıp obezite özellikleri göstermelerine neden olsa da serum glikoz düzeylerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede etkilememiştir. Bu durumun ise artan insülin salınımının glikozun aktivitesini baskılayarak normoglisemiye sağladığı kompanse edici bir mekanizmadan kaynaklanabildiği öne sürülmüştür (2). Gomez-Smith ve arkadaşlarının Sprague-Dawley ırkı sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada CAF, uzun dönemde (3 ya da 4 ay) sıçanların açlık kan glikoz düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla artışa yol açmasa da serum insülin düzeylerini anlamlı derecede, 2 katından fazla yükseltmiştir. CAF, sıçanlarda hiperinsülinemiye ve glikoz toleransında bozukluğa yol açmıştır (68). Benzer olarak, 15 gün boyunca dişi Wistar ırkı sıçanlara kontrol diyeti ve CAF uygulanan bir çalışmada plazma glikoz seviyesi CAF tüketimi ile etkilenmemiştir (89). İki bin on bir yılında yapılan bir çalışmada 15 hafta sonunda CAF grubunda sıçanların açlık plazma glikoz düzeyleri kontrol ve HF gruplarına kıyasla anlamlı derecede artarken HF grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık oluşmamıştır. Sıçanların açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR indeksleri ise hem CAF hem de enerjinin toplam %45'i domuz yağı (*lard*) ve soya fasülyesi yağından gelen bir HF ile beslenen HF grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yükselmiş olup bu artış CAF grubunda daha belirgin olmuştur (23).

İki bin on altı yılında yapılan bir araştırmada CAF 16 hafta sonunda sıçanların plazma glikoz düzeylerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede etkilememişken plazma insülin düzeylerini anlamlı derecede artırmıştır (69). Oliver ve arkadaşlarının 16 hafta süresince Wistar ırkı erkek sıçanlar üzerinde yaptığı araştırmada CAF, sıçanların açlık serum glikoz düzeylerini ve HOMA-IR indekslerini kontrol grubuna kıyasla artırırken açlık serum insülin düzeylerini değiştirmemiştir (111). Estadella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, enerjinin toplam %35'i toz haline getirilip karıştırılmış standart yem, yer fıstığı, sütlü çikolata ve bisküvi yağından gelen bir HF ile 81 gün boyunca beslenen Wistar ırkı erkek sıçanların serum glikoz ve insülin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede değişmemiştir (15). Stanimirovic

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enerjinin %42'si yağdan gelen bir HF ile 10 hafta süresince beslenmiş Wistar ırkı dişi sıçanların serum insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri kontrol grubu ile farklılık göstermemiştir (122). Gamelin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 24 hafta sonunda HF 3 haftalık Wistar ırkı sıçanların açlık plazma insülin düzeylerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede etkilememiştir (124). Rodrigues ve arkadaşlarının çalışmasında HF, 18 hafta sonunda sıçanların açlık plazma insülin düzeylerini etkilememiş ve HF grubu sıçanlarda insülin direnci gelişimi görülmemiştir (121). Reynes ve arkadaşlarının çalışmasında da CAF, 16 hafta sonunda sıçanların açlık serum glikoz ve insülin düzeyleri ile HOMA-IR indekslerini HF ve kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede artırırken bu parametreler üzerinde HF'nin bir etkisi tespit edilmemiştir (27). Son yıllarda yapılan başka çalışmalarda da enerjinin %60'ı yağdan gelen bir HF uygulamasının sıçanların insülin direnci belirteci olan HOMA-IR indeksi üzerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede farklılık yaratmadığı gösterilmiştir (25, 26).

Bu araştırmada da genel olarak tüm gruplarda yüksek düzeyde seyreden insülin seviyeleri kan glikoz düzeyinin dolayısıyla da HOMA-IR indeksinin gruplar arasında farklılık göstermemesine yol açmış olabilir. Ayrıca glikoz ve insülin toleransını değerlendirmeye yönelik bir analiz yapılmadığı için elde edilen sonuçların glikoz ve insülin toleransındaki değişikliklerden de etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca yağ içeriği yüksek diyetlerin tüketimiyle hepatik glikoz üretimi, periferik dokulara insülin bağımlı glikoz alımı ve insülin duyarlılığında meydana gelebilecek olası değişikliklerin de kan glikoz ve insülin homeostazisi üzerinde etkili olabildiği belirtilmiştir. Hepatik insülin duyarlılığındaki azalma çoğunlukla yüksek miktarda bulunan yağın glukoneogenez veya hipotalamus üzerindeki etkilerine bağlanmıştır. Diyetle maruziyet süresi uzadıkça diyetin yol açtığı zararlı etkilerin daha şiddetli olduğu belirtilmiştir (108). Diğer taraftan, yapılan araştırmada örneklem sayısının az olması, olası çevresel etkenler ve laboratuvar koşullarından dolayı bazı sıçanların strese girme ihtimalinin olması bu sonuçların ortaya çıkmasına yol açmış olabilir. Ayrıca kullanılan diyetlerin içeriklerinin, uygulama sürelerinin ve diyet uygulanan hayvanlarda müdahaleye başlangıç zamanının oldukça farklı olması da farklı sonuçların elde edilmesine sebep olmuş olabilir.

Yapılan bu araştırmada açlık plazma TG değerleri açısından gruplar arasında bir farklılık gözlenmezken CAF, sıçanların açlık plazma total kolesterol düzeylerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artırmıştır. HF'nin açlık plazma TC düzeyleri üzerinde C grubuna kıyasla anlamlı bir etkisi olmamış; CAF grubu ile aralarında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca sıçanların vücut visseral yağ oranı ile plazma TC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmaya paralel olarak Milagro ve arkadaşlarının çalışmasında 8 hafta süresince CAF uygulaması vücut yağ içeriklerini anlamlı derecede artırmasına rağmen Wistar ırkı sıçanların serum TG düzeylerini anlamlı düzeyde etkilememiştir (157). Benzer şekilde diğer bazı çalışmalarda da HF uygulaması sıçanların kan TG düzeylerini insülin düzeylerine paralel olarak kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede etkilememiştir (121, 122, 162). Açlık durumunda düşük insülin seviyeleri lipogenezi azaltıp lipolizi artırmaktadır. BYD'deki insülin sinyalizasyonu da triaçilgliserol sentezini uyarıp yıkımını azaltarak BYD'de lipid depolanmasını artırmaktadır (77).

Bu araştırmaya benzer olarak Meryem ve arkadaşlarının çalışmasında 8 hafta sonunda CAF, sıçanların serum TC düzeylerini rölatif yağ doku ağırlıklarındaki artışa paralel olarak kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yükseltmiştir (3). Macedo ve arkadaşlarının çalışmasında da 40 gün sonunda sıçanların serum TC düzeyleri üzerinde CAF'ın anlamlı derecede yükseltici bir etkisi olmuş ve bu artış visseral yağ doku ağırlığındaki artışa paralel olarak gerçekleşmiştir (2). İki bin on dört yılında yayımlanan bir çalışmada da 8 hafta sonunda CAF dişi sıçanların plazma TC düzeylerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yükseltmiştir (78). Tuncer ve arkadaşlarının çalışmasında enerjinin %45'i yağdan gelen bir HF ile beslenen Wistar ırkı erkek sıçanların serum TG düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede değişmemiştir (167). İki bin on beş yılında yayımlanan başka bir çalışmada da bu çalışmaya paralel olarak 18 hafta süreliğine HF uygulaması sıçanların plazma TC düzeylerini anlamlı derecede etkilememiştir (121). Tantot ve arkadaşlarının çalışmasında benzer olarak 16-32 hafta süreyle HF ile beslenen erkek Long-Evans sıçanlarının plazma TG düzeyleri HF'den anlamlı düzeyde etkilenmemiştir (168). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda CAF'ın HF'ye kıyasla kan TC

düzeyleri üzerinde daha çok etkili olduğu, literatürdeki çalışmalarla da gösterilmiştir (24, 121, 167).

Bu araştırmada CAF, sıçanların karaciğer TG düzeylerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artırırken HF, sıçanlar üzerinde C ve CAF gruplarına kıyasla anlamlı bir farklılık yaratmamıştır. MacQueen ve arkadaşlarının çalışmasında 12-14 hafta süresince CAF ya da HF ile beslenen 3 haftalık Sprague-Dawley ırkı sıçanların karaciğer lipid düzeyleri CAF grubunda kontrol ve HF grubuna kıyasla anlamlı derecede artarken HF grubunda karaciğer morfolojisi kontrol grubuna benzer şekilde normal seyretmiş ve sadece çok hafif bir lipid artışı gözlenmiştir (142). CAF ve HF grupları arasında gözlenen fark diyetin yağ içeriğine değil, büyük olasılıkla yüksek şeker içeriğine bağlanmıştır (142). Sampey ve arkadaşlarının çalışmasında da CAF ve HF sıçanların karaciğerlerinde yağlanmaya yol açarken yağlanma düzeyi CAF grubunda mikroveziküler düzeyde olmuştur (23). Hepatik lipogenez vücutta yağ birikimi ve metabolik hastalıkların oluşumunda etken olup obezite gelişiminde de kısmen rol oynamaktadır (131). Yağlı karaciğer, insanlar ve deneysel hayvan modellerinde gözlenen; büyümüş, yağ içeriği artmış ve anormal metabolik işlevler gösteren karaciğeri tanımlayan bir durum olup obez bireylerde yaygındır (142). Karaciğerde hepatositlerin içerisinde özellikle aşırı TG birikimiyle seyreden histopatolojik bir durumdur (169). Bu araştırmada da obezogenik özellikler gösteren CAF grubu sıçanlarının karaciğer TG içeriği ile birlikte rölatif karaciğer ağırlığı da anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak karaciğer morfolojisi, toplam yağ düzeyi ve fonksiyonuna yönelik bir inceleme yapılmamıştır. Ayrıca hepatik lipogenez düzeyi de incelenmemiş olup çalışmadan elde edilen sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir. Deney hayvanlarına farklı sürelerde CAF verilen başka çalışmalarda da CAF, sıçanların karaciğer TG içeriklerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artırmıştır. Bu çalışmalarda CAF grubu sıçanlarında karaciğer TG düzeyindeki artışa, yapılan bu araştırmada olduğu gibi kan TG düzeyindeki artış ve vücut yağ doku ağırlıklarındaki artış da eşlik etmiştir (3, 65). Bazı çalışmalarda, yağdan gelen enerji yüzdesi farklı düzeylerde olan HF'ler ile beslenen deney hayvanlarında HF, sıçanların karaciğer TG düzeylerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artırmıştır (130, 169). Ancak bu araştırmada bu etki gözlenmemiştir.

Kan lipid düzeyleri obezite, diyabet ve koroner kalp hastalığı gibi rahatsızlıklar için risk belirteçidir (142). Bu çalışmada obezojenik özellikler gösteren CAF grubu sıçanlarının BYD miktarı ve vücut toplam yağ düzeyleri ciddi derecede artmasına rağmen plazma TG seviyeleri gruplar arasında değişmemiştir. Plazma TC düzeyleri ise vücut yağ oranındaki anlamlı derecede artışa eşlik etmiştir. Plazma TG konsantrasyonlarında gözlenen bu durum plazma insülin düzeylerine paralel olarak gerçekleşmiştir. Bu çalışmada Lee indeksi skoruna göre obezojenik özellik göstermeyen HF grubu sıçanlarında karaciğer TG, plazma TG ve plazma TC düzeylerinin diyetten anlamlı düzeyde etkilenmemesi, HF grubu sıçanlarının vücut yağlanma düzeylerinin de kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık göstermemesinden kaynaklanıyor olabilir. Yağ dokuda insülin sinyalizasyonundaki değişimler lipid metabolizmasını etkilemekte olup bu çalışmada insülin sinyalizasyonunun etkileri incelenmemiştir (77). Bundan dolayı insülin sinyalizasyonunda meydana gelmiş olabilecek olası değişiklikler elde edilen sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir. Bunun yanı sıra, yapılan çalışmada örneklem sayısının az olması, olası çevresel etkenler ve laboratuvar koşullarından dolayı bazı sıçanların strese girme ihtimalinin olması bu sonuçların ortaya çıkmasına yol açmış olabilir.

Yapılan çalışmada CAF, sıçanların plazma leptin düzeylerini C grubuna kıyasla anlamlı derecede artırırken HF, C grubuna kıyasla plazma leptin düzeyleri üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. Ayrıca plazma leptin düzeyi CAF grubunda HF grubuna kıyasla da anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Leptin, merkezi sinir sisteminde yüksek oranda eksprese edilen reseptörü aracılığıyla enerji metabolizmasını regüle etmek için yağ depolarına orantılı olarak üretilir (65). Obez bireylerde ve DİO aracılı obezite gelişen hayvanlarda bu durum adipozitedeki artışla orantılı olarak gerçekleşir (99). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak plazma leptin düzeyi ile toplam ağırlık artışı, vücut yağ oranı ve visseral yağ miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir (154). Obezite belirteci olan Lee indeksi skoru ile plazma leptin düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. CAF'a maruziyetin yağ dokularda, özellikle leptinin başlıca sentez yeri olan visseral yağın birikimindeki artışla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (2). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda CAF ve HF ile farklı süreler beslenen sıçanlarda CAF, bu çalışmayı destekleyici olarak sıçanların serum

leptin düzeylerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artırırken HF'nin sıçanların serum leptin düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisi olmamıştır (26, 27). Bu araştırmalarda CAF grubu sıçanlarının serum leptin düzeyindeki artış; vücut ağırlıkları, vücut visseral BYD miktarları, vücut toplam yağ ağırlıkları ve Lee indeksi skorlarındaki artışlara eşlik etmiştir (26, 27).

Muntzel ve arkadaşlarının araştırmasında CAF ile kısa süreliğine beslenen sıçanların plazma leptin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artarken bu artış beyaz ve kahverengi yağ kütleindeki artışla birlikte gerçekleşmiştir (89). CAF ile deney hayvanlarında yapılan başka çalışmalarda da CAF'ın plazma leptin düzeyleri üzerindeki yükseltici etkisi gösterilmiştir (65, 69, 77). CAF tüketimi sonucunda dolaşımdaki leptin düzeyleri ile enerji alımı ve yağ alımı ile deney sonu vücut ağırlığı arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (65). Bu çalışmada CAF grubunun enerji ve yağ alımı, leptin düzeyindeki yüksekliğe eşlik ederken deney sonu vücut ağırlığı ile plazma leptin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir. Ebal ve arkadaşlarının çalışmasında 10 hafta süreyle HF ile beslenen sıçanların serum leptin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Serum leptin düzeyi de bu çalışmayla uyumlu olarak vücut yağ ağırlığı ile pozitif yönde bir korelasyon göstermiştir (154). Başka bir çalışmada da benzer olarak enerjinin %60'ı yağdan gelen, doymamış yağdan zengin bir HF ile beslenen Wistar ırkı sıçanların serum leptin düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca serum leptin konsantrasyonunun epididimal yağ doku kütlesi ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (162).

Hipotalamus-adipoz eksenin besin alımının kontrolüne katkı sağlamaktadır. Leptin bu regülasyonda önemli bir rol oynamakta olup hipotalamustaki reseptörünü hedef alarak anoreksijenik nöropeptidlerin ekspresyonunu artırıp oreksijenik nöropeptidlerin ekspresyonunu azaltır (77). Dolaşımdaki yüksek leptin düzeyleri obezite ile ilişkilidir. Ancak besin alımını yeterli düzeyde baskılayamamaktadır. Bu durum, leptin direncinden kaynaklanan leptin aktivitesindeki baskılanma ile açıklanmaktadır (2, 77). Bu çalışmada da obezojenik özellikler gösteren CAF grubu sıçanları literatürde de gösterildiği gibi yüksek plazma leptin düzeylerine sahip olmalarına rağmen hiperfajik özellikler gösterip besin tüketimlerini artırarak bu

yüksekliğe eşlik etmişlerdir (69, 77). Farelerde yapılan bir çalışmada bu durumun leptin direnci gelişiminde güçlü bir belirleyici olduğu öne sürülmüştür (101). Obezojenik özellikler göstermeyen HF grubu sıçanlarında ise bu durumlar gözlenmemiştir. HF grubunun plazma leptin düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık göstermemesi, vücut toplam yağ oranı ve visseral yağ ağırlıklarının da kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık göstermemesinden kaynaklanıyor olabilir. Bu durum literatürde de desteklenmiştir (154, 162). Obezite, leptin direnci ile ilişkili olup hayvan modellerinde taşıyıcı, reseptör ve post-reseptör düzeyinde gerçekleşen bozukluklar ve leptinin beyindeki işlevlerinde azalmalarla ilişkili olabildiği öne sürülmüştür. Ayrıca leptinin kan beyin bariyeri aracılığıyla taşınmasında dolaşımda yüksek düzeydeki TG'lerin leptinin taşınmasına engel olabildiği bildirilmiştir (2). Bu çalışmada ise sıçanların dolaşımdaki TG düzeyleri arasında farklılık tespit edilmediği için plazma TG düzeylerinin plazma leptin düzeyleri üzerindeki olası etkisi belirsizdir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

### 6.1. Sonuçlar

Bu çalışma, CAF ve HF'nin; sıçanların (n=18) besin tüketimi, obezite gelişim düzeyleri ve obezite ile ilişkili biyokimyasal parametreler üzerindeki olası ayrıştırıcı etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmanın örneklemini 3 haftalık Wistar ırkı erkek sıçanlar oluşturmuştur. CAF (n=6), HF (n=6) ve C (n=6) grupları olmak üzere üç grup bulunan bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi ile Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda maddeler halinde sunulmuştur.

1. C grubunda günlük ortalama besin tüketim miktarı  $20,39 \pm 0,88$  g, HF grubunda  $15,11 \pm 0,88$  g ve CAF grubunda  $37,26 \pm 0,88$  g'dır. CAF grubunun besin tüketiminde C grubuna kıyasla anlamlı derecede yükseklik söz konusudur. HF grubunun besin tüketimi C grubundan anlamlı derecede daha düşüktür. Besin tüketimi CAF grubunda, HF grubundan da daha yüksek tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ). Besin tüketim miktarları üzerinde diyet ve zaman etkileşimi gözlenmiştir ( $p = 0,015$ ). Besin tüketim miktarı hem diyet ( $p < 0,001$ ) hem de zaman faktörlerinden etkilenmiştir ( $p = 0,018$ ).
2. C grubunun günlük ortalama enerji alımı  $53,01 \pm 3,44$  kkal, HF grubunun  $61,26 \pm 3,44$  kkal ve CAF grubunun  $163,83 \pm 3,44$  kkal'dır. CAF grubunun enerji alımı C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksektir ( $p < 0,001$ ). HF grubu ile C grubu arasında enerji alımı açısından anlamlı derecede bir farklılık yoktur. Enerji alımındaki yükseklik CAF grubunda HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazladır ( $p < 0,001$ ). Enerji alımı üzerinde diyet ve zaman etkileşimi söz konusudur ( $p = 0,034$ ). Enerji alımı diyet faktöründen etkilenmişken ( $p < 0,001$ ) zaman faktöründen bağımsızdır ( $p > 0,05$ ).
3. C grubunda günlük ortalama karbonhidrat alımı  $11,03 \pm 0,38$  g, HF grubunda  $6,02 \pm 0,38$  g ve CAF grubunda  $16,16 \pm 0,38$  g'dır. CAF grubunun karbonhidrat alımında C grubuna kıyasla anlamlı derecede yükseklik söz konusudur. HF grubunun karbonhidrat alımı C grubundan anlamlı derecede daha düşüktür. Karbonhidrat alımı CAF grubunda, HF grubundan da daha yüksek tespit

edilmiştir ( $p<0,001$ ). Karbonhidrat alımı üzerinde diyet ve zaman etkileşimi gözlenmiştir ( $p=0,024$ ). Karbonhidrat alımı diyet faktöründen etkilenmişken ( $p<0,001$ ) zaman faktöründen bağımsızdır ( $p>0,05$ ).

4. C grubunun günlük ortalama protein alımı  $4,08\pm0,16$  g, HF grubunun  $3,02\pm0,16$  g ve CAF grubunun  $5,34\pm0,16$  g'dır. CAF grubunun protein alımı C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksektir. HF grubunun protein alımı ise C grubundan anlamlı derecede daha düşüktür. Protein alımı CAF grubunda, HF grubundan da daha yüksek tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Protein alımı üzerinde diyet ve zaman etkileşimi gözlenmiştir ( $p<0,001$ ). Protein alımı hem diyet ( $p<0,001$ ) hem de zaman faktörlerinden etkilenmiştir ( $p<0,001$ ).
5. C grubunda günlük ortalama yağ alımı  $0,55\pm0,22$  g, HF grubunda  $2,72\pm0,22$  g ve CAF grubunda  $8,83\pm0,22$  g'dır. CAF ve HF gruplarının yağ alımında C grubuna kıyasla anlamlı derecede bir yükseklik söz konusudur. Yağ alımındaki yükseklik CAF grubunda HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazladır ( $p<0,001$ ). Yağ alımı üzerinde diyet ve zaman faktörleri etkileşimi gözlenmiştir ( $p=0,047$ ). Yağ alımı diyet faktöründen etkilenmişken ( $p<0,001$ ) zaman faktöründen etkilenmemiştir ( $p>0,05$ ).
6. Sıçanların deney sonu ortalama vücut ağırlıkları C grubunda  $356,53\pm10$  g, HF grubunda  $296,55\pm13,01$  g ve CAF grubunda  $443,38\pm18,11$  g'dır. Müdahale süresince toplam ağırlık artışı C grubunda  $252,12\pm13,29$  g, HF grubunda  $191,62\pm12,12$  g ve CAF grubunda  $330,72\pm18,54$  g olarak bulunmuştur. CAF grubunun ortalama vücut ağırlığı ve toplam ağırlık artışı C grubundan anlamlı derecede yüksek; HF grubunun ise C grubundan anlamlı derecede daha düşüktür. Ortalama vücut ağırlığı ve toplam ağırlık artışı CAF grubunda, HF grubundan da yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ).
7. Lee indeksi skoru C grubunda  $302,02\pm1,28$  g/cm<sup>3</sup>, HF grubunda  $305,45\pm5,82$  g/cm<sup>3</sup> ve CAF grubunda  $318,56\pm3,12$  g/cm<sup>3</sup> olarak tespit edilmiştir. CAF grubunun Lee indeksi skoru C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksektir ( $p=0,021$ ). Lee indeksi skoru açısından HF ile C ve HF ile CAF grupları arasında anlamlı bir farklılık söz konusu değildir.
8. Vücut yağ oranı C grubunda  $\%26,7\pm1,7$ , HF grubunda  $\%23,02\pm1,37$  ve CAF grubunda  $\%40,67\pm2,06$  olarak bulunmuştur. CAF grubunda vücut yağ oranı C

grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksektir ( $p<0,001$ ). HF ve C grupları arasında vücut yağ oranları açısından anlamlı bir farklılık söz konusu değildir. Vücut yağ oranı CAF grubunda HF grubundan da yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

9. Vücut protein oranı C grubunda  $33,23\pm1,98$ , HF grubunda  $33,88\pm1,82$  ve CAF grubunda  $31,05\pm1,36$ 'dır. Vücut azot oranı C grubunda  $5,32\pm0,32$ , HF grubunda  $5,42\pm0,29$  ve CAF grubunda  $4,97\pm0,22$ 'dir. Vücut protein ve vücut azot oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>0,05$ ).
10. Diyet müdahalesi süresince sıçanların haftalık ortalama ağırlık artışları C grubunda  $21,01\pm1,24$  g, HF grubunda  $15,97\pm1,24$  g ve CAF grubunda  $27,56\pm1,24$  g olarak bulunmuştur. Deney süresince sıçanların haftalık ortalama ağırlık artışı CAF grubunda C grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olurken HF grubunda C grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşüktür. CAF grubunun haftalık ortalama ağırlık kazanımı HF grubundan da yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Haftalık ortalama ağırlık kazanımı ( $p=0,034$ ) üzerinde diyet ve zaman etkileşimi gözlenmiştir.
11. Karaciğer ağırlıkları C grubunda  $9,6\pm0,48$  g, HF grubunda  $7,23\pm0,23$  g ve CAF grubunda  $10,75\pm0,38$  g'dır. Rölatif karaciğer ağırlıkları C grubunda  $2,69\pm0,08$ , HF grubunda  $2,45\pm0,04$  ve CAF grubunda  $2,44\pm0,08$ 'dir. CAF ve C grupları arasında karaciğer ağırlıkları açısından anlamlı bir farklılık söz konusu değildir. HF grubu sıçanların karaciğer ağırlıkları C grubundan anlamlı derecede daha düşüktür. CAF grubunun karaciğer ağırlığı HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir ( $p<0,001$ ). Rölatif karaciğer ağırlıkları CAF ve HF gruplarında C grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşüken ( $p=0,044$ ) CAF ve HF grupları arası anlamlı bir fark oluşmamıştır.
12. Perirenal yağ ağırlıkları C grubunda  $3,63\pm0,47$  g, HF grubunda  $2,21\pm0,31$  g ve CAF grubunda  $15,57\pm1,88$  g olarak bulunmuştur. Rölatif perirenal yağ ağırlığı C grubunda  $1,01\pm0,11$ , HF grubunda  $0,74\pm0,09$  ve CAF grubunda  $3,47\pm0,32$ 'dir. CAF grubunun perirenal yağ net ağırlığı ( $p<0,001$ ) ve rölatif perirenal yağ ağırlığı ( $p<0,001$ ), C grubundan anlamlı derecede daha yüksekken C ve HF grupları arası anlamlı bir farklılık yoktur. Perirenal yağ net ağırlığı

( $p<0,001$ ) ve rölatif perirenal yağ ağırlığı ( $p<0,001$ ) CAF grubunda HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir.

13. Epididimal yağ ağırlıkları C grubunda  $4,68\pm0,29$  g, HF grubunda  $3,94\pm0,19$  g ve CAF grubunda  $11,22\pm1,01$  g'dır. Rölatif epididimal yağ ağırlıkları C grubunda  $\%1,31\pm0,06$ , HF grubunda  $\%1,33\pm0,07$  ve CAF grubunda  $\%2,51\pm0,14$  olarak bulunmuştur. CAF grubunun epididimal yağ net ağırlığı ( $p<0,001$ ) ve rölatif epididimal yağ ağırlığı ( $p<0,001$ ), C grubundan anlamlı derecede y kseken C ve HF grupları arası anlamlı bir farklılık yoktur. Epididimal yağ net ağırlığı ( $p<0,001$ ) ve rölatif epididimal yağ ağırlığı ( $p<0,001$ ) CAF grubunda HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir.
14. Visseral yağ (epididimal + perirenal yağ toplamı) ağırlıkları C grubunda  $8,31\pm0,69$  g, HF grubunda  $6,15\pm0,49$  g ve CAF grubunda  $26,8\pm2,66$  g'dır. Rölatif visseral yağ ağırlıkları ise C grubunda  $\%2,32\pm0,15$ , HF grubunda  $\%2,07\pm0,14$  ve CAF grubunda  $\%5,97\pm0,4$  olarak tespit edilmiştir. CAF grubunun visseral yağ net ağırlığı ( $p<0,001$ ) ve rölatif visseral yağ ağırlığı ( $p<0,001$ ), C grubundan anlamlı derecede y kseken C ve HF grupları arası anlamlı bir farklılık yoktur. Visseral yağ net ağırlığı ( $p<0,001$ ) ve rölatif visseral yağ ağırlığı ( $p<0,001$ ) CAF grubunda HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir.
15. Subkutan kahverengi yağ ağırlıkları C grubunda  $0,82\pm0,03$  g, HF grubunda  $0,99\pm0,12$  g ve CAF grubunda  $1,93\pm0,21$  g'dır. CAF grubunun subkutan kahverengi yağ ağırlığı C grubuna kıyasla anlamlı derecede daha y kseken ( $p<0,001$ ) HF ve C grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Subkutan kahverengi yağ ağırlığı CAF grubunda HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir ( $p<0,001$ ). Rölatif subkutan kahverengi yağ ağırlıkları C grubunda  $\%0,23\pm0,01$ , HF grubunda  $\%0,35\pm0,06$  ve CAF grubunda  $\%0,44\pm0,05$ 'tir. CAF grubunun rölatif subkutan kahverengi yağ ağırlığı C grubundan anlamlı derecede y kseken ( $p=0,016$ ) HF ile C ve HF ile CAF grupları arası anlamlı bir farklılık söz konusu değildir.
16. Açlık plazma glikozu düzeyleri C grubunda  $114,61\pm12,87$  mg/dl, HF grubunda  $141,7\pm14,31$  mg/dl ve CAF grubunda  $158,13\pm29,53$  mg/dl'dir. Açlık plazma glikoz düzeylerinde gruplar arası anlamlı farklılık söz konusu değildir ( $p>0,05$ ).

17. Açlık plazma insülin düzeyleri C grubunda  $68,08 \pm 13,97$   $\mu\text{IU/ml}$ , HF grubunda  $52,72 \pm 8,45$   $\mu\text{IU/ml}$  ve CAF grubunda  $129,71 \pm 61,21$   $\mu\text{IU/ml}$ 'dir. Açlık plazma insülin düzeylerinde gruplar arası anlamlı farklılık söz konusu değildir ( $p > 0,05$ ).
18. HOMA-IR indeksi skorları C grubunda  $17,64 \pm 3,03$ , HF grubunda  $18,44 \pm 3,17$  ve CAF grubunda  $45,08 \pm 20,32$ 'dir. HOMA-IR indeksi skorlarında gruplar arası anlamlı farklılık söz konusu değildir ( $p > 0,05$ ).
19. Açlık plazma leptin düzeyleri C grubunda  $1,93 \pm 0,19$  ng/ml, HF grubunda  $1,57 \pm 0,05$  ng/ml ve CAF grubunda  $7,24 \pm 1,19$  ng/ml tespit edilmiştir. CAF grubunun plazma leptin düzeyi C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksektir ( $p < 0,001$ ). HF ve C grupları arasında bir farklılık söz konusu değildir. Plazma leptin düzeyleri CAF grubunda HF grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir ( $p < 0,001$ ).
20. Açlık plazma total kolesterol düzeyleri C grubunda  $148,65 \pm 11,05$  mg/dl, HF grubunda  $172,93 \pm 4$  mg/dl ve CAF grubunda  $184,57 \pm 6,18$  mg/dl tespit edilmiştir. CAF grubunun TC düzeylerinde C grubuna kıyasla anlamlı derecede yükseklik söz konusudur ( $p = 0,014$ ). HF ile C ve HF ile CAF grupları arasında plazma TC düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktur.
21. Açlık plazma trigliserit düzeyleri C grubunda  $195,5 \pm 9,91$  mg/dl, HF grubunda  $234,58 \pm 13,31$  mg/dl ve CAF grubunda  $237,41 \pm 15,87$  mg/dl olarak tespit edilmiştir. Plazma TG düzeyleri açısından gruplar arası anlamlı farklılık söz konusu değildir ( $p > 0,05$ ).
22. Karaciğer trigliserit düzeyleri C grubunda karaciğer ağırlığı başına  $7,78 \pm 0,26$  mg, HF grubunda  $8,62 \pm 0,22$  mg ve CAF grubunda  $8,73 \pm 0,28$  mg'dır. CAF grubunun karaciğer TG düzeylerinde C grubuna kıyasla anlamlı derecede yükseklik söz konusudur ( $p = 0,038$ ). HF ile C ve HF ile CAF grupları arasında karaciğer TG düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.
23. Toplam ağırlık artışı ile vücut yağ oranı ( $r = 0,793$ ,  $p < 0,001$ ), visseral yağ ağırlığı ( $r = 0,853$ ,  $p < 0,001$ ) ve plazma leptin düzeyi ( $r = 0,856$ ,  $p < 0,001$ ) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir.
24. Son vücut ağırlığı ile visseral yağ ağırlığı ( $r = 0,879$ ,  $p < 0,001$ ) ve plazma leptin düzeyi ( $r = 0,868$ ,  $p < 0,001$ ) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir.

25. Visseral yağ ağırlığı ile plazma leptin düzeyi ( $r=0,938$ ,  $p<0,001$ ) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir.
26. Visseral yağ ağırlığı ile plazma total kolesterol düzeyi ( $r=0,493$ ,  $p=0,038$ ) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta derecede bir ilişki tespit edilmiştir.
27. Vücut yağ oranı ile plazma leptin düzeyi ( $r=0,81$ ,  $p<0,001$ ) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir.
28. Ortalama ağırlık artışı ile yağ alımı ( $r=0,295$ ,  $p<0,001$ ) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük derecede bir ilişki tespit edilmiştir.
29. Ortalama ağırlık artışı ile enerji alımı ( $r=0,357$ ,  $p<0,001$ ) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük-orta derecede bir ilişki tespit edilmiştir.
30. Ortalama ağırlık artışı ile karbonhidrat alımı ( $r=0,408$ ,  $p<0,001$ ) ve besin tüketimi ( $r=0,426$ ,  $p<0,001$ ) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta derecede bir ilişki tespit edilmiştir.
31. Lee indeksi skoru ile vücut yağ oranı ( $r=0,587$ ,  $p<0,001$ ) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta derecede bir ilişki tespit edilmiştir.
32. Lee indeksi skoru ile visseral yağ ağırlığı ( $r=0,663$ ,  $p=0,003$ ) ve plazma leptin düzeyi ( $r=0,632$ ,  $p=0,005$ ) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı iyi derecede bir ilişki tespit edilmiştir.

## 6.2. Öneriler

Obezite, dünyada gittikçe yaygınlaşan ve küresel sonuçları olan bir halk sağlığı sorunu olup insülin direnci, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi yaygın olarak görülen kronik rahatsızlıklar için risk faktörüdür. Fiziksel aktivitedeki yetersizlik ve sağlıklı diyet modelleri mevcut obezite epidemisinin oluşmasında büyük rol oynamaktadır. Obezitede, enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkabilen sürekli pozitif enerji dengesinde günlük yaşamda tüketilen diyet türleri büyük önem taşımaktadır. Özellikle lezzeti ve enerji içeriği yüksek, iştah regülasyonunu etkileyen, atıştırılabilir tarzı işlenmiş besinlerden oluşan batı tarzı diyet tüketimi obeziteyle yakından ilişkilidir.

Bu çalışmada, literatür taraması sonucunda vücutta obezite gelişimine yol açabildiği tespit edilen iki diyet türü olan kafeterya diyeti ve yüksek yağlı diyetin sıçanlar üzerindeki etkileri ortaya konmuş olup, CAF'ın hiperfajiyi uyarmada HF'ye kıyasla daha etkin bir model olduğu gösterilmiştir. Lezzeti yüksek işlenmiş besinlerden oluşan kafeterya diyetinin, yüksek yağlı diyetle kıyasla obezite gelişiminde daha sağlam bir model olduğu ortaya konmuştur. Literatürde tartışmalı sonuçları olan yüksek yağlı diyet tüketimi ise bu çalışmada sıçanlarda obeziteyi indüklemekte kafeterya diyeti kadar etkin sonuçlar göstermemiştir. Kafeterya diyeti modeli insanlarda gözlenen obezite koşullarını daha yakından yansıtmakta olup vücutta oluşturduğu zararlar HF'den daha fazla olmuştur. CAF, sıçanlarda obezite ile ilişkili metabolik ve biyokimyasal süreçler üzerinde daha ağır olumsuz etkilere yol açmıştır. Bundan dolayı CAF içerisinde yer alan lezzet odaklı atıştırılabilir besinlerin tüketiminin diyetle sınırlandırılması önerilebilir. Literatürde; obeziteyi uyarmada kullanılan kafeterya diyetlerinin besin içerikleri ve diyetlerde kullanılmak için seçilen besinlerin sayısı, besin öğeleri kompozisyonu ve lezzet açısından bir standardının olmaması, elde edilen sonuçların yorumlanmasında CAF'ın bir dezavantajı olsa da; CAF'ın oldukça çeşitli, lezzeti yüksek, iştahı uyarıcı atıştırılabilir tarzda besinlerden oluşması, obeziteyi uyarmada daha güçlü etki göstermektedir. Düzenli olarak tek bir besin ile beslenmenin getireceği sıradanlık, besin tüketiminde azalmaya yol açabileceğinden, diyetin lezzet odaklı çeşitli atıştırılabilir besinleri içermesi, tüketilebilirliğini artırıp, buna bağlı olarak da obezite gelişiminde önemli rol oynamasını sağlamaktadır. Bu nedenle atıştırılabilir

tarzı besinlerin tüketiminin obeziteyi önlemek açısından diyetle kısıtlanması önerilebilir.

Literatürde, kullanılan CAF ve HF modellerinin içerikleri oldukça çeşitli olup, kullanılan belirli tek bir diyet modeli bulunmadığından dolayı belirli tek bir modelin tek başına obezite ile doğrudan ilişkilendirilemeyeceği unutulmamalıdır. Ancak yine de lezzeti yüksek olan atıştırmalık tarzı besinlerin günlük hayatta yüksek miktarda tüketiminin iştah regülasyonunu bozup yeme davranışı ve beyin ödül sistemi üzerinde yarattığı zararlı etkiler düşünüldüğünde batı diyetinde yer alan kafeterya tarzı besinlerin tüketiminden kaçınılması gerektiği önerilebilir. Ancak bu durum yüksek yağlı diyetler için tartışmalıdır. Yapılan bilimsel çalışmalarda da olduğu gibi kullanılan yağ türü ve miktarındaki farklılıklar obeziteyi uyarmada oluşan farklılıklara temel oluşturmuş olabilir. Bunların yanı sıra diyet bileşimlerinde yer alan karbonhidrat kaynaklarının ve diyetlerin basit karbonhidrat içeriklerinin de farklılık göstermesi obezite oluşumunda meydana gelen farklılıklarda önemlidir. Besinlerin tuz ve basit karbonhidrat içerikleri; lezzeti ve buna bağlı olarak iştahı ve besin tüketimini artıran bir öge olması açısından diyetlerin obezite üzerindeki olumsuz etkilerinde önemlidir. Tuz ve basit karbonhidrat içeriği yüksek besinlerin tüketiminin de obezite oluşumunun önüne geçilmesi açısından diyetle sınırlandırılması önerilebilir.

DİO çalışmalarda kullanılan diyetlerin bir standardının olmaması, çalışmalardan elde edilen sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Kullanılan diyet modellerinde yer alan herhangi bir besin ögesi ya da diyetin lezzet verici/iştah artırıcı özelliği tek başına obezite ve buna bağlı komplikasyonların gelişimi ile ilişkilendirilememektedir. Ayrıca; besin ögesi kompozisyonu, kullanılan besinlerin sayısı ve çeşidi ile birlikte diyetlerin lezzet verici/iştah artırıcı bileşenlerinde de bir standart bulunmamaktadır. Bundan dolayı; bu çalışmada temel amaç bu olmamakla birlikte, kullanılan obezojenik diyet modellerinin besin ögesi kompozisyonu, kullanılan besinlerin sayısı ve çeşidi ile birlikte lezzet verici/iştah artırıcı bileşenler açısından standardizasyonunun sağlanması ve elde edilen sonuçların bu bağlamda değerlendirilmesi DİO çalışmalarının daha doğru ve net bir biçimde yorumlanması açısından önemlidir. Bu bağlamda daha ileri ve kapsamlı çalışmaların yapılması önerilebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Organization WH. Controlling the global obesity epidemic, the challenge [Internet]. WHO; 2017 [Erişim Tarihi 4 Nisan 2017]. Erişim adresi: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>.
2. Macedo I, Madeiros L, Oliveira C, Oliveira C, Rozisky J, Scarabelot V, et al. Cafeteria diet-induced obesity plus chronic stress alter serum leptin levels. *Peptides*. 2012;38(1):189-96.
3. Meryem B, Samira B, Zohra B, Hafida M, Merzouk S, Michel N. Effects of cafeteria diet on lipid metabolism and lipase activities in Wistar rats. *European Chemical Bulletin*. 2016;5(3):99-103.
4. Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı (2014 - 2017). Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2013. Report No.: 773.
5. Mercanlıgil S. şişmanlık. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2012. Report No.: 729.
6. Varlamov O. Western-style diet, sex steroids and metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta* (in press). 2016.
7. Organization WH. Obesity and overweight Fact sheet [Internet]. 2018 [Erişim Tarihi 16 Nisan 2018]. Erişim adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/#>.
8. Argueta D, DiPatrizio N. Peripheral endocannabinoid signaling controls hyperphagia in western diet-induced obesity. *Physiology & Behavior*. 2017;171:32-9.
9. Cordain L, Eaton S, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins B, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(2):341-54.
10. Rosini T, da Silva A, de Moraes C. Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*. 2012;58(3):383-7.
11. Samuels L, Reinecke R, Ball H. Effect of diet on glucose tolerance and liver and muscle glycogen of hypophysectomised and normal rats. *Endocrinology*. 1942;31(1):42-5.
12. Buettner R, Schölmerich J, Bollheimer L. High-fat Diets: Modeling the Metabolic Disorders of Human Obesity in Rodents. *Obesity*. 2007;15(4):798-808.
13. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition research reviews*. 2010;23(02):270-99.
14. de La Serre C, Ellis C, Lee J, Hartman A, Rutledge J, Raybould H. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(2):G440-G8.

15. Estadella D, Oyama L, Dâmaso A, Ribeiro E, Do Nascimento C. Effect of Palatable Hyperlipidic Diet on Lipid Metabolism of Sedentary and Exercised Rats. *Nutrition*. 2004;20(2):218-24.
16. Warden C, Fisler J. Comparisons of diets used in animal models of high fat feeding. *Cell metabolism*. 2008;7(4):277-9.
17. Kakimoto P, Kowaltowski A. Effects of high fat diets on rodent liver bioenergetics and oxidative imbalance. *Redox Biology*. 2016;8:216-25.
18. Thibault L. Animal Models of Dietary-Induced Obesity. In: Conn Pe, editor. *Animal Models for the Study of Human Disease*. First edition ed: Academic Press; 2013. p. 277-303.
19. Reuter T. Diet-induced models for obesity and type 2 diabetes. *Drug discovery today: disease models*. 2007;4(1):3-8.
20. Gajda A. High Fat Diets for Diet-Induced Obesity Models. Research Diets, Inc. 2009.
21. Lai M, Chandrasekera P, Barnard N. You are what you eat, or are you? The challenges of translating high-fat-fed rodents to human obesity and diabetes. *Nutrition & diabetes*. 2014;4(9):1-10.
22. Johnson A, Wilkerson M, Sampey B, Troester M, Hayes D, Makowski L. Cafeteria diet-induced obesity causes oxidative damage in white adipose. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016;473(2):545-50.
23. Sampey B, Vanhoose A, Winfield H, Freerman A, Muehlbauer M, Fueger P, et al. Cafeteria Diet Is a Robust Model of Human Metabolic Syndrome With Liver and Adipose Inflammation: Comparison to High-Fat Diet. *Obesity*. 2011;19(6):1109-17.
24. Zeeni N, Dagher-Hamalian C, Dimassi H, Faour W. Cafeteria diet-fed mice is a pertinent model of obesity-induced organ damage: a potential role of inflammation. *Inflammation Research*. 2015;64(7):501-12.
25. Reynes B, Garcia-Ruiz E, Palou A, Oliver P. The intake of high-fat diets induces an obesogenic-like gene expression profile in peripheral blood mononuclear cells, which is reverted by dieting. *Br J Nutr*. 2016;115:1887-95.
26. Garcia-Ruiz E, Reynes B, Diaz-Rua R, Ceresi E, Oliver P, Palou A. The intake of high-fat diets induces the acquisition of brown adipocyte gene expression features in white adipose tissue. *Int J Obes*. 2015;39(11):1619-29.
27. Reynés B, García-Ruiz E, Díaz-Rúa R, Palou A, Oliver P. Reversion to a control balanced diet is able to restore body weight and to recover altered metabolic parameters in adult rats long-term fed on a cafeteria diet. *Food research international*. 2014;64:839-48.
28. James W. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes*. 2008;32:120-6.
29. Organization WH. WHO International Classification of Diseases [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi 20 Şubat 2017]. Erişim adresi: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.

30. Reports Of The Council On Science And Public Health. American Medical Association; 2013. Report No.: 3. Is Obesity a Disease? (Resolution 115-A-12).
31. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2014. Report No.: SB-SAG-2014/0-931.
32. Heymsfield S, Childers D, Beetsch J, Allison D, Pietrobelli A. Body size and human energy requirements: reduced mass-specific resting energy expenditure in tall adults. *Journal of applied physiology*. 2007;103(5):1543-50.
33. Keys A, Fidanza F, Karvonen M, Kimura N, Taylor H. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis*. 1972;25(6-7):329-43.
34. Organization WH. BMI classification [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi 4 Nisan 2017] Erişim adresi: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).
35. Bake T. Modelling and Mechanisms of Binge Eating and Diet-Induced Obesity [Doctoral dissertation]: University of Aberdeen; 2014.
36. Organization WH. WHO child growth standards: length/height for age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age, methods and development. WHO Press: World Health Organization; 2006. p. 312.
37. Organization WH. Growth reference 5-19 years [Internet]. 2007 [Erişim Tarihi 5 Nisan 2017]. Erişim adresi: [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/).
38. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Blössner M, Lutter C. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutrition*. 2012;15(9):1603-10.
39. Karahan Yılmaz S. Şişman Kadınlarda Farklı Protein İçerikli Diyetlerin Beslenme Durumu Ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi [Doktora]: T.C. Hacettepe Üniversitesi; 2017.
40. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956;4(1):20-34.
41. Chusyd D, Wang D, Huffman D, Nagy T. Relationships between Rodent white Adipose Fat Pads and Human white Adipose Fat Depots. *Frontiers in nutrition*. 2016;3:1-12.
42. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 8–11 December 2008. WHO Press: Department of Nutrition for Health and Development World Health Organization; 2011.
43. Pijl H. Obesity: evolution of a symptom of affluence. *Neth J Med*. 2011;69(4):159-66.

44. de Soysa I, de Soysa A. Do Globalization & Free Markets Drive Obesity Among Children and Youth? An Empirical Analysis, 1990-2013. *International Interactions*. 2017;1-19.
45. British Dictionary definitions for globesity [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi 4 Nisan 2017]. Erişim adresi: <http://www.dictionary.com/browse/globesity>.
46. Finucane M, Stevens G, Cowan M, Danaei G, Lin J, Paciorek C, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *The Lancet*. 2011;377:557-67.
47. Popkin B, Adair L, Ng S. NOW AND THEN: The Global Nutrition Transition: The Pandemic of Obesity in Developing Countries. *Nutr Rev*. 2012;70(1):3-21.
48. World Health Statistics 2015. WHO press: World Health Organization Department of Health Statistics and Information Systems; 2015.
49. OECD. Obesity Update [Internet]. 2014 [Erişim Tarihi 11 Nisan 2017]. Erişim adresi: <http://www.oecd.org/els/health-systems/obesity-update.htm>.
50. Pandit R, Mercer J, Overduin J, la Fleur S, Adan R. Dietary Factors Affect Food Reward and Motivation to Eat. *Obesity facts*. 2012;5(2):221-42.
51. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2011;18(2):139-43.
52. Dhurandhar E, Keith S. The aetiology of obesity beyond eating more and exercising less. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2014;28(4):533-44.
53. la Fleur S, Serlie M. The interaction between nutrition and the brain and its consequences for body weight gain and metabolism; studies in rodents and men. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;28:649-59.
54. de Macedo I, de Freitas J, Torres I. The Influence of Palatable Diets in Reward System Activation: A Mini Review. *Advances in pharmacological sciences*. 2016;2016:1-7.
55. Tümentemur G. Sıçanda Yüksek Yağlı Diyetle Oluşturulan Obezite Modelinde Melatonin Ve Leptin'in Ovaryum Üzerindeki Etkilerinin Stereolojik Yöntemlerle Araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]: T.C. Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2013.
56. Ledikwe J, Ello-Martin J, Rolls B. Portion Sizes and the Obesity Epidemic. *J Nutr*. 2005;135(4):905-9.
57. Levitsky D, Pacanowski C. Free will and the obesity epidemic. *Public Health Nutrition*. 2012;15(1):126-41.
58. Speakman J, Hambly C, Mitchell S, Krol E. The contribution of animal models to the study of obesity. *Laboratory animals*. 2008;42(4):413-32.
59. Gürbüz P, Yetiş G, Çelikcan G. Obezite ve Yağ Dokusu. *TC İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*. 2016;5(8).

60. Cesur G, Gökçimen A. Yağ Dokusunun İşlevsel Sırları. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2012;13(2):47-53.
61. Salopuro T. Studies on selected human obesity candidate genes: Genetic variation and adipose tissue expression [Doctoral Dissertation]. Kuopio University Publications D. Medical Sciences: University of Kuopio; 2009.
62. Berköz M, Yalın S. Yağ Dokusunun İmmünolojik ve İnflamatuvar Fonksiyonları. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2008;1(1):1-9.
63. Hall K. A review of the carbohydrate–insulin model of obesity. Eur J Clin Nutr. 2017;71(3):323-6.
64. Reynés B, Palou M, Palou A. Gene expression modulation of lipid and central energetic metabolism related genes by high-fat diet intake in the main homeostatic tissues. Food & function. 2017;8(2):629-50.
65. Martínez-Micaelo N, González-Abuín N, Ardévol A, Pinent M, Petretto E, Behmoaras J, et al. Leptin signal transduction underlies the differential metabolic response of LEW and WKY rats to cafeteria diet. J Mol Endocrinol. 2016;56(1):1-10.
66. Sabater D, Agnelli S, Arriarán S, del Mar Romero M, Fernández-López J, Alemany M, et al. Cafeteria diet induce changes in blood flow that are more related with heat dissipation than energy accretion. PeerJ. 2016;4:e2302.
67. Pini R, do Vales L, Braga Costa T, Almeida S. Effects of cafeteria diet and high fat diet intake on anxiety, learning and memory in adult male rats. Nutritional Neuroscience. 2016;1-13.
68. Gomez-Smith M, Karthikeyan S, Jeffers M, Janik R, Thomason L, Stefanovic B, et al. A physiological characterization of the Cafeteria diet model of metabolic syndrome in the rat. Physiology & behavior. 2016;167:382-91.
69. Kaakoush N, Martire S, Raipuria M, Mitchell H, Nielsen S, Westbrook R, et al. Alternating or continuous exposure to cafeteria diet leads to similar shifts in gut microbiota compared to chow diet. Molecular nutrition & food research. 2016;61(1):1-9.
70. Çetinkalp Ş, Koylan N, Özer N, Onat A, Özgen A, Koldaş Z, et al. 33 Questions about Triglycerides and Cardiovascular Effects: Expert Answers. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2017;45 (Suppl 1)(1).
71. İçkin M. Kısa ve uzun süreli yüksek ve çok yüksek yağlı diyetlerin sistemik ve doku düzeyindeki etkilerinin karşılaştırılması [Uzmanlık Tezi]: T.C. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi; 2013.
72. Marroquín F, Willoughby D. Factors Regulating Uncoupling Protein-3 (UCP-3) Expression in Skeletal Muscle. J Nutr Health Food Eng. 2015;3(1):00101.
73. Sanchez-Gurmaches J, Hung C, Guertin D. Emerging Complexities in Adipocyte Origins and Identity. Trends in Cell Biology. 2016;26(5):313-26.
74. Şemin İ. Obezite Fizyolojisi. Archives of Clinical Toxicology. 2014;1(1):2-7.

75. Reddy N, Tan B, Barber T, Randeva H. Brown adipose tissue: endocrine determinants of function and therapeutic manipulation as a novel treatment strategy for obesity. *BMC Obesity*. 2014;1(1):13.
76. Kretschmer B, Schelling P, Beier N, Liebscher C, Treutel S, Krüger N, et al. Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance. *Life sciences*. 2005;76(14):1553-73.
77. Castro H, Pomar C, Pico C, Sanchez J, Palou A. Cafeteria diet overfeeding in young male rats impairs the adaptive response to fed/fasted conditions and increases adiposity independent of body weight. *Int J Obes*. 2015;39(3):430-7.
78. Lalanza J, Caimari A, del Bas J, Torregrosa D, Cigarroa I, Pallàs M, et al. Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *PloS one*. 2014;9(1):e85049.
79. Scoaris C, Rizo G, Roldi L, de Moraes S, de Proença A, Peralta R, et al. Effects of cafeteria diet on the jejunum in sedentary and physically trained rats. *Nutrition*. 2010;26(3):312-20.
80. Cypess A, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine A, et al. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1509-17.
81. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(2):E444-E52.
82. Cohen P, Spiegelman B. Brown and beige fat: molecular parts of a thermogenic machine. *Diabetes*. 2015;64(7):2346-51.
83. Krauss S, Zhang C, Lowell B. The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2005;6(3):248-61.
84. Erden Y, Tekin S, Kirbag S, Sandal S. Mitochondrial Uncoupling Proteins in the Brain: Their Structure, Function and Physiological Roles [Beyindeki Mitokondriyal Eslesme Bozucu Proteinler: Yapisi, Islevi ve Fizyolojik Roller]. *Medicine Science | International Medical Journal*. 2015;4(2):2289.
85. Ak C. Bir adipositokin üyesi: Leptin. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2016;23(1):35-41.
86. Trayhurn P. Recruiting brown adipose tissue in human obesity. *Diabetes*. 2016;65(5):1158-60.
87. Rothwell N, Stock M. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature*. 1979;281(5726):31-5.
88. Zafrir B. Brown adipose tissue: research milestones of a potential player in human energy balance and obesity. *Hormone and Metabolic Research*. 2013;45(11):774-85.
89. Muntzel M, Al-Naimi O, Barclay A, Ajasin D. Cafeteria Diet Increases Fat Mass and Chronically Elevates Lumbar Sympathetic Nerve Activity in Rats. *Hypertension*. 2012;60(6):1498-502.

90. Halpern B, Mancini M, Halpern A. Brown adipose tissue: what have we learned since its recent identification in human adults. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(9):889-99.
91. Ahmadi Rendi T. Retroperitoneal Yağ Dokusu Denervasyonunu Takiben Diyetle Obez Yapılmış Sıçanlarda Leptin Sentezi Ve Serum Seviyelerinin İncelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]: T.C Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2015.
92. Kennedy G. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B*. 1953;140(901):578-92.
93. Conde J, Scotece M, Gómez R, López V, Gómez-Reino J, Lago F, et al. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *Biofactors*. 2011;37(6):413-20.
94. Halaas J, Gajiwala K, Maffei M, Cohen S, Chait B, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995;269(5223):543-6.
95. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
96. Özen Ş, Özen G. Leptin hormonu: Egzersiz ve obezite ile ilişkisi. *e-Journal of New World Sciences Academy Sports Sciences*. 2011;6(2):114-27.
97. Kıcalı G. Üniversite öğrencilerinde, beslenme alışkanlıkları ve yeme bağımlılığının, farklı kişilik ve psikiyatrik belirtilerle ilişkisinin incelenmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]: T.C. Selçuk Üniversitesi; 2015.
98. Sáinz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga M, Martínez J. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2015;64(1):35-46.
99. Pan W, Myers Jr M. Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(2):95-105.
100. Barateiro A, Mahú I, Domingos A. Leptin Resistance and the Neuro-Adipose Connection. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8.
101. Higa T, Spinola A, Fonseca-Alaniz M, Evangelista F. Comparison between cafeteria and high-fat diets in the induction of metabolic dysfunction in mice. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2014;6(1):47-54.
102. Savaş H, Gültekin F. İnsülin Direnci ve Klinik Önemi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2017.
103. Fu Z, Gilbert E, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current diabetes reviews*. 2013;9(1):25-53.
104. Chen W, Balland E, Cowley M. Hypothalamic Insulin Resistance in Obesity: Effects on Glucose Homeostasis. *Neuroendocrinology*. 2017;104(4):364-81.
105. Velloso L, Schwartz M. Altered hypothalamic function in diet-induced obesity. *Int J Obes*. 2011;35(12):1455-65.

106. Wang C, Liao J. A Mouse Model of Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance. 2012;821:421-33.
107. Samuel V, Shulman G. Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell*. 2012;148(5):852-71.
108. Morrison C, Huypens P, Stewart L, Gettys T. Implications of crosstalk between leptin and insulin signaling during the development of diet-induced obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2009;1792(5):409-16.
109. Russell W, Baka A, Björck I, Delzenne N, Gao D, Griffiths H, et al. Impact of Diet Composition on Blood Glucose Regulation. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;56(4):541-90.
110. Caimari A, Oliver P, Keijer J, Palou A. Peripheral blood mononuclear cells as a model to study the response of energy homeostasis-related genes to acute changes in feeding conditions. *OMICS A Journal of Integrative Biology*. 2010;14(2):129-41.
111. Oliver P, Reynes B, Caimari A, Palou A. Peripheral blood mononuclear cells: a potential source of homeostatic imbalance markers associated with obesity development. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2013;465(4):459-68.
112. Deer J, Koska J, Ozias M, Reaven P. Dietary models of insulin resistance. *Metabolism*. 2015;64(2):163-71.
113. Wiss D, Criscitelli K, Gold M, Avena N. Preclinical evidence for the addiction potential of highly palatable foods: Current developments related to maternal influence. *Appetite*. 2017;115:19-27.
114. Reynes B, diaz-Rua R, Cifre M, Oliver P, Palou A. Peripheral Blood Mononuclear Cells as a Potential Source of Biomarkers to Test the Efficacy of Weight-Loss Strategies. *Obesity*. 2015;23(1):28-31.
115. Kaya M, Çevik A. Hayvan deneylerinde planlanma ve model seçimi. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*. 2011;1(2):36-9.
116. Tschöp M, Heiman M. Rodent obesity models: an overview. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2001;109(06):307-19.
117. Bortolin R, Vargas A, Gasparotto J, Chaves P, Schnorr C, Martinello KB, et al. A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model: comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. *Int J Obes*. 2017.
118. Gelmez M, Kasapoğlu P, Adaş Ç, Tahralı İ, Gazioğlu S, Çevik A, et al. Metabolik Sendromda Deneysel Hayvan Modelleri. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*. 2012;2(4):15-21.
119. Kanasaki K, Koya D. Biology of Obesity: Lessons from Animal Models of Obesity. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:11.
120. Crespillo A, Suárez J, Bermúdez-Silva F, Rivera P, Vida M, Alonso M, et al. Expression of the cannabinoid system in muscle: effects of a high-fat diet and CB1 receptor blockade. *Biochemical Journal*. 2011;433(1):175-85.

121. Rodrigues L, Mouta R, Costa A, Pereira A, e Silva F, Amado F, et al. Effects of high-fat diet on salivary  $\alpha$ -amylase, serum parameters and food consumption in rats. *Archives of oral biology*. 2015;60(6):854-62.
122. Stanimirovic J, Obradovic M, Jovanovic A, Sudar-Milovanovic E, Zafirovic S, Pitt S, et al. A high fat diet induces sex-specific differences in hepatic lipid metabolism and nitrite/nitrate in rats. *Nitric Oxide*. 2016;54:51-9.
123. Sumaya I, Bailey D, Catlett S. Differential effects of a short-term high-fat diet in an animal model of depression in rats treated with the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, ondansetron, the 5-HT<sub>3</sub> receptor agonist, 2-methyl-5-HT, and the SSRI, fluoxetine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2016;144:78-84.
124. Gamelin F, Aucouturier J, Iannotti F, Piscitelli F, Mazzarella E, Aveta T, et al. Effects of chronic exercise on the endocannabinoid system in Wistar rats with high-fat diet-induced obesity. *J Physiol Biochem*. 2016;72:183-99.
125. Shirai T, Shichi Y, Sato M, Tanioka Y, Furusho T, Ota T, et al. High dietary fat-induced obesity in Wistar rats and type 2 diabetes in nonobese Goto-Kakizaki rats differentially affect retinol binding protein 4 expression and vitamin A metabolism. *Nutrition Research*. 2016;36(3):262-70.
126. Shi H, Clegg D. Sex differences in the regulation of body weight. *Physiology & Behavior*. 2009;97(2):199-204.
127. Arı Z, Ulman C, Taneli F, İşbilen B, Uyanık B, Aldırmaz H, et al. Yüksek Yağ İçerikli Diyet ile Beslenen Sıçanların Arka Bacak Kasında Dehidroepiandrosteron Sülfatın Oksidan Durum Belirteçleri ile Bakır ve Çinko Düzeylerine Etkisi. *Türk J Biochem*. 2008;33(1):1-8.
128. Can Ü. Obezitede Lipid Metabolizması İle İlgili Micro RNA'lar. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2016;2:69-74.
129. Zulet M, Moreno-Aliaga M, Martínez J. Dietary Determinants of Fat Mass and Body Composition. In: Symonds Me, editor. *Adipose Tissue Biology*. Second Edition ed: Springer; 2017. p. 319-82.
130. Aoun M, Feillet-Coudray C, Fouret G, Chabi B, Crouzier D, Ferreri C, et al. Rat liver mitochondrial membrane characteristics and mitochondrial functions are more profoundly altered by dietary lipid quantity than by dietary lipid quality: effect of different nutritional lipid patterns. *Br J Nutr*. 2012;107:647-59.
131. Miller C, Morton H, Cooney P, Winters T, Ramseur K, Rayalam S, et al. Acute exposure to high-fat diets increases hepatic expression of genes related to cell repair and remodeling in female rats. *Nutrition Research*. 2014;34(1):85-93.
132. Sclafani A, Springer D. Dietary Obesity in Adult Rats: Similarities to Hypothalamic and Human Obesity Syndromes. *Physiology & Behavior*. 1976;17(3):461-71.
133. Lackner T. The Effects of Short-Term Consumption of a Western-Style Junk-Food Diet in Rats [Graduation Thesis]: Regis University; 2016.

134. Martire S, Holmes N, Westbrook R, Morris MJ. Altered feeding patterns in rats exposed to a palatable cafeteria diet: increased snacking and its implications for development of obesity. *PLoS One*. 2013;8(4):e60407.
135. Rogers P, Blundell J. Meal patterns and food selection during the development of obesity in rats fed a cafeteria diet. *Neurosci Biobehav Rev*. 1984;8(4):441-53.
136. Ong Z, Wanasuria A, Lin M, Hiscock J, Muhlhausler B. Chronic intake of a cafeteria diet and subsequent abstinence. Sex-specific effects on gene expression in the mesolimbic reward system. *Appetite*. 2013;65:189-99.
137. Shafat A, Murray B, Rumsey D. Energy density in cafeteria diet induced hyperphagia in the rat. *Appetite*. 2009;52(1):34-8.
138. Rothwell N, Stock M. Effects of feeding a palatable 'cafeteria' diet on energy balance in young and adult lean (+/?) Zucker rats. *Br J Nutr*. 1982;47(3):461-71.
139. Guyenet S, Schwartz M. Clinical review: Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):745-55.
140. Prats E, Monfar M, Castella J, Iglesias R, Alemany M. Energy intake of rats fed a cafeteria diet. *Physiol Behav*. 1989;45(2):263-72.
141. Scrafton Carr N. Consumption of a High Fat Diet in Adolescent Rats: The Effects on Adult Food Preferences [Undergraduate Thesis]: Purdue University; 2011.
142. MacQueen H, Sadler D, Moore S, Daya S, Brown J, Shuker D, et al. Deleterious effects of a cafeteria diet on the livers of nonobese rats. *Nutrition research*. 2007;27(1):38-47.
143. Lee M. Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. *Am J Physiol--Legacy Content*. 1929;89(1):24-33.
144. Novelli E, Diniz Y, Galhardi C, Ebaid G, Rodrigues H, Mani F, et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory animals*. 2007;41(1):111-9.
145. Nascimento A, Sugizaki M, Leopoldo A, Lima-Leopoldo A, Luvizotto R, Nogueira C, et al. A Hypercaloric Pellet-Diet Cycle Induces Obesity and Co-Morbidities in Wistar Rats. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(6):968-74.
146. Donato J, Pedrosa R, Cruzat V, Pires I, Tirapegui J. Effects of leucine supplementation on the body composition and protein status of rats submitted to food restriction. *Nutrition*. 2006;22(5):520-7.
147. Gıdalarda Ham Protein Tayini. Ankara: T.C. Milli Eğitim Bakanlığı; 2011. Report No.: 541GI0087.

148. Jacobs S, Teixeira DS, Guilherme C, da Rocha CFK, Aranda BCC, Reis AR, et al. The impact of maternal consumption of cafeteria diet on reproductive function in the offspring. *Physiology & Behavior*. 2014;129:280-6.
149. Ribot J, Rodríguez A, Rodríguez E, Palou A. Adiponectin and resistin response in the onset of obesity in male and female rats. *Obesity*. 2008;16(4):723-30.
150. Charity HUTC. Cholesterol and triglyceride levels conversion [Internet]. 2018 [Erişim Tarihi 14 Mart 2018]. Erişim adresi: [https://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/huk\\_fs\\_mfsP\\_cholestrigly\\_le verlsconversion.pdf](https://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/huk_fs_mfsP_cholestrigly_le verlsconversion.pdf).
151. Sclafani A. From appetite setpoint to appetite: 50 years of ingestive behavior research. *Physiology & Behavior*. 2018.
152. Oliva L, Aranda T, Caviola G, Fernández-Bernal A, Alemany M, Fernández-López JA, et al. In rats fed high-energy diets, taste, rather than fat content, is the key factor increasing food intake: a comparison of a cafeteria and a lipid-supplemented standard diet. *PeerJ*. 2017;5:e3697.
153. Darimont C, Turini M, Epitoux M, Zbinden I, Richelle M, Montell E, et al.  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist prevents alterations of muscle diacylglycerol and adipose tissue phospholipids induced by a cafeteria diet. *Nutrition & metabolism*. 2004;1(1):4.
154. Ebal E, Cavalié H, Michaux O, Lac G. Effect of a lipid-enriched diet on body composition and some regulatory hormones of food intake in growing rats. *Annales d'endocrinologie*. 2007;68(5):366-71.
155. Nor I. Intra-strain differences in young rats fed on cafeteria diet as determined by calorimeter and comparative carcass techniques. *Pertanika*. 1985;8(2):187-95.
156. Raffaella C, Francesca B, Italia F, Marina P, Giovanna L, Susanna I. Alterations in Hepatic Mitochondrial Compartment in a Model of Obesity and Insulin Resistance. *Obesity*. 2008;16(5):958-64.
157. Milagro F, Campión J, Martínez J. Weight Gain Induced by High-Fat Feeding Involves Increased Liver Oxidative Stress. *Obesity*. 2006;14(7):1118-23.
158. Warneke W, Klaus S, Fink H, Langley-Evans SC, Voigt J-P. The impact of cafeteria diet feeding on physiology and anxiety-related behaviour in male and female Sprague–Dawley rats of different ages. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2014;116:45-54.
159. Buettner R, Parhofer K, Woenckhaus M, Wrede C, Kunz-Schughart L, Schölmerich J, et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *J Mol Endocrinol*. 2006;36(3):485-501.
160. Nadal-Casellas A, Amengual-Cladera E, Proenza A, Lladó I, Gianotti M. Long-term high-fat-diet feeding impairs mitochondrial biogenesis in liver of male and female rats. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2010;26(3):291-302.

161. Lavoie J, Yasari S, Abdennadher M, Paquette A. Effects of alternations (10 days) of high-fat with normal diet on liver lipid infiltration, fat gain, and plasma metabolic profile in rats. *Physiology & behavior*. 2005;86(4):442-8.
162. Okere I, Chandler M, McElfresh T, Rennison J, Sharov V, Sabbah H, et al. Differential effects of saturated and unsaturated fatty acid diets on cardiomyocyte apoptosis, adipose distribution, and serum leptin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(1):H38-H44.
163. Duthiel S, Ota KT, Wohleb ES, Rasmussen K, Duman RS. High-Fat Diet Induced Anxiety and Anhedonia: Impact on Brain Homeostasis and Inflammation. *Neuropsychopharmacology*. 2015;41(7):1874-87.
164. Gutiérrez-Martos M, Girard B, Mendonça-Netto S, Perroy J, Valjent E, Maldonado R, et al. Cafeteria diet induces neuroplastic modifications in the nucleus accumbens mediated by microglia activation. *Addiction Biology*. 2018;23(2):735-49.
165. Leffa DD, Valvassori SS, Varela RB, Lopes-Borges J, Daumann F, Longaretti LM, et al. Effects of palatable cafeteria diet on cognitive and noncognitive behaviors and brain neurotrophins' levels in mice. *Metabolic Brain Disease*. 2015;30(4):1073-82.
166. Martire SI, Maniam J, South T, Holmes N, Westbrook RF, Morris MJ. Extended exposure to a palatable cafeteria diet alters gene expression in brain regions implicated in reward, and withdrawal from this diet alters gene expression in brain regions associated with stress. *Behavioural Brain Research*. 2014;265:132-41.
167. Baloş Tuncer B, Barış E, Törüner F. Yüksek yağ diyetiyle deneysel obezite oluşturulan ratlarda dış ve çevre dokularının incelenmesi. *GÜ Dış Hek Fak Derg*. 2007;24(3):167-71.
168. Tantot F, Parkes S, Marchand A, Boitard C, Naneix F, Layé S, et al. The effect of high-fat diet consumption on appetitive instrumental behavior in rats. *Appetite*. 2017;108:203-11.
169. Mollica M, Lionetti L, Moreno M, Lombardi A, De Lange P, Antonelli A, et al. 3,5-diiodo-L-thyronine, by modulating mitochondrial functions, reverses hepatic fat accumulation in rats fed a high-fat diet. *J Hepatol*. 2009;51(2):363-70.

## 8. EKLER

### EK-1: Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Onay Belgesi



T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

**Konu:** Yürürlüğe Giren Proje Öneriniz

**Tarih**

**Sayın**

Aşağıda bilgileri özetlenen proje önerinize yönelik değerlendirme süreci tamamlanmış ve tarihli toplantı ile BAP Komisyonu tarafından desteklenmesi uygun görölen projeniz, proje sözleşmesinin Rektörlük Makamı tarafından onaylanmasıyla yürürlüğe girmiş bulunmaktadır.

Tebrik eder, çalışmalarınızda başarılar dilerim.

Saygılarımla,

Proje Başlığı: Sıçanlarda Kafeterya Diyeti ve Yüksek Yağlı Diyetin Obezite ile İlişkili Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Proje No: THD-2017-13356

Proje Türü: Hızlı Destek

Süresi: 8 ay

Başlama Tarihi: 20.04.2017

Onaylanan Bütçesi: 16.733,56 TL

Proje Yürütücüsü: Doç.Dr. ASLI AKYOL MUTLU

Araştırmacı(lar): ARŞ.GÖR. YÜCEL BÜYÜKDERE, ÖĞR.GÖR. ATİLA GÜLEÇ

## EK-2: Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onay Belgesi



T.C.  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 52338575 -43

### HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

|                                                               |                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| TOPLANTI TARİHİ                                               | : 28.03.2017 (SALI)                                                               |
| TOPLANTI SAYISI                                               | : 2017/03                                                                         |
| DOSYA KAYIT NUMARASI                                          | : 2016/51                                                                         |
| KARAR NUMARASI                                                | : 2016/51 -6                                                                      |
| ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ                                          | : Doç. Dr. Aslı Akyol MUTLU                                                       |
| HAYVAN DENEYLERİNDEN<br>SORUMLU ARAŞTIRMACI                   | : Doç. Dr. Aslı Akyol MUTLU, Arş. Gör. Yücel<br>BÜYÜKDERE, Dr. Atilla GÜLEÇ       |
| YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR<br>ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve<br>SAYISI | : Arş. Gör. Yücel BÜYÜKDERE, Dr. Atilla GÜLEÇ<br>: 18 Adet Wistar Sıçan (3 Hafta) |

Kurulumuzun 29.11.2016 tarihli toplantısında onaylanmış olan 2016/51 kayıt numaralı *"Sıçanlarda Kafeterya Diyeti ve Yüksek Yağlı Diyetin Obezite ile İlişkili Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması"* isimli projenizde yapacağı katkı nedeni ile Dr. Atilla GÜLEÇ' in araştırma ekibine katılmasını içeren 20.03.2017 tarihli dilekçeniz kurulumuzun 28.03.2017 tarihli toplantısında değerlendirilmiş **uygun bulunmuş** ve kayıtlarımıza eklenmiştir.

Prof. Dr. Sema ÇALIŞ  
Etik Kurul Başkanı

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU GÜNDEMİ - İMZA SİRKÜLERİ

TOPLANTI TARİHİ

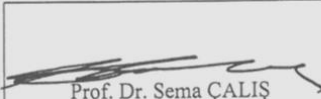
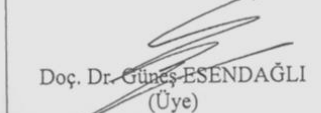
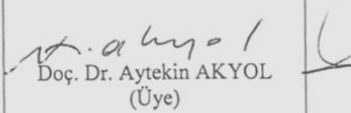
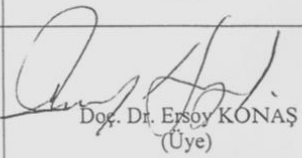
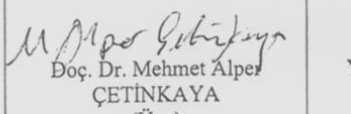
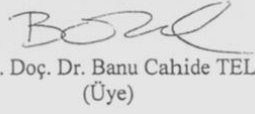
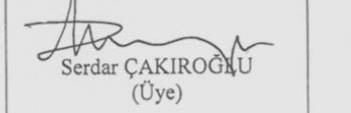
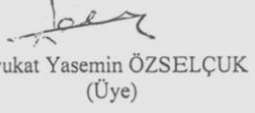
: 28.03.2017 (SALI)

TOPLANTI SAYISI

: 2017/03

TOPLANTI SAATİ

: 13.30

|                                                                                                                         |                                                                                                                                    |                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>Prof. Dr. Sema ÇALIŞ<br>(Başkan)   | <br>Prof. Dr. Nüket Örnek BÜKEN<br>(Üye)          | (İZİNLİ)<br>Prof. Dr. M. Yıldırım SARA<br>(Üye)                                                                                 |
| <br>Doç. Dr. Meltem TUNCER<br>(Üye)    | <br>Doç. Dr. A. Cevdet AKMAN<br>(Üye)             | (İZİNLİ)<br>Prof. Dr. Mehmet Ali ONUR<br>(Üye)                                                                                  |
| <br>Doç. Dr. Güneş ESENDAĞLI<br>(Üye) | <br>Doç. Dr. Aytekin AKYOL<br>(Üye)              | <br>Doç. Dr. Ersoy KONAŞ<br>(Üye)            |
| (İZİNLİ)<br>Doç. Dr. İlyas ONBAŞILAR<br>(Üye)                                                                           | <br>Doç. Dr. Mehmet Alper<br>ÇETİNKAYA<br>(Üye) | <br>Yrd. Doç. Dr. Banu Cahide TEL<br>(Üye) |
| <br>Mevlüt OKSÜZOĞLU<br>(Üye)        | <br>Serdar ÇAKIROĞLU<br>(Üye)                   | <br>Avukat Yasemin ÖZSELÇUK<br>(Üye)       |

### EK-3: Tez Çalışması Orijinallik Raporu



## Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Yücel Büyükdere  
Ödev başlığı: Sıçanlarda Kafeterya Diyeti ve Yüks..  
Gönderi Başlığı: Sıçanlarda Kafeterya Diyeti ve Yüks..  
Dosya adı: Tez-Y\_cel\_B\_Y\_KDERE.docx  
Dosya boyutu: 6.08M  
Sayfa sayısı: 120  
Kelime sayısı: 27,607  
Karakter sayısı: 190,383  
Gönderim Tarihi: 30-Ağu-2018 10:19PM (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 995082197

T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİÇANLARDA KAFETERYA DİYETİ VE YÜKSEK  
YAĞLI DİYETİN ÖRNEĞİ İLE İLGİLİ BAZI  
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Yücel BÜYÜKDERE

Bakım ve Bilişim Programı  
YÜKSEK LİANS TEZİ

ANKARA  
2018

## Sıçanlarda Kafeterya Diyeti ve Yüksek Yağlı Diyetin Obezite ile İlişkili Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

### ORJINALLIK RAPORU

%**9**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET  
KAYNAKLARI

%**5**

YAYINLAR

%**4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

**1**

Submitted to Hacettepe University  
Öğrenci Ödevi

%**2**

**2**

Submitted to TechKnowledge Turkey  
Öğrenci Ödevi

%**1**

**3**

İLİŞKİ, ARASINDAKİ, ULAMIŞ, Bilgen, ÖZMEN, Dilek and ÖZMEN, D. "BİR KAMU HASTANESİNDE ÇALIŞAN HEMŞİRELERİN SAĞLIKLI YAŞAM BİÇİMİ DAVRANIŞLARI İLE SAĞLIK KONTROL ODAĞI", İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi, 2014.  
Yayın

%**1**

**4**

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015  
Yayın

<%**1**

**5**

YENİCE, Özlem, ASHOUR, Ahmed, ÇERMAN, Eren, FIRAT, Rıdvan, HAKLAR, Goncagül, ŞİRİKÇİ, Önder, AKMAN, İpek and

<%**1**

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler

- Adı-Soyadı: Yücel BÜYÜKDERE
- Doğum Yeri ve Tarihi: Mersin / 27.07.1992
- Uyuğu: Türkiye Cumhuriyeti
- İletişim Adresi ve Telefonu: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye
- Telefon No: +90 (312) 3051094 – 148

### II. Eğitim Bilgileri

- Yüksek Lisans (2015-Halen): Hacettepe Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Beslenme ve Diyetetik ABD / Beslenme Bilimleri Programı
- Lisans (2010-2014): Hacettepe Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Fakültesi / Beslenme ve Diyetetik Bölümü

### III. Meslek Deneyimi

- Diyetisyen (Eylül 2014 - Haziran 2015): M.D. Clinic Kaliteli Yaşam Polikliniği / Mersin
- Araştırma Görevlisi (Şubat 2016 - Mayıs 2016): Selçuk Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü / Konya
- Araştırma Görevlisi (Haziran 2016 - Halen): Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü / Ankara

### IV. Bilimsel Faaliyetleri

#### Yayınları:

- Büyükdere, Y; Ayaz, A. Gıdalarda Kullanılan Renklendiricilerin Sağlık Yönü: Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu. Bes Diy Derg 2016;44(2): 169-177.

#### Katıldığı kurs, kongre, sempozyum vb.:

- 1st International Food and Medicine Congress, 24-27 May 2018, Ankara University, Ankara.
- Hacettepe Beslenme ve Diyetetik Günleri, 6. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 11-13 Mayıs 2017, Swisotel / Ankara.
- Approach to Oral and Enteral Nutrition Course, ESPEN-KEPAN LLL. WOW Istanbul Hotels&Convention Center 05.11.2016 - 05.11.2016.
- Deney Hayvanları Kullanım Kursu, Ankara Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi (ANKÜSEM), 15.02.2016 - 24.02.2016.