T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OBEZ SIÇANLARDA ARALIKLI BESLEMENİN DEPRESYON ÜZERİNE ETKİSİ

ELİFNUR DEMİRBAŞ
0000-0001-5522-2573

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

FİZYOLOJİ YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR
TEMMUZ 2021

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc2017970014

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OBEZ SIÇANLARDA ARALIKLI BESLEMENİN DEPRESYON ÜZERİNE ETKİSİ

ELİFNUR DEMİRBAŞ
0000-0001-5522-2573

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. İlkay Aksu

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

FİZYOLOJİ YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından 2020.KB.SAG.029 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR
TEMMUZ 2021

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum 'Obez Sıçanlarda Aralıklı Beslemenin Depresyon Üzerine Etkisi'' başlıklı Yüksek Lisans tezim için elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza
Elif Nur DEMİRBAŞ
15.06.21

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimlerimi artırmamı sağlayan ve tez aşamasında da her daim çözüm odaklı yaklaşımıyla süreci daha kolay geçirmemi sağlayan çok sevgili danışman hocam Doç. Dr. İlkay AKSU'ya ve ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Müge KİRAY'a, sakrifikasyon aşamalarında büyük yardımları olan Prof. Dr. Amaç KİRAY'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Ders aşamalarında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sevgili Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve proje uygulama sürecinde yardımlarını esirgemeyen Burcu AÇIKGÖZ, Bahar DEMİRBAŞ başta olmak üzere Fizyoloji Anabilim Dalı asistanlarına,

Her daim yanımda olduğunu bildiğim aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER…….i
ETİK BEYAN……
TEŞEKKÜR……...
TABLOLAR DİZİNİ……v
ŞEKİLLER DİZİNİ…….vi
KISALTMALAR…….....vii
ÖZET…….....……...1
ABSTRACT……...…3
1. GİRİŞ VE AMAÇ……..…5
2. GENEL BİLGİLER…….....9
2.1. Obezite……9
2.1.1. Obezitenin Tanımı…….9
2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi……..9
2.1.2.1. Dünya'da Obezite…….9
2.1.2.2. Türkiye'de Obezite……...10
2.1.3. Obezitenin Etiyolojisi……...10
2.1.3.1. Genetik Etkenler…….....10
2.1.3.2. Çevresel Etkenler ……11
2.1.3.2.1. Beslenme……11
2.1.3.2.2. İlaçlar……12
2.1.3.2.3. Fiziksel Aktivitede Azalma…….…….12
2.1.3.2.4. Psikolojik Etkenler……12
2.1.3.2.5. Sosyo-Ekonomik Seviye……12
2.1.4. Obezitenin Sınıflandırılması…….……..13
2.1.5. Obezite Ve Nörojenik Etkenler……..14
2.1.6. Obezite Ve Yağ Dokuları……....16
2.1.7. Obezitenin Yol Açtığı Hastalıklar……..18
2.1.8. Obezite Ve Klinik Sağlık Belirteçlerine Etkisi……..……19
2.2. Depresyon……..19
2.2.1. Depresyonun Tanımı……..…..…….19
2.2.2. Depresyonun Epidemiyolojisi……..……...20
2.2.3. Depresyonun Etiyolojisi……..……21

2.2.3.1. Genetik Etmenler……21
2.2.3.2. Çevresel Etmenler……21
2.2.4. Depresyon Tanısı……22
2.2.5. Deneysel Depresyon Modelleri…….…….22
2.2.5.1. Açık Alan Testi (Open Field Test)…….…22
2.2.5.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (Elevated Plus Maze Test)……..….23
2.2.5.3. Porsolt Zorunlu Yüzme Testi (The Forced Swim Test)……...….24
2.2.6. Depresyon Ve Obezite İlişkisi…….……24
2.3. Aralıklı Beslenme…….26
2.3.1. Aralıklı Beslenmenin Tanımı…….….26
2.3.2. Aralıklı Beslenme Protokolleri ve Obezite……....27
2.3.2.1. Alternatif Gün Açlık……27
2.3.2.2. Tüm Gün Açlık…….…27
2.3.2.3. Zaman Kısıtlı Beslenme……...28
2.3.3. Aralıklı Beslenmenin Vücut Komposizyonuna Etkisi……...28
2.3.4. Aralıklı Beslenmenin Klinik Sağlık Belirteçlerine Etkisi…….29
2.3.5. Aralıklı Beslenme Ve Oksidatif Strese Etkisi……30
2.3.5.1. Oksidatif Stres……..…30
2.3.5.2. Aralıklı Beslenme Ve Oksidatif Stres…….30
2.3.6. Aralıklı Beslenme Ve Depresyon…….31
3. GEREÇ VE YÖNTEM……..…..32
3.1. Araştırmanın Tipi…….32
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı…….32
3.3. Araştırmanın Evreni Ve Örneklemi……...32
3.4. Çalışma Materyali……32
3.5. Araştırmanın Değişkenleri……..33
3.6. Veri Toplama Araçları…….33
3.6.1. Çalışma Grupları……..33
3.6.2. Diyet Uygulaması……..34
3.6.3. Testler..……..35
3.6.3.1. Açık Alan Testi (Open Field Test)……..……35
3.6.3.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Test……..36

3.6.3.3. Porsolt Zorunlu Yüzme Testi……..36
3.6.4. Sakrifikasyon ve Dokuların Ayrımı…….…...36
3.6.5. Biyokimyasal Değerlendirme…….37
3.6.5.1. LDL Ölçümü……37
3.6.5.2. İnsülin Ölçümü……....38
3.6.5.3. Leptin Ölçümü……39
3.6.5.4. CRH Ölçümü……...40
3.6.5.5. MDA Ölçümü……..41
3.6.5.6. GPx Ölçümü……42
3.6.5.7. Total Protein Ölçümü……43
3.6.5.8. GSH Ölçümü……44
3.6.6. Histolojik İnceleme……45
3.6.6.1. Doku Takibi……45
3.6.6.2. Hematoksilen & Eozin Boyaması……45
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi……46
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi……..46
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları……46
3.10. Etik Kurul Onayı……...47
4. BULGULAR……...48
4.1. Vücut Ağırlıkları……48
4.2. Davranış Deneyleri……50
4.2.1. Açık Alan Testi Sonuçları……50
4.2.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Sonuçları……51
4.2.3. Porsolt Zorunlu Yüzme Testi Sonuçları……..53
4.3. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları……..54
4.3.1. LDL Ölçüm Sonuçları……...54
4.3.2. İnsülin Ölçüm Sonuçları……...54
4.3.3. Leptin Ölçüm Sonuçları……55
4.3.4. CRH Ölçüm Sonuçları……..56
4.3.5. MDA Ölçüm Sonuçları……57
4.3.5.1. Hipokampüs MDA Sonuçları……...57
4.3.5.2. KC MDA Sonuçları……...57

4.3.6. GpX Ölçüm Sonuçları……...58
4.3.6.1. Prefrontal Korteks GpX Ölçüm Sonuçları…….....58
4.3.6.2. Hipokampüs GpX Ölçüm Sonuçları……..59
4.3.6.3. Karaciğer GpX Ölçüm Sonuçları……...59
4.3.7. GSH Ölçüm Sonuçları…….60
4.3.7.1. Prefrontal Korteks GSH Ölçüm Sonuçları……60
4.3.7.2. Hipokampüs GSH Ölçüm Sonuçları……..61
4.3.7.3. Karaciğer GSH Ölçüm Sonuçları……...61
4.4. Histolojik İnceleme Sonuçları…….62
5. TARTIŞMA……..64
5.1. Yüksek Yağlı Diyet ile Oluşturulan Obezitenin Vücut Ağırlığına ve Davranışa Etkisi……...64
5.2. Aralıklı Beslenmenin Vücut Ağırlığına ve Davranışa Etkisi……67
5.3. Aralıklı Beslenmenin Klinik Sağlık Belirteçlerine Etkisi…….70
5.4. Aralıklı Beslenmenin Oksidatif Strese Etkisi……74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER…….77
7. KAYNAKLAR…….79
8. EKLER……93
Etik Onay Belgesi……93
Özgeçmiş……..94
Katkı……96

TABLOLAR DİZİNİ:

Tablo 1: Yetişkinlerde BKİ sınıflaması:
Tablo 2: Obezitenin yol açtığı hastalıklar:
Tablo 3: ADF protokolüne göre besin alımı.
Tablo 4: WDF protokolüne göre besin alımı.
Tablo 5: TRF protokolüne göre besin alımı.
Tablo 6: Deney Grupları:
Tablo 7: Yüksek yağlı diyet içeriği.
Tablo 8: Standart diyet içeriği.

ŞEKİLLER DİZİNİ:

Şekil 1: Ağırlık kazanımı.
Şekil 2: Ortalama ağırlık.
Şekil 3: Haftalara göre ağırlık.
Şekil 4: Açık alan testinde toplam katedilen mesafe.
Şekil 5: Açık alan testinde orta alanda geçirilen süre.
Şekil 6: Yükseltilmiş artı labirent testinde toplam katedilen mesafe.
Şekil 7: Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirilen süre.
Şekil 8: Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda giriş sayısı (frekans).
Şekil 9: Porsolt zorunlu yüzme testinde hareketsiz geçirilen süre.
Şekil 10: Plazma LDL seviyeleri (ng/mL).
Şekil 11: Plazma İnsülin seviyeleri (pg/mL).
Şekil 12: Plazma Leptin seviyeleri (ng/mL).
Şekil 13: Plazma CRH seviyeleri (ng/mL).
Şekil 14: Hipokampüs MDA seviyeleri (***µM)***
Şekil 15: Karaciğer MDA seviyeleri (***µM)***
Şekil 16: Prefrontal Korteks GpX seviyeleri (mU/mg)
Şekil 17: Hipokampüs GpX seviyeleri (mU/mg)
Şekil 18: Karaciğer GpX seviyeleri (mU/mg)
Şekil 19: Prefrontal Korteks GSH seviyeleri (µM/mg)
Şekil 20: Hipokampüs GSH seviyeleri (µM/mg)
Şekil 21: Karaciğer GSH seviyeleri (µM/mg)
Şekil 22: Karaciğer H&E boyama görüntüleri.

KISALTMALAR

BAT: kahverengi yağ dokusu

WAT: beyaz yağ dokusu

ARC: arkuat çekirdek

PVN: paraventriküler çekirdek

VMH: ventromedial çekirdek

NPY: nöropeptid Y

AgRP: agouti ile ilişkili protein

POMC: proopiomelanokortin

CRH: Corticotropin releasing hormone

TRH: thyrotropin releasing hormone

ROS: reaktif oksijen türlerinin

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

OECD: Seçilmiş Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

BKİ: Beden Kitle İndeksi

POMC: proopiomelanokortin

αMSH: α-melanosit uyarıcı hormon

CKK: kolesistokinin

NTS: nükleus traktus solitarius

DMV: dorsal motor çekirdek

GABA: Gama-Aminobütrik asit

Myf5: miyojenik faktör 5 negatif

UCP1: ayrışma proteini 1

TG: trigliserit

TK: total kolesterol

LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein

ALT: alanin aminotranferaz

AST: aspartat aminotransferaz

APA: Amerikan Psikiyatri Birliği

TCA: Trisiklik Antidepresan

MAOI: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

BCAA: dallanmış zincirli aminoasit

AA: aromatik aminoasit

LNAA: büyük nötr aminoasit

ADF: alternatif gün açlık

WDF: tüm gün açlık

TRF: zaman kısıtlı beslenme

MDA: malondialdehit

SOD: süperoksit dismutaz

GPx: glutatyon peroksidaz

GSH: Glutatyon

K: kontrol

IMF: aralıklı besleme

YYD: yüksek yağlı diyet

ND: normal diyet

Ng: nanogram

mL: mililitre

μM: mikrometre

mU: miliunite

mg: miligram

OBEZ SIÇANLARDA ARALIKLI BESLEMENİN DEPRESYON ÜZERİNE ETKİSİ

Yüksek Lisans Tezi

Elif Nur DEMİRBAŞ

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Obezite, kronik bir hastalık ve obezitenin neden olduğu en önemli psikolojik sorun depresyon olarak bilinmektedir. Vücut kompozisyonunun ağırlık kaybına bağlı olarak iyileştirilmesi, obezite ve obeziteye bağlı hastalık riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Alternatif bir kalori kısıtlama yöntemi aralıklı beslenmedir (IMF). IMF'nin insanlarda ve kemirgenlerde vücut ağırlığı kaybına neden olduğu, bununla birlikte pek çok psikolojik yararı olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı IMF uygulamasının yaygın olarak görülen bir rahatsızlık olan obezite ve depresyona etkisini saptamaktır.

Yöntem: Çalışmada altı grup kullanlmıştır: Kontrol grubu (n=7), IMF grubu (n=7, normal diyet (ND) (16 hafta)+ haftada 2 kez tam gıda kısıtlaması (hf/2) (10 hafta)), YND grubu (n=7, yüksek yağlı diyet (YYD) (8 hafta)+ ND (10 hafta), YYD grubu (n=7, YYD (16 hafta)), YYIF grubu (n=7, YYD (16 hafta)+ hf/2 (10 hafta)), YNIF grubu (n=7, YYD (8 hafta)+ ND (10 hafta)+ hf/2 (10 hafta)). Sıçanların vücut ağırlığı haftada iki kez ölçülmüştür. 16 hafta sonunda davranış deneyleri uygulanmış, deneylerin ardından kan ve beyin dokusu örnekleri alınarak kanda; insülin, leptin, LDL, CRH,

dokuda; MDA, GpX, GSH seviyeri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Karaciğer ve yağ dokuları histolojik olarak incelenmiştir.

Bulgular: YYD uygulanan gruplarda vücut ağırlığında artış görülürken, IMF'nin anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Yapılan davranış deneylerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Plazma LDL ve CRH seviyelerinde anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($p>0.05$). Plazma insülin seviyelerinde IMF tek başına bir değişime neden olmamış ancak YYD ile birlikte uygunlamasının insülin seviyesinde anlamlı bir artışa neden olmuştur. Plazma leptin seviyelerine bakıldığında IMF uygulamasının leptin seviyelerini anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. ($p<0.05$) Oksidatif stresi değerlendirmek için bakılan MDA, GpX ve GSH seviyeleri ise farklı dokularda farklı sonuçlar göstermiştir.

Sonuç: Sonuç olarak; Farklı sürelerde uygulanan ya da farklı aralıklı beslenme yöntemleri tüm bu belirteçler üzerine farklı etki edebilir. İleri çalışmalar bu farklılığın nasıl etki ettiği konusunda yol gösterici olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Aralıklı Beslenme, Obezite, Yüksek Yağlı Diyet, Depresyon, Vücut Ağırlığı

EFFECT OF INTERMITTENT FASTİNG ON DEPRESSİON İN OBESE RATS

Master Thesis

Elif Nur DEMİRBAŞ

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INSTITUE

Department of Physiology

ABSTRACT

Aim: Obesity is a chronic disease and the most important psychological problem caused by obesity is known as depression. Improving body composition due to weight loss may help reduce the risk of obesity and obesity-related diseases. An alternative method of calorie restriction is intermittent fasting (IMF). It is known that IMF causes body weight loss in humans and rodents, however, it has many psychological benefits. The aim of this study is to determine the effect of IMF application on obesity and depression, which are common disorders.

Methods: Six groups were used in the study: Control group (n=7), IMF group (n=7, normal diet (ND) (16 weeks)+ 2 times complete food restriction before (week/2) (10 weeks)), YND group (n=7, high-fat diet (HFD) (8 weeks)+ ND (10 weeks), HFD group (n=7, HFD (16 weeks)), YYIF group (n=7, HFD (16 weeks)+ hf/2 (10 weeks)), YNIF group (n=7, HFD (8 weeks)+ ND (10 weeks)+ week/2 (10 weeks). Body weight of rats was measured twice a week. At the end of 16 weeks, behavioral experiments were applied. After the experiments, blood and brain tissue samples were taken; insulin, leptin, LDL, CRH, in tissue; MDA, GpX, GSH levels

were measured by ELISA method. Liver and adipose tissues were examined histologically.

Results: As can be seen, it is determined that the IMF is understood in the events seen in widely used countries. Different results were obtained in the procedures performed. No significant results were obtained in plasma LDL and CRH levels. ($p>0.05$). When the plasma leptin levels were examined, it was seen that the IMF application significantly reduced the leptin levels. ($p<0.05$). MDA, GpX and GSH levels for oxidative stress grading are different in different tissues.

Conclusion: As a result; Different intermittent fasting methods applied at different times may have different effects on all these markers. Further studies will guide how this difference affects.

Keywords: Intermittent Fasting, Obesity, High-Fat Diet, Depression, Body Weight

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Obezite, vücuda besin tüketimi ile alınan enerji miktarının vücudun harcamış olduğu enerji miktarından fazla olması ve bununla birlikte vücuttaki yağ kitlesinin yağsız kitleye göre artış göstermesi ile bilinen kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obeziteyi ayrıca sağlığı bozacak derecede vücutta aşırı miktarda yağ birikmesi olarak da tanımlanmaktadır. [1]

Yapısal ve fonksiyonel işlevlerine göre yağ dokuları kahverengi yağ dokusu (BAT) ve beyaz yağ dokusu (WAT) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. [2]

WAT'ın asıl görevi enerjinin depo edilmesi, BAT'ın asıl görevi ise enerjinin harcanması ve termojenezin (ısının) düzenlenmesidir. Bununla birlikte "beiging" (bejleştirme) olarak ifade edilen işlem ile WAT'lar, BAT'ların morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini kazanabilmektedirler. [3]

Yapılan çalışmalar sonucunda BAT'ların ve bejleştirilmiş yağ dokularının aktivitesinin veya içeriğinin arttırılmasının enerji harcamalarına katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir. [4] Bu bilgiler göz önüne alındığında BAT'ların aktive edilmesi ya da WAT'ların kahverengileştirilmesi obezite için alternatif bir tedavi yöntemi olabilmektedir. [5]

Obezite hastalığının, dünya nüfusunun üçte birinden fazlasını etkilediği aynı zamanda karmaşık, çok faktörlü ve büyük ölçüde önlenebilir bir hastalık olduğu bildirilmiştir. Günümüzdeki beslenme şekilleri sürdürüldüğü takdirde, 2030 yılına gelindiği zaman, dünyadaki yetişkin nüfusunun %38'i aşırı kilolu, %20'den fazla kısmı da obez olacaktır. [6].

Depresyon, bireylerin günlük yaşamını etkileyen ve işlevsel yeteneklerini önemli derecede azaltan, uzun sürebilen ya da tekrarlayabilen yaygın görülen ruhsal bir hastalıktır. [7] Depresif ruh durumu içerisinde olan bireyler kendilerini üzgün, endişeli, boşlukta, umutsuz, çaresiz, değersiz, suçlu veya huzursuz hissedebilmektedirler. [8]

Depresyon ve obezite hastalığı toplumda yer alan 2 büyük problemi oluşturmaktadır. Depresyon yorgunluk ve güçsüzlük gibi duyguların en sık görülen nedenlerinden, obezite ise mortalitenin ana nedenlerinden biridir. [9] Obezitenin neden olduğu en önemli psikolojik sorun depresyondur. Obez bireylerin anksiyete ve depresyona bağlı olarak normale göre daha fazla yedikleri, obezite gibi fazla yeme

hastalığı olan bireylerin ise yaklaşık %50'sinde klinik depresyon olduğu belirtilmektedir. [10].

Duygu durum ile beslenme davranışları arasında karmaşık bir ilişki olduğu ve bireylerin yiyecek seçimleri ile miktarlarında değişiklik yaparak duygularını ve ruh hallerini düzenlemeye çalıştıkları varsayılmaktadır. Ayrıca, ruh haline bağlı gıda tüketmenin ödüllendirici mekanizmalarına etki edebileceği bilinmektedir. Enteresan bir şekilde oldukça lezzetli yiyecekler, uyuşturucu bağımlılığında aktif hale gelen ödül ve zevk ile ilgili aynı beyin bölgelerine etki etmektedir. Böylelikle fazla yeme ve obezite hastalığına yol açan bir gıda bağımlılığı meydana gelmektedir.

Depresif ruh hali içerisinde bulunan bireyler, içerisinde bulundukları olumsuz ruh halini hafifletmek için lezzetli yiyecekler tercih etmekte ve tüketmektedirler. Lezzetli yiyecek tercihi olumsuz ruh halinde kısa bir süreliğine hafifletme sağlasa da kalori açısından zengin yiyeceklerin uzun süre tüketimi sonucunda obezite ile neticelenerek depresyona olan duyarlılığı daha da artırmaktadır. [11]. Yapılan bir araştırma obezitenin depresyon için risk faktörü olduğunu ve depresyonu olan yetişkin bireylerin %43'ünün de obez olduğunu göstermektedir. Bu araştırmada depresyonu olan yetişkin bireylerin, depresyonu olmayan yetişkin bireylere oranla obez olma ihtimali daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca fazla kilolu olan yetişkin bireylerin oranı depresif belirtilerin ciddiyeti arttıkça artmıştır. [12].

Epidemiyolojik çalışmalar, klinik denemeler ve son meta-analizlerden elde edilen sonuçlar, incelenen tüm popülasyon ırklarında sıklıkla ortaya çıkan duygudurum bozuklukları ile obezite arasında ilişki görüşünü desteklenmektedir. [13]. Örneğin Samaan ve ark. yaptıkları bir çalışma yüksek vücut kitle indeksi ile depresif belirti gösterme arasında pozitif ilişki olduğunu doğrulamaktadır. [14]. İkizlerde yapılan bir araştırma ise depresyonun genetik bileşeninin %12 sinin obezite ile paylaşıldığını göstermektedir. [15].

Normal kilolu bireylerde, enerji homeostazı ve ardından algılanan açlık süreci, çeşitli periferik ve merkezi sinyalleme faktörleri ile sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Hipotalamus bu konuda merkezi ve düzenleyici bölgelerden biri olarak kabul edilmekte ve doğrudan çevresel sinyallere ve aynı zamanda arka beyin noradrenerjik çekirdeklerin (A1 ve A2) girişlerine yanıt vermektedir. Hipotalamus içinde bulunan arkuat çekirdek (ARC), paraventriküler çekirdek (PVN) ve

ventromedial çekirdek (VMH), enerji dengesinde rol almaktadırlar. ARC, nöropeptid Y (NPY) / agouti ile ilişkili protein (AgRP) ifade eden nöronlar ile proopiomelanokortin (POMC) ifade eden nöronlar da dahil olmak üzere anoreksijenik nöron popülasyonları dahil oreksijenik nöron popülasyonlarını içermektedir. PVN hem CRH (Corticotropin releasing hormone) hem de TRH (thyrotropin releasing hormone)'yi ifade eden nöron popüslasyonlarını içermektedir. Yapılan çalışmalar CRH ile TRH seviyelerindeki artışın gıda alımını ve bununla birlikte vücut ağırlığını azalttığını göstermektedir. [16].

Fiziksel aktivite ve çeşitli diyet modifikasyonları aracılığı ile vücut kompozisyonunun ağırlık kaybına bağlı olarak iyileştirilmesi, obezite ve obeziteye bağlı olarak gelişen hastalık riskini azaltmaya yardımcı olabilir. En yaygın bilinen diyet şekli kalori kısıtlaması olsa da, yeni yöntemler de ortaya çıkmaktadır. Yeni yöntemlerden biri de, belirli açlık protokollerinden oluşan ve geniş bir terim olan aralıklı beslemedir. [17].

Aralıklı besleme, yiyecek ve içecekten gönüllü olarak uzak durma dönemlerini içeren ve dünyada çeşitli şekillerde uygulanan eski bir yöntemdir. Günümüzde aralıklı besleme veya diğer adıyla aralıklı kalori kısıtlama yöntemi ile ilgili çok sayıda yayın, blog ve haber makalesi literatürde yer almaktadır. [18]. Aralıklı besleme yöntemi hastalar için diğer diyet şekillerindn daha uygulanabilir bulunması ile birlikte, kronik kalori kısıtlamasının yetersiz beslenmeye bağlı olarak yol açtığı olumsuz etkilerinden bazılarını da önlemektedir. [19].

Aralıklı besleme yöntemi, insanlarda ve kemirgen canlılarda vücut ağırlığında azalmaya neden olmaktadır. [20]. Sağlıklı obez yetişkin bireyler üzerinde yapılan bir çalışma birincil sonuç olarak vücut ağırlığında değişiklik olduğunu göstermektedir. [21]. Hatori ve ark. yaptığı bir çalışma sonucunda aralıklı besleme uygulamasının, enerji alımında bir değişikliğe gidilmeden de obezite ile mücadele edebileceğini göstermektedir. [22]**.** Yapılan başka bir çalışma ise deneklerin başlangıç vücut ağırlıklarının %2,5-5'ini kaybettiği göstermektedir. [23].

Aralıklı besleme uygulamasının ayrıca somatik ve potansiyel açıdan psikolojik yararları bulunmaktadır. [19]. Hoddy KK ve ark. yapmış olduğu bir çalışma aralıklı besleme uygulamasının depresyon ve vücut imaj algısına olumlu etki ettiğini göstermektedir. [24].

Oksidatif stres, hücreler ve dokulardaki reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve birikmesi ile biyolojik bir sistemin bu reaktif ürünleri detoksifiye etme yeteneği arasındaki dengesizliğin bir sonucudur. [25]. Kalori kısıtlaması çeşitli sistemlerde oksidatif stres seviyesinde ve hasarında belirgin bir şekilde azaltma meydana getirmektedir. [26]. Kalori kısıtlama yönteminin birçok insan için uzun vadede devam ettirilebilirliği zor olduğundan, benzer biyolojik yolaklar üzerinde etki edeceği düşünülen alternatif bir diyet yöntemi olan aralıklı besleme araştırılmıştır. Bu araştırma sonucunda katılımcıların yiyecek ve içecekten gönüllü olarak uzak durdukları dönem (normal kalorinin %25'i) ile yiyecek ve içeceğin serbest bırakıldığı dönem (normalin %175'i) arasında farklılık göstermekle birlikte genel enerji dengesini korudukları ve oksidatif stresin azaldığı görülmektedir. [27].

Literatürde aralıklı besleme yöntemi ile ilgili farklı protokoller yer almaktadır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılan yöntemler; Alternatif gün aralıklı besleme, Zaman kısıtlı besleme, Bütün gün aralıklı besleme [17], Modifiye aralıklı besleme [28] yöntemleridir.

Bu çalışmanın amacı yüksek yağlı diyet ile oluşturulan obez sıçanlarda aralıklı beslenme uygulamasının depresyon üzerine etkisini ve bunu açıklayacak olası mekanizmaları ortaya koymaktır. Literatürde yer alan farklı yöntemlerin birbirine bir üstünlüğünün olmaması ve modifiye aralıklı besleme yönteminin daha uygulanabilir olması nedeniyle bu çalışmada modifiye aralıklı besleme yöntemi uygulanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. Obezite:

2.1.1. Obezitenin Tanımı:

Obezite, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ve Türkiye'de epidemik düzeylerde görülen ve görülme düzeyi günden güne atış gösteren, önlenebilir bir sorun olup, dünya çapında halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. [29]. Ayrıca obezite vücuda besinler yolu ile alınan enerji miktarının vücudun harcadığı enerji miktarından fazla olması ve bunun yanı sıra vücuttaki yağ kitlesinin yağsız kitleye göre artış göstermesi ile bilinen kronik bir hastalık olarak da tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezite ayrıca sağlığı bozacak derecede vücutta aşırı yağ birikmesi olarak da tanımlanmaktadır. [1]

2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi:

Obezite ve fazla kilo, kronik hastalıkları önleme ve vücut sağlığının korunması bakımından büyük bir zorluk meydana getirmektedir. Birçok ülke, iktisadi kalkınma, sanayileşme sürecine geçiş, makineleşme, kentleşme gibi etkenler ve bu etkenlere bağlı olarak gelişen sedanter yaşam ve işlenmiş gıdalara ve yüksek kalorili diyetlere yönelme sonucu ülkelerindeki obezite prevalansının 2 katına hatta 4 katına çıktığını görmektedir. En önemlisi çocukluk çağında görülen obezite prevalansının artması gelecek yıllarda bireylerde ve sağlık sistemlerinde büyük bir hastalık yükü oluşturacağını düşündürmektedir.

2.1.2.1. Dünya'da Obezite:

Obezite dünya nüfusunun 3'te 1'inden fazlasını etkileyen kompleks ve önlenebilir bir hastalıktır. [30].

Günümüzde uygulanması trend haline gelen beslenme şekilleri uygulanmaya devam edilirse, 2030 yılına gelindiğinde dünyadaki yetişkin nüfusunun %38'inin fazla kilolu, %20'sinden fazlasının ise obez olacağı öngörülmektedir. [6].

Asya, Afrika ve Avrupa kıtalarının altı ayrı bölgesinde, 12 yıl boyunca WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yapılan araştırmalar sonucunda obezite görülme yüzdesinde %10 ile %30 arasında bir artış gözlemlendiği bildirilmektedir.

OECD (Seçilmiş Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü) kapsamında bulunan ülkelerin obezite yüzdeleri karşılaştırıldığında %28.7 oranına sahip Amerika Birleşik Devletleri 1. sırada, %22.2 ile İzlanda 2. sırada yer almaktadır. Ülkemiz ise %19.9 oranı ile 3. olarak yer almaktadır. Obezite oranı en düşük ülke ise %2.4 oranı ile Kore ve onu takiben %10.3 oranlarıyla İsviçre ve İtalya olarak belirtilmektedir. [31].

2.1.2.2. Türkiye'de Obezite:

Türkiye'de obezite prevalansınnın erkek bireylere oranla kadın bireylerde daha yüksek oranda görüldüğü bilinmektedir.

TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu)'in 2019 yılına ait verilerine bakıldığında boy ve kilo değerleri kullanılarak hesaplanan vücut kitle indeksi değerleri incelendiğinde; 15 yaş ve üstü obez bireylerin oranının 2016 yılında %19,6 iken, 2019 yılında %21,1 olduğu görülmektedir. Cinsiyet ayrımında bakıldığında; 2019 yılında kadınların %24,8'inin, erkeklerin ise %17,3'ünün obez olduğu görülmektedir. [32].

2.1.3. Obezitenin Etiyolojisi:

Alınması gereken enerji miktarından fazla enerji alımı, harcanması gereken enerji miktarından az enerji harcanması, genetik yatkınlık, düşük düzeydeki yağ oksidasyonu, stres, sosyal ve ekonomik değişkenler gibi etkenler obezitenin etiyolojisi içerisinde yer alan genetik ve çevresel etkenlerdendir.

2.1.3.1. Genetik Etkenler:

Obeziteye neden olan genetik etkenlerin mekanizmaları net olarak bilinmemekte ve bununla birlikte obeziteye hipotalamustaki enerji homeostazını sağlayan mekanizmalarda ortaya çıkan bozuklukların yol açtığı ve vücutta yağ kitlesinde artış olduğunda, beyinde iştahı etkileyen mekanizmaların aktive olarak besin alımını azalttığı, termogenezisi artırarak yağ kitlesindeki artışı normal düzeye getirmeye çalıştığı bilinmektedir. [33].

Hayvanlar üzerinde yapılan genetik araştırmalar, obezitenin nörofizyolojik sistemle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda hipotalamus ile birlikte amigdala ve prefrontal korteksin de beslenme ve metabolizma üzerine etki ettiği belirtilmektedir. [34].

Vücut ağırlığı ile genetik etkenler arasında pozitif bir ilişki olduğu ve bu etkenlerin, bireylerin bazal metabolizma hızları arasında farklılığa neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bazı bireyler obeziteye diğerlerine oranla daha yatkın olmaktadır. Obez olan ebeveyn bireylerin çocuklarının da obez olma olasılığı %80'ken, normal vücut ağırlığındaki ebeveyn bireylerin çocuklarının obez olma olasılığı %15'tir. [35].

2.1.3.2. Çevresel Etkenler:

Enerji homeostazındaki dengenin bozulmasına çevresel etkenlerin genetik etkenlere oranla daha etkili olduğu düşünülmektedir. Bu etkenler; beslenme, ilaçlar, fiziksel aktivitede azalma, psikolojik etkenler, sosyo-ekonomik seviyedir.

2.1.3.2.1. Beslenme:

Bireylerin bebeklik çağından beri edinmiş olduğu beslenme alışkanlığı, ilerleyen zamanlarda kilo alımını etkilemektedir. Bu beslenme alışkanlığındaki hatalar obezite riskini artırmaktadır. [36].

Bireylerde beslenme alışkanlıklarının yerleşmesinde birçok etken yer almaktadır. Bunlar beslenme şekli, beslenme sıklığı, çeşitliliği, miktarı ve öğünlerdeki besin içeriği olarak belirtilebilmektedir. Günlük hayatta obezite gelişimini destekleyen; dışarıda hazır yemek yeme, porsiyon büyültme, artan besin çeşitliliği, şekerle ve tatlandırıcı ile tatlandırılan besin ve içecek tüketimindeki artış, fast-food adı altında enerji ve yağ içeriği yüksek, hazır, kolay ulaşılabilir ve ucuz atıştırmalıkların tüketiminin artması, medyanın çocukları hedef alarak bu yönde reklam yapması gibi birçok etken yer almaktadır. [37].

2.1.3.2.2. İlaçlar:

Obezitenin etiyolojisinde yer alan bir diğer etken de ilaçlardır. Bu ilaçlar içerisinde en yaygın olanları; glikokortikosteroidler, insülin, sülfonilüreler, antidepresanlar, valproik asit ve metisergit gibi merkezi sinir sistemi ilaçları, antihipertansifler, progesteron, fenotiazin, siproheptadin ve lityum olarak yer almaktadır. [35].

2.1.3.2.3. Fiziksel Aktivitede Azalma:

Obezitenin oluşmasında etkili faktörlerden biri de fiziksel aktivitede azalma ve sedanter bir yaşam tarzı sürmektir. [30]. Fiziksel aktivite azlığı sonucunda enerji kullanımı azmakta, hareketsiz bir yaşam tarzı sonucu ise yağ depolanması artmakta ve sonucunda kilo alımı gerçekleşmektedir. Yetişkinlerin haftanın 5 günü ve en az 30 dk orta şiddette fiziksel aktivite yapması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sağlıklı bir yaşam için önerilmektedir. [115] Bazal metabolizma hızının yaşın ilerlemesine bağlı olarak yavaşlaması, bireyin sarfettiği enerji harcama düzeyinde de azalmaya yol açacağından, günlük alınan enerji miktarına sınırlamanın getirilmediği ve fiziksel aktivite durumunun artırılmadığı durumlarda obezite kaçınılmaz bir durum haline gelmektedir. [38].

2.1.3.2.4. Psikolojik Etkenler:

Psikolojik durumun bireylerde yeme isteği ve tüketilen enerji düzeyi üzerine etkisi olduğu bilinen bir gerçektir. Psikolojik durumun, beslenme üzerine, etkisinin araştırıldığı birçok çalışma sonucunda stres, depresyon, anksiyete gibi ruhsal problemlerin yeme davranışını olumsuz olarak etkilediği ve bireylerin bir kısmında duygusal açlık olarak adlandırılan duygular neden ile fazla yeme eğiliminde oldukları görülmektedir. [39].

2.1.3.2.5. Sosyo-Ekonomik Seviye:

Sosyo-ekonomik seviye de diğer birçok etken gibi obezite ile ilişkili bir etkendir. Eğitim ve gelir düzeyine göre belirlenen sosyo-ekonomik seviyenin obezite ile ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan birçok çalışma sonucunda obezite ve sosyo-

ekonomik seviye arasında ilişki bulunsa da bazı çalışmalar sonucunda ise değişkenlik olduğu bilinmektedir. [40].

Ebeveyn bireylerin sosyo-ekonomik seviyesi ile obezite arasındaki ilişkiyi açıklayan net bir kanıt olmamakla birlikte, zor yaşam şartlarında yetişen çocuklarda obezite riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. [41].

2.1.4. Obezitenin Sınıflandırılması:

Obezite sınıflandırılmasında sıklıkla Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün yapmış olduğu sınıflandırma şekli temel alınarak Beden Kitle İndeksi (BKİ)'den faydalanılmaktadır. Beden Kitle İndeksi'ni hesaplamak için kişinin vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğunun (m) karesine (BKI=kg/m2) bölünmektedir. Beden Kitle İndeksi (BKİ), boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının tahmin edilmesinde kullanılsa da bu sonuç bize vücuttaki yağ dağılımı hakkında bilgi vermemektedir. Yetişkinlerde Beden Kitle İndeksi sınıflaması tabloda belirtilmiştir.

Tablo 1: Yetişkinlerde BKİ sınıflaması:

	Temel Kesişim Noktaları	Geliştirilmiş Kesişim Noktaları
Zayıf	<18.50	<18.50
Aşırı 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
Normal	18.50-24.99	18.50-22.99 23.00-24.99
Hafif Şişman, Fazla Kilolu	>25.00	>25.00
Şişmanlık Öncesi (Preobez)	25.00-29.99	25.00-27.49 27.50-29.99

Şişman (Obez)	>30.00	>30.00
Şişman I. Derece	30.00-34.99	30.00-32.49
		32.50-34.99
Şişman II. Derece	35.00-39.99	35.00-37.49
		37.50-39.99
Şişman III. Derece	>40.00	>40.00

2.1.5. Obezite Ve Nörojenik Etkenler:

İnsanlarda enerji homeostazı, periferik ve merkezi sinir sistemi ile düzenlenlenmektedir. Hipotalamus bu konuda merkezi bölge olarak kabul edilmekte ve hipotalamus içinde yer alan arkuat çekirdek (ARC), paraventriküler nükleus (PVN) ve ventromedial nükleus (VMH) da enerji homeostazında rol alan bölgelerdendir. [16]. Enerji homeostazında rol alan ve vücuttaki yağ kitlesi hakkında beynin ilgili bölgelerine geri bildirimde bulunan başlıca molekül peptid yapısına sahip olan leptin hormonudur. [42]. Leptin vücuttaki yağ kitlesi düzeyi ile doğru orantılı bir şekilde kanda bulunmaktadır. [43]. Arkuat çekirdek içerisinde leptin reseptörü aktivasyonu en yüksek düzeyde bulunmaktadır. Leptin, anoreksijenik (iştahı azaltıcı) nöronları uyarmakta ve oreksijenik (iştahı artırıcı) nöronları baskılamaktadır. [44].

Leptinin, enerji homeostazını düzenlemek için esas olarak hipotalamus içerisinde bulunan arkuat çekirdeği yoluyla hareket ettiği ve kan beyin bariyerini geçtiği bilinmektedir. Spesifik olarak, oreksijenik olan ve gıda alımını artıran nöropeptid Y (NPY) ve agouti ile ilişkili peptidi (AgRP) inhibe etmekte, proopiomelanokortini (POMC) uyarmakta, bu da gıda alımını inhibe eden α-melanosit uyarıcı hormon (αMSH) gibi anoreksijenik faktörleri aktive etmektedir. [45].

İştah azaltıcı (anoreksijenik) nöronların aktive edilmesi hipotalamusta yer alan paraventriküler nükleusa (PVN) ulaşmakta, α-MSH reseptörü olan melanokortin 4 reseptörü (MC4R)'nü uyararak bir yandan besin alımını azaltırken diğer yandan enerji tüketimini artırmaktadır. [46]. PVN'den çıkan sinyaller beyin sapına,

omuriliğe, kortekse, talamusa ve hipotalamus ile ön hipofizin iletişimini gerçekleştiren portal damarlara ulaşmakta, bu sayede leptin tiroid hormonu, steroid hormonu ile büyüme hormonu gibi hormon düzeylerine etki ederken aynı zamanda sempatik ve parasempatik sinir sistemini içeren otonom sinir sistemi mekanizmasını da düzenlemektedir. Sonuç olarak; yağ kitlesinin yeterli seviyede olduğu sinyalini ileterek besin alımını azaltan, enerji tüketimini artıran mekanizmaları harekete geçirmekte olan molekül leptindir. Ayrıca iştahı azaltmak, tokluk hissini artırmak, sempatik sinir sistemi ekspresyonunu uyararak kalp basıncını, hızını ve termogenezi artırmak leptinin görevleri arasında yer almaktadır. Enerji homeostazında rol alan ve arkuat çekirdekte bulunarak leptine benzer şekilde anoreksijenik etki gösteren diğer periferik hormonlar insülin ve küçük bir peptid yapısındaki PPY3-36'dır. [47].

Literatüre bakıldığında vücut ağırlığı ve vücut yağlanmasıyla ilişkili bir diğer hormon ise insülindir. İnsülinin enerji homeostazındaki akut değişiklikleri leptine göre daha iyi ifade ettiği bilinmektedir. Glikoz ile uyarılan insülin sekresyonu vücut yağ kitlesinin doğrudan göstergesidir. Kan glikoz miktarı arttığında ve pozitif enerji dengesi sağlandığında insülin miktarı artmakta ve kan glikoz miktarı azaldığında ve negatif enerji dengesi olduğunda insülin miktarı azalmaktadır. İnsülinin ayrıca glikoz ve lipidin kullanılmasında, depo edilmesinde etkili ve yağ kitlesinin hacmine duyarlı olduğu bilinmektedir. Merkezi sinir sisteminin besin alımını ve vücut ağırlığını kontrol eden bölgelerinde leptin ile birlikte insülin reseptörleri de bulunmaktadır. Hipoglisemi (kan şekeri düşüklüğü)'ye neden olmayan insülin miktarı bile besin alımını azaltıcı etki etmektedir. [44]. Arkuat çekirdekte biriken yağ asitleri moleküllerinin de insüline benzer etki ettikleri ve obezitede bu bölgede bulunan uzun zincirli yağ asitleri miktarında azalma olduğu görülmektedir. [48]. Küçük bir peptid olan ve anoreksijenik etki gösteren PYY3-36 miktarı kanda yemekten önce düşük miktardadır ve mideye besin alımından sonra distal gastrointestinal epitelden salgılanıp hipotalamusa gelerek etkisini göstermektedir. [47]. Besin alımı ile uyarılan gastrointestinal hormonlardan biri de kolesistokinin (CKK) hormonudur. CKK nükleus traktus solitarius (NTS)'ta sinaps yapan vagal afferent lifler yardımı ile tokluk sinyalinin oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır. [48]. NTS; afferent vagal liflerinn ulaşarak, vagusun dorsal motor çekirdeği (DMV) ve onun efferent vagal lifleri aracılığıyla enerji homeostazı ve metabolik kontrolden sorumlu

organların yanıtını yönetmektedir. [49]. Leptin hormonu CKK aracılı anoreksijenik sinyalini artırmaktadır. NTS dahil olmak üzere pek çok bölgede leptin reseptörü bulunmakta, bununla birlikte leptinin CKK aracılı tokluk sinyalini artırmasındaki bu etkisi esas olarak arkuat çekirdekte yer alan reseptörleri aracılığı ile olmaktadır. İnsülin hormonu da tıpkı leptin gibi CKK'nin anoreksijenik etkisini güçlendirmektedir. [50]. Arkuat çekirdeğin anoreksijenik nöronlarına zıt etki gösteren oreksijenik nöronlarından salgılanan peptidler arasında en önemli olanlar nöropeptid Y (NPY) ve AgRP (agouti-related peptid)'dir. [51]. Leptin ve insülin hormonları NPY/AgRP nöronlarının salgısını baskılamakta, mideden salgılanan ve büyüme hormonu seviyesinde artışa neden olan grelin hormonu ise NPY/AgRP nöronlarına uyarıcı etki göstermektedir. Grelin hormon düzeyi besin alımından önce artmakta, besin alımı sonrasında ise azalmaktadır. Anoreksijenik nöronlara ve PVN'ye ulaşan oreksijenik nöron uzantıları her iki bölgede de baskılayıcı bir etki yapmaktadır. NPY ve GABA(Gama-Aminobütrik asit) etkisi ile anoreksijenik nöronlarda α-MSH'ın yapımı ve salgısı baskılanmakta, PVN'de ise AgRP etkisi ile α-MSH etkisi durdurulmaktadır. [48]. Bu mekanizmanın etkisi ile NPY/AgRP nöronları etkin olduklarında anoreksijenik mekanizma etki edememektedir. Obezite modellerinde de tıpkı açlık durumunda kanda miktarları artış gösteren bu peptidlerin artış gösterdiği ve iştahı artırdıkları bulunmuştur. Beslenme sinyali bu tek yönlü denetimden dolayı tokluk sinyalinden daha güçlü bir hale gelmekte ve evrimsel olarak korunmuş bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. [47]. Bu negatif feed-back mekanizma göz önünde bulundurulduğunda aşırı kalori kısıtlaması ile kilo kaybının sağlanması zayıf bireylerde de, kilolu bireylerde de mekanizma tarafından önlenmeye çalışılmaktadır. Sonuç olarak obezitenin vücudun ağırlık kaybına karşı göstermiş olduğu savunmadan kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.1.6. Obezite Ve Yağ Dokuları:

Obezite enerji alımının enerji harcamasından fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Alınan fazla enerji geniş bir kapasitesi olan yağ hücrelerinde ya da adipositlerden oluşan yağ dokularında lipit olarak depolanmaktadır. [4]. Yapısal ve fonksiyonel işlevlerine göre kahverengi yağ dokusu (BAT) ve beyaz yağ dokusu (WAT) olmak üzere iki tip adiposit (yağ dokusu) bulunmaktadır. [2]. Beyaz

adipositlerin esas görevi enerjiyi depo etmek, kahverengi adipositlerin esas görevi ise enerjiyi harcamak ve termojenezi düzenlemektir. [3]. Beyaz yağ dokusunun çoğu, subkutan WAT ve viseral WAT olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. WAT'ın içeriğinde hem olgun adipositler (yaklaşık olarak toplam hücre sayısının %50'si) hem de preadipositler, endotelyal hücreler, mezenkimal kök hücreler ve makrofajlar yer almaktadır.

Yağ dokusu ayrıca küçük ve büyük adipositler olmak üzere çeşitli boyutlara sahip olan adipositlerden oluşmaktadır. [52]. Adipositler, hipertrofi (mevcut adipositlerin boyutunda artış) veya hiperplazi (preadipositler olarak bilinen yerleşik öncüllerin farklılaşması yoluyla yeni adipositlerin oluşumu) olmak üzere iki farklı şekilde artış gösterebilmektedir. [53]. Adipositlerin çapları 20 ila 300 m arasında değişmektedir. Bu, aynı depo içindeki hücre hacminde birkaç bin katlık bir aralığa denk gelmektedir. [52]. Belirli bir depodaki adipositlerin sayısı yaşamın erken dönemlerinde belirlenmektedir. Bununla birlikte genellikle yetişkinlik dönemine dek stabilite göstermektedir.

Kemirgen canlılarda yapılan son araştırmalarda uzun süren fazla kalori alımında, yeni adipositlerin preadipositlerin farklılaşması yoluyla oluşabileceği ve adipoz doku genişlemesine katkıda bulunabileceği ortaya çıkmaktadır. Adipositler boyut olarak genişledikçe, komşu hücreler ve hücre dışı matriks bileşenleri ile temasları artmaktadır. Temasları artan adipositler mekanik stres göstermektedirler. Bununla birlikte oksijen difüzyon sınırlarına yaklaşan boyutlara genişlediklerinde ise hipoksik durum göstermektedşrler. Tüm bu durumlar metabolik sağlık üzerinde derin bir etkiye sahiptir. [53].

Bununla birlikte "beiging" (bejleştirme) olarak tanımlanan işlem ile beyaz adipositler, kahverengi adipositlerin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini kazanabilmektedirler. Bej adipositler, beyaz adipositlerin miyojenik faktör 5 negatif (Myf5) öncüllerinden meydana gelmekte ve beyaz adipositler soğuk ve β-adrenerjik uyarımı ve ayrışma proteini 1 (UCP1)'in termojenik aktivitesi ile bej adipositlere dönüşebilmektedir. [3]. Bu bilgiler göz önüne alındığında kahverengi adipositlerin aktive edilmesi ya da beyaz adipositlerin kahverengileştirilmesi obezite için alternatif bir tedavi yöntemi olarak düşünülmektedir. [5]. Yapılan fizyolojik çalışmalara bakıldığında fazla enerji alımı sonucu vücut ağırlığının korunması için kahverengi

adipositlerin genişlediği ve termojenezi uyardığı görülmektedir. [4]. Van Marken ve ark. obez erkek bireyler üzerinde yaptığı çalışmada BKİ (vücut kitle indeksi) ve vücut yağ yüzdesi, kahverengi adipositler ile negatif bir korelasyon göstermektedir. Yine aynı çalışmada obez erkek bireylerde kahverengi adipositlerin aktivitesinin azaldığı görülmektedir. [54].

2.1.7. Obezitenin Yol Açtığı Hastalıklar:

Obezitenin yol açtığı hastalıklar koroner kalp kalp hastalıklarından depresyona kadar geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. [55]. Obezitenin yol açtığı hastalıklar Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: Obezitenin yol açtığı hastalıklar: [55]

1. Metabolik-Hormonal Komplikasyonlar: • Metabolik sendrom • Tip 2 diyabet • İnsülin direnci, hiperinsülinemi • Dislipidemi **2. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları:** • Serebrovasküler hastalık • Konjestif kalp yetersizliği • Koroner kalp hastalığı • Tromboembolik hastalık **3. Solunum Sistemi Hastalıkları:** • Obezite-hipoventilasyon sendromu • Obstrüktif uyku apnesi **4. Sindirim Sistemi Hastalıkları:** • Safra kesesi hastalığı • Karaciğer hastalığı • Gastroözofajiyal reflü hastalığı	**5. Polikistik Over Sendromu** **6. İmmün Sistem Disfonksiyonu** **7. Cilt Hastalıkları** **8. Cerrahi Komplikasyonlar** **9. Kanser:** • Meme • Kolon • Dişi üreme: serviks, endometrium, over • Safra kesesi • Prostat **10. Obezitenin Mekanik Komplikasyonları:** • Osteoartrit • Artmış karın içi basıncı, herni **11. Psiko-Sosyal Komplikasyonlar**

2.1.8. Obezite Ve Klinik Sağlık Belirteçlerine Etkisi:

Obezite, klinik sağlık belirteçleri üzerinde etki ederek, değişime neden olmaktadır. Lipid profilinde değişime neden olan obezite; trigliserit (TG), total kolesterol (TK) ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterolde yükselmeye, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterolde ise düşmeye neden olmaktadır. [56]. Karaciğer enzimleri üzerinde de etki gösteren obezite serum ALT (alanin aminotranferaz) ve AST (aspartat aminotransferaz) değerleri üzerinde de değişikliğe yol açmaktadır. Choi ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada serum ALT ve AST seviyeleri vücut yağ oranındaki artış ile pozitif korelasyon göstermektedir. [57]. Obezitenin etki ettiği bir diğer belirteç ise serum insülinidir. Kilo alımına bağlı olarak insülin seviyesinde artış olduğu bilinmektedir. [58]. Enerji homeostazında merkezi bölgelerden biri hipotalamustur. Hipotalamus içindeki arkuat çekirdek (ARC), paraventriküler nükleus (PVN) ve ventromedial nükleus (VMH) enerji homeostazında rol almaktadır. PVN içerisindeki CRH ve TRH ifade eden nöronlar CRH ve TRH hormon düzeylerindeki artışa başlı olarak gıda alımı ve vücut ağırlığını azaltmaktadır. [16]. Ancak literatürde obeziteye bağlı TRH seviyelerindeki değişiklik hakkında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. [59]. Gıda alımını azaltan ve tokluk hissini artıran bir diğer hormon olan leptin, vücut yağ oranı ile pozitif koreledir. [60]. Obezitenin patogenezinde ve obezite ile ilişkili risk faktörlerinde oksidatif stres de rol almaktadır. Kilo kaybının oksidasyon belirteçlerinde azalmaya neden olmakla birlikte antioksidan savunmaları artırdığı bilinmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda BKİ ve oksidatif stres belirteçlerinin pozitif korele olduğu görülmektedir. Obez deney hayvanları üzerinde yapılan bir araştırma sonucunda MDA seviyesinin arttığı, antioksidan enzimler olan SOD ve GPx seviyelerinin azaldığı gözlemlenmektedir. [2].

2.2. Depresyon:

2.2.1. Depresyonun Tanımı:

Depresyon, düşünceleri, ruhsal durumu, fiziksel sağlığı etkileyen kronik bir hastalık olmak ile birlikte, ruh halinde düşme, enerji eksikliği, üzgün olma, uykusuzluk ve yaşam sevincinde azalma ile karakterize bir hastalıktır. [61].

Depresyon, başka bir ifade ile uzun sürebilen veya tekrarlayabilen, bireylerin günlük hayatta işlev görme yeteneğini azaltabilen ruhsal bir hastalıktır. Depresyonda olan bireyler fiziksel aktivitelerden uzak durmakta ve sedanter yaşamı tercih etmekte, normalden az ya da daha fazla yemek yeme isteğinde olabilmektedir. Ayrıca konsantre olma ve detayları hatırlamada sorunlar yaşamakta ya da karar vermede güçlük çekmektedirler. Tüm bu etmenlerin yanında en önemlisi intihar girişimi gösterebilmektedirler. Sağlıklı popülasyonlarda klinik belirti vermeden depresyon semprtomlarında bir artış görülmekte ve depresyon büyüyen bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Yaşamlarının bir döneminde sağlıklı popülasyonların da %20'sinin depresyona yakalanacağı ve bu prevalansın giderek artacağı düşünülmektedir. [7].

Depresif semptomların uzun süre devam etmesi ile birlikte bilişsel, motor ve yaşamsal faaliyetler azalmakta ve Majör Depresif Bozukluk (MDD) meydana gelmektedir. Majör Depresyon diğer duygudurum bozuklukları içerisinde en yaygın görülmekte olan duygudurum bozukluğudur. Yaşam boyu %7 ile %21 arasında görülen bir prevalansı vardır ve yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. [62].

2.2.2. Depresyonun Epidemiyolojisi:

Depresyon önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), depresyonu dünya genelinde 4. sırada acil sağlık sorunu olarak kabul etmektedir. [63]. Ayrıca 2030 yılına kadar en büyük küresel yükü oluşturacağı tahmin edilmektedir. [64]. Depresif semptomlara sahip olan bireylerin %15 ile %20'sinin tedavi edilmemesi, tedavinin aksaması ya da tedavinin yetersiz kalması gbi nedenler sonucunda depresyonun kronikleştiği görülmektedir. Ölümcül olmayan ancak bireylerin günlük yaşamında zorluklar yaşatan depresyon çocukluk döneminden yaşlılık dönemine kadar her yaş döneminde görülebilmekle birlikte en sık 18 ile 44 yaş grupları arasında görülmektedir. [65]. Depresyonun görülme ihtimali en çok 25 yaşından sonra artış göstermektedir. Cinsiyete göre görülme oranındaki fark 45 ile 65 yaş arasında azalmakla birlikte 65 yaşından sonra kadınlarda görülme oranı erkeklere göre artmaktadır. Türkiye'de yapılan bir çalışma sonucunda on iki

aylık depresif nöbetlerin kadınlarda %5.4, erkeklerde %2.3 ve tüm nüfusta %4 oranında yaygınlık gösterdiği belirtilmektedir. [66]

2.2.3. Depresyonun Etiyolojisi:

Depresyonun etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik, çevresel, biyolojik ya da psikolojik etmenlerin ve yaş ve cinsiyet, stresli yaşam olayları ve kayıplar ve hastalıklar gibi etmenlerin bir arada veya ayrı ayrı etkileri sonucu ortaya çıkmaktadır. [67].

2.2.3.1. Genetik Etmenler:

Psikiyatrik bozuklukların gelişimini açıklayan stres-diyatez modeline göre (strese biyolojik yatkınlık modeli olarak da bilinir) yapısal yatkınlığın (diyatez) stresle etkileşimi sonucu psikiyatrik tabloların ortaya çıktığı düşünümektedir. [68]. Son yıllarda yetişkin, evlatlık ve ikiz çalışmaları üzerinde yapılan bir meta analiz çalışmasına göre Majör depresif bozuklukta genetik yatkınlık %40 olarak belirtilmektedir. [64].

2.2.3.2. Çevresel Etmenler:

Bireysel risk faktörlerinin yanı sıra, çevre ve sosyo-kültürel faktörlerin de depresyon için ana risk faktörlerini oluşturduğu bilinmektedir. Stresli olaylar, bir yakının kaybedilmesi, ebeveynlerin ayrılması, ebeveynlerden birinin ya da ikisinin kaybedilmesi, yaşanan sağlık sorunları, cinsel istismar, fiziksel şiddet, ekonomik sorunlar gibi etmenlerin bir veya birkaçının görülmesi bireylerin büyük bir kısmında depresyona neden olmaktadır. [69].

Hastalıklar da depresyonun etiyolojisinde yer alan etmenlerdendir. Viral hastalıklar, diyabet, tiroid hastalıkları, epilepsi, felç, post-op dönem, kanser hastalıkları, alkol ve madde bağımlılıkları gibi birçok etmen depresyon için risk faktörünü oluşturmaktadır. Depresyon bu hastalıkların seyrini olumsuz etkileyebilmekle birlikte, bu hastalıkların da depresyona neden olabileceği bilinmektedir. [70].

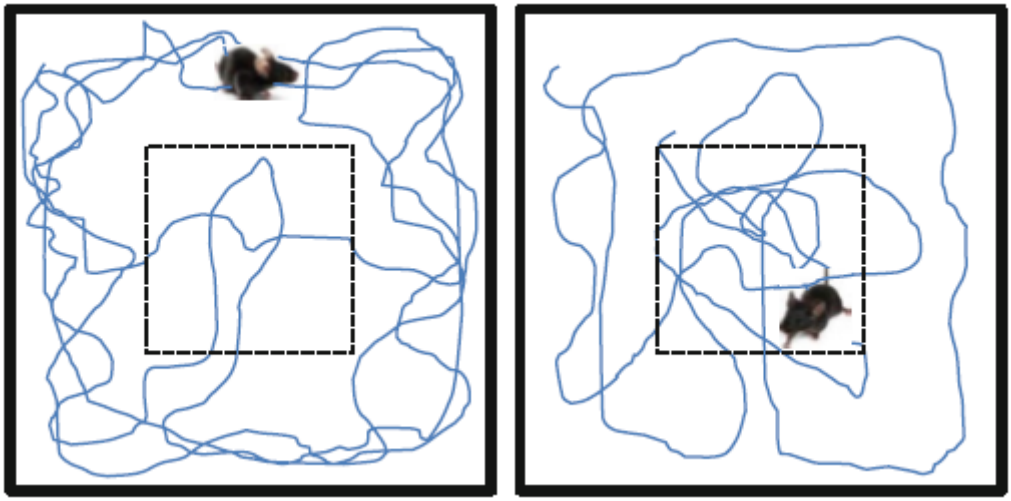
2.2.4. Depresyon Tanısı:

Dünya'da en çok bilinen ve uygulanan sınıflandırma sistemi, Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayımlanan DSM (Ruhsal Bozuklukların Tanısal Ve İstatiksel El Kitabı)'dir. DSM-V depresyonu duygudurum bozukluklarından biri olarak kabul etmekte ve depresyon tanısı için sözü geçen semptomların minimum 2 hafta sürmesi gerektiğini bildirmektedir. [71].

2.2.5. Deneysel Depresyon Modelleri:

2.2.5.1. Açık Alan Testi (Open Field Test):

Açık alan testi kemirgenlerde lokomotor aktivitie, anksiyete ile birlikte tırmalama ve tırmanma gibi basmakalıp davranışların analizinde kullanılan bir deneysel depresyon modelidir.



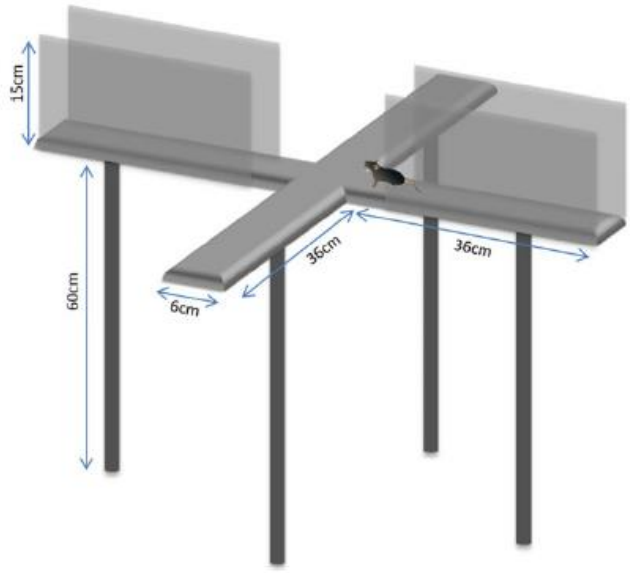
Deney hayvanı kutunun merkezine yerleştirilir ve kutunun merkezi ve çevresel alanlarının içindeki hareketlerini incelemek için bir kamera kullanılır. Hareket halindeki değişiklikler, değişen nörolojik süreçlerin bir göstergesi olabilir ve beyin işlevindeki anormalliği yansıtabilir. Anksiyetesi olan hayvanlar açık alan içinde daha az aktivite göstermekle birlikte tırmalama ve tırmanma gibi basmakalıp davranışları daha fazla gösterirler. Duvarlara yakın durmayı, çevrede daha çok hareket etme eğiliminde olan fareler, anksiyete benzeri davranış belirtileri gösteren farelerde

belirgin olan tigmotaksiyi (katı bir nesneye doğru hareket) göstermekte, daha düşük anksiyete gösteren ya da sağlıklı olan fareler ise kutunun merkezi ile birlikte açık alanında daha fazla zaman geçirme eğilimi gösterirler. [72].

2.2.5.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (Elevated Plus Maze Test):

Yükseltilmiş artı labirent testi kemirgenlerde anksiyete ve anksiyete benzeri davranışların analizinde kullanılan deneysel bir deney modelidir. [73]. Bu test farelerin vibrissae ve tigmotaksis yapamadıklarından dolayı göstermiş oldukları, doğuştan gelen yükseklik ve açıklık korkusu ile ilişkilendirilmiştir. [74].

Yükseltilmiş artı labirent platformu, merkezi bir platform ve bu platformdan yayılan ve artı şekli oluşturan dört yükseltilmiş koldan oluşur. Karşılıklı bulunan kollardan ikisinin duvarı örülmüş bir şekilde (tavan, giriş ve çıkış noktaları dışında) ve kalan iki karşılıklı bulunan kollar platformun kendisinden ayrı olarak açık olmalıdır. Testte, orta alana deney hayvanı yerleştirilir ve daha sonra tanımlanan bir süre boyunca labirenti keşfetmesi için bırakılır. Duvarlı kollarda geçirilen zaman miktarı, anksiyetenin bir ölçüsü olarak açık kollarda geçirilen süre ile karşılaştırılır. Teorik olarak, daha az anksiyetesi bulunan bir fare, labirentin açık kollarında daha fazla zaman geçirme eğilimindeyken, anksiyeteli bir fare kapalı kollarda daha fazla zaman geçirme eğiliminde olacaktır. [73].



2.2.5.3. Porsolt Zorunlu Yüzme Testi (The Forced Swim Test):

Deneysel depresyon modelleri arasında en sık kullanılan testlerden biri olan Porsolt zorunlu yüzme testi, 1978 yılında Porsolt ve ark. tarafından geliştirilen bir deneysel depresyon modelidir. [75].



Porsolt zorunlu yüzme testi, belirli bir seviyeye kadar su ile dolu silindir bir kabun içine bırakılan deney hayvanlarının kurtulmaya çalıştıkları ve kurtulmanın imkansız olduğunu öğrendikleri süreden sonra artış gösteren hareketsiz kalma süreleri prensibine dayanmaktadır. Hareketsizliğe geçiş süresi ya da hareketsiz geçirilen toplam süre depresyon veya depresyon benzeri davranışların bir göstergesi olarak kabul edilir. [76].

2.2.6. Depresyon Ve Obezite İlişkisi:

Depresyon ve obezite iki büyük halk sağlığı problemi olarak görülmektedir. Depresyon, yorgunluk, mutsuzluk gibi duyguların etkeni iken, obezite de mortalitenin temel etkenlerinden biridir. [77]. Klinik ve epidemiyolojik veriler obezite ile depresyonun genellikle bir arada görüldüğünü ve obezitenin artmış depresif bozukluklarla lişkili olduğunu göstermektedir. [42]. Olvera ve ark.'nın yapmış olduğu araştırmada depresyonda olan yetişkin bireylerin %43'ünün aynı zamanda obez olduğu ortaya çıkmaktadır. Obez olma oranı depresyonda olan bireylerde, depresyonda olmayan, ruh sağlığı yerinde olan bireylere göre daha yüksek bulunmakla birlikte, obez bireylerin oranı arttıkça depresif semptomların da

arttığı gözlemlenmektedir. [12]. Yapılan başka bir çalışmada ise obez bireylerin depresyona karşılık normale göre daha fazla yedikleri, bununla birlikte obez bireylerin %50'sinin depresyon belirtisi gösterdiği sonucu elde edilmektedir. [10]. Samaan ve ark.'nın yaptıkları çalışma soncunda artan beden kitle indeksi (BKİ)'nin, artan depresif semptomlar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca yine bu çalışma sonucunda 21 genetik varyasyon içerisinde obezite ve depresyon sorunlarının ikisi ile de bağlantılı bir genetik varyasyon olduğu sonucuna ulaşlmıştır. [14]. İkiz bireyler üzerinde yapılan başka bir çalışma sonucunda ise depresyon ve obezite sorunlarının genetik bileşenlerinin %12'sinin aynı olduğu ortaya çıkmıştır. [15].

Depresyon ve obezite arasındaki ilişkinin açıklanabileceği 3 farklı mekanizma öngörülmektedir.

1. İyatrojenik Mekanizmalar:

Antidepresanlar, duygu stabilizatörleri ya da antipsikotiklerin kullanımı, tokluk sinyalini inaktive etmekle birlikte fiziksel aktivite gücünü azaltmakta, kalorisi yüksek, ulaşması kolay ve hızlı olan atıştırmalık ürünlerin tüketimini artırmakta ve bireylerin kilo alımına neden olmaktadır. [14]. Antidepresan ilaçların neden olduğu kilo artışı aynı değildir ve TCA (Trisiklik Antidepresan) ve MAOI (Monoamin Oksidaz İnhibitörleri) grubu antidepresan ilaçlar, diğer ilaç gruplarına oranla daha fazla kilo artışı sağlamaktadır. (CHRISTOPH U. CORRELL et al., 2014). Antidepresan kullanımı sonrasında kilo artışı ilk haftalarda hızlı olmasına karşın, ilerleyen zamanlarda yavaşlamaktadır. [79].

2. Psikolojik Etki Mekanizması:

Obez bireylerde %25 ile %30 oranında psikolojik bozukluklar görülmektedir. En yaygın görülen psikolojik hastalık olan depresyon fazla yemek yeme ile doğru orantı göstermektedir. Kısa zaman içerisinde besin tüketimi fazla olan depresif bireyler, bu besin tüketimi sürecinde otokontrol sağlayamamaktadır. [80]. Örneğin antipsikotik ilaç kullanımı süresince 56 kg alan bir birey uyku bozuklukları, kronik işsizlik süreci yaşamış, kendini sosyal ortamdan izole etmiş ve bunların sonucunda mutsuzluk ve umutsuzluk gibi duygular nedeniyle depresyona meyilli hale gelmiştir. [14].

3. Metabolik Ve Nörokimyasal Mekanizmalar:

Ruhsal durumu ve doygunluğu düzenlemede önemli bir nörotransmitter olan serotoninin obezitede üretilme ve salgılanma kapasitesi azalmaktadır. Obezite sonucunda büyük sıklıkla meydana gelen insülin direnci, serotoninin öncü maddesi olan aminoasit yapıdaki triptofanın kan beyin bariyerini geçişini engellemektedir. Triptofan kan beyin bariyerindeki geçişi süresince diğer dallanmış zincirli aminoasit (BCAA)'ler, aromatik aminoasit (AA)'ler ve büyük nötr aminoasit (LNAA)'ler ile yarış haline girmektedir. Normal bireylerde, düşük miktarda karbonhidrat tületimi ile LNAA'ların iskelet kası içerisine alımı gerçekleşerek insülinin yeterli miktarda üretilmesine ve salgılanmasına neden olmaktadır. Bu mekanizma ile triptofanın kan beyin bariyerini geçmesi ve önemli bir nörotransmitter olan serotonine dönüşmesini artırmakta iken obez bireylerde insülin direnci nedeniyle karbonhidrat alımını takiben LNAA'lardaki düşüş, triptofanın kan beyin bariyerini geçme miktarını azaltmakta ve böylece serotonin oluşumunda azalmaya neden olmaktadır. [14].

2.3. Aralıklı Beslenme:

2.3.1. Aralıklı Beslenmenin Tanımı:

Obez bireylerde kilo kaybına neden olan diyet tedavilerinin sağlığa önemli faydalar sağladığı, diyabet ve kronik hastalıklar gibi hastalıkların risk oranını azalttığı yapılan çalışmalar sonucunda bilinen bir gerçektir. [20]. En yaygın uygulanan diyet yöntemi günlük kalori kısıtlaması olsa da, alternatif yöntemler de ortaya çıkmaktadır. Alternatif kalori kısıtlama yöntemlerinden biri, belirli açlık protokollerini kapsayan ve geniş bir içeriği bulunan aralıklı beslenme (intermittent fasting)'dir. [17].

Aralıklı beslenme diğer bir ifadeyle yiyecek ve içeceklerden gönüllü olarak yoksun kalma süreçleri, dünya genelinde farklı protokoller eşliğinde uygulanan eski bir uygulamadır. Aralıklı beslenme ya da aralıklı kalori kısıtlaması ile ilgili sayısız yayın, blog, haber ve makale popüler basında yer almaktadır. 2016 yılında internet aramalarında "diyet, açlık, aralıklı beslenme, alternatif gün beslenme" terimlerini içeren 210.000'den fazla sonuç bulunmaktadır. [18].

Bireylerin belirli aralıklarla tekrarlanan ve gece aç kalma süreçlerinden daha uzun süreler yiyecek ve içeceklerden yoksun kalması, aralıklı beslenme uygulamaları arasındaki ortak protokoldür. [17]. Aralıklı beslenme uygulaması ayrıca günlük kalori kısıtlamasının getirdiği yetersiz beslenme riskinin önüne geçmekle birlikte uygulanması ve takibi daha kolaydır. [19].

2.3.2. Aralıklı Beslenme Protokolleri ve Obezite:

Popüler aralıklı beslenme protokollerinin çoğu, 3 kategoriden birine ayrılmaktadır. Bunlar: alternatif gün aç kalma, tüm gün aç kalma ve zaman kısıtlı beslenmedir. [17].

2.3.2.1. Alternatif Gün Açlık:

Aralıklı beslenme protokollerinden biri olan alternatif gün açlık (ADF), üzerinde en çok çalışılan aralıklı beslenme protokolüdür. Bu protokol bireyin günlük kalori gereksiniminin %25'ini içeren bir (genellikle öğle) öğününden oluşan açlık günlerinden ve ad libitum beslenme günlerinden oluşmaktadır. [17].

Tablo 3: ADF protokolüne göre besin alımı.

Günler	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
ADF	Ad libitum	%25 kcal	Ad libitum	%25 kcal	Ad libitum	%25 kcal	Ad libitum

Alternatif gün açlık (ADF) protokolünün 8 ile 12 haftalık bir süreçte uygulanması vücut ağırlığını %4 ile %8 arasında azaltabilmektedir. [24]. Vücut ağırlığında azalma sağlamak için alternatif gün açlık (ADF) uygulayan kişilerin açlık günlerinde en az 50 g protein tüketmeleri önerilmektedir. [81]. Alternatif gün açlık (ADF) protokolü açlık günlerinde tek öğün beslenme şeklini içerdiğinden bireylerin uygulama şekline göre açlık süreleri arasında farklılıklar olabilmektedir. Bu farklılıklar 30 ile 40 saat arasında değişmektedir. Değişen açlık süreleri metabolizma ve sağlık belirteçlerindeki değişiklikler üzerinde farklı etki etmektedir. [17].

2.3.2.2. Tüm Gün Açlık:

Aralıklı beslenme protokollerinden bir diğeri de tüm gün açlık protokolü (WDF)'dür. Bu protokol her gün normal enerji gereksinimine oranla daha yüksek ya

da daha düşük enerjili beslenme arasında geçiş yapmak yerine haftada 1 ya da 2 gün tüm gün açlığı ya da ciddi kalori kısıtlamasını içermektedir. [17].

Tablo 4: WDF protokolüne göre besin alımı.

Günler	1	2	3	4	5	6	7
WDF	Ad libitum	Ad libitum	Ad libitum	Ad libitum ya da 24sa açlık	Ad libitum	Ad libitum	Ad libitum ya da 24sa açlık

Tüm gün açlık protokolü diğer protokolerde olduğu gibi bireylerde vücut ağırlığını ve vücut yağ kitlesini azaltmaktadır. [82].

2.3.2.3. Zaman Kısıtlı Beslenme:

Aralıklı beslenme protokollerinden bir diğeri de zaman kısıtlı beslenme (TRF) protokolüdür. Bu protokol, gün içerisinde belirli saatler arasında aç kalmayı ve günün geri kalan saatleri içerisinde beslenmeyi gerektiren protokoldür. [17]. Zaman kısıtlı beslenme ayrıca kalori alımının her gün 4 ile 8 saat arasında sınırlandırıldığı bir beslenme şekli olarak da adlandırılmaktadır. [83].

Tablo 5: TRF protokolüne göre besin alımı.

Günler	1	2	3	4	5	6	7
TRF	16-20 sa. Açlık, 4-8 sa. beslenme	16-20 sa. Açlık, 4-8 sa. beslenme	16-20 sa. Açlık, 4-8 sa. beslenme	16-20 sa. Açlık, 4-8 sa. beslenme	16-20 sa. Açlık, 4-8 sa. beslenme	16-20 sa. Açlık, 4-8 sa. beslenme	16-20 sa. Açlık, 4-8 sa. beslenme

Gill ve diğ. yapmış oldukları çalışma sonucunda fazla kilolu sağlıklı yetişkin bireylerde vücut ağırlıklarında %4'lük bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Zaman kısıtlı beslenme sağlık belirteçleri üzerinde olumlu etkiler sağlamaktadır. [84].

2.3.3. Aralıklı Beslenmenin Vücut Komposizyonuna Etkisi:

Aralıklı beslenme, metabolik dokularda farklı etkiler göstermekte ve bu etkiler metabolik sağlık ve vücut kompozisyonu üzerinde olumlu etkiler sağlamaktadır. [85]. Hoddy K. ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış oldukları çalışma sonucunda vücut kütlesinde, vücut yağ kütlesinde, vücut yağsız kütlesinde ve visseral yağ kütlesinde bir azalma görülmektedir. [24]. Yapılan başka bir çalışma sonucunda ise 4

ile 8 saatlik zaman kısıtlı beslenme protokolü uygulanmış ve genç bireylerde vücut yağsız kütlesinde bir değişmenin olmadığı, vücut yağ kütlesinin ise önemli bir şekilde azaldığı görülmektedir. [84]. Ding ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda hem erkek hem de dişi farelerde 24 saatlik açlığın vücut kütlesinde ve viseral yağ kütlesinde önemli ölçüde azalmaya neden olduğunu belirtmektedir. Beyaz yağ dokusu (WAT)'ndaki esmerleşmenin diyet yoluyla sağlanması, vücut kütlesini ve obezite tedavisinde başarıyı etkileyebilmektedir. Bu doğrultuda son yıllarda yapılan bir çalışmada uzun süreli aralıklı beslenme protokolünün beyaz yağ dokusu (WAT)'nun esmerleşmesini uyardığı kanıtlanmış ve aralıklı beslenmenin, yağsız vücut kütlesinde bir değişmeye neden olmaksızın, yağ kütlesinde azalmaya neden olduğu ispatlanmıştır. [81].

2.3.4. Aralıklı Beslenmenin Klinik Sağlık Belirteçlerine Etkisi:

Aralıklı beslenme birçok klinik sağlık belirteci üzerinde olumlu etki etmektedir. Kemirgen canlılarda, aralıklı beslenme protokollerinin dolaşımda bulunan glikoz, kolesterol ve trigliserit gibi parametrelerin konsantrasyonlarını etkileyerek metabolik sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Yüksek yağlı bir diyet ile kombine edilen bir aralıklı beslenme protokolü bile obeziteyi, insülin hassasiyetini ve inflamasyonu önleyebilir ya da bu durumları iyileştirici etki edebilir. [81]. Yapılan bir çalışma sonucunda aralıklı beslenmenin LDL, total kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürmesi ile birlikte insülin direncini azalttığı ve metabolik hastalık riskini de azaltabileceği gösterilmiştir. [86]. Fazla kilolu genç kadın bireyler üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda bireylerin total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeylerinde bir azalma gözlemlenirken HDL düzeylerinde bir değişiklik gözlemlenmemiştir. [82]. Az yağlı ve düşük kalorili bir diyet ile kombine edilen bir aralıklı beslenme çalışması sonucunda ise total kolesterol, LDL ve trigliserit ile birlikte HDL düzeylerinde de bir azalma meydana gelmiştir. [87].. İnsanlarda ve kemirgenlerde vücut ağırlığı ile ilişkili olarak artan serum leptin seviyesi aralıklı beslenme protokolü sonrasında azalma göstermiştir. [88]. Karaciğer fonksiyon belirteçleri olan aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT) seviyelerinde ise bazı çalışmalarda bir değişiklik görülmezken, bazılarında ise azalma meydana gelmiştir. [89].

2.3.5. Aralıklı Beslenme Ve Oksidatif Strese Etkisi:

2.3.5.1. Oksidatif Stres:

Sağlıklı bir organizmada reaktif oksijen türleri (ROS)'nin üretimi, antioksidan savunma sistemi ile dengeli bir şekilde bulunur. [90]. ROS üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki bu dengenin bozulması oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır. [91]. Başka bir ifade ile oksidatif stres prooksidan-antioksidan dengesinin prooksidan doğrultusunda yer değiştirerek hücresel hasarlara neden olması olarak tanımlanmaktadır. [92].

Antioksidanlar tarafından kontrol edilemediği durumlarda makro bileşenlerin yapılarındaki bozulmalar pek çok hastalığın oluşmasında ve gelişmesinde rol oynamaktadır. Oksidatif stres arttıkça radikal oluşumu artmakta, oluşan bu radikaller ise önemli hücresel yapılar olan protein, lipit, karbonhidrat ve nükleik asitler gibi makro bileşenlerin yapılarında bozulmaya sebep olmaktadır. [93]. Lipitlerin peroksidasyonu sonucu son ürünü olan malondialdehit (MDA) oluşmakta ve oksidatif stres, MDA seviyesindeki artış ile belirlenmektedir. [94]. Hücreler bunun dışında kendilerini ROS üretimi sonucu meydana gelen oksidatif hasardan korumak için süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimatik bileşenlerden oluşan bir antioksidan savunma sistemi kullanmaktadır. [25].

2.3.5.2. Aralıklı Beslenme Ve Oksidatif Stres:

Beslenme ve oksidatif stres yanıtı arasındaki bağıntı, kalori kısıtlamasının oksidatif stresi azaltmak için kullanılabilir bir yöntem olabileceği düşüncesini desteklemektedir. [95]. Yapılan son çalışmalar aralıklı beslenme yönteminin artan hücresel stres direncini özellikle de oksidatif strese karşı artan direnci önleme ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. [82]. Bununla birlikte kemirgen canlılarda aralıklı beslenmenin fizyolojik etkilerine dair yapılan çalışmalara göre oksidatif stresi azaltmasında iki mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Birincisi; aralıklı beslenme ile toplam kalori alımında bir azalma ve buna bağlı olarak gelişen kilo kaybı, ROS üretiminde azalma meydana getirebilmektedir. İkincisi; aralıklı beslenme

ile hücrelerin antioksidan sistemlerin ekspresyonunu düzenleyerek hafif bir stres uygulayabilmektedir. [96]. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda aralıklı beslenme oksidatif stresi azaltarak, klinik bulguları iyileştirdiği bildirilmektedir. [27].

2.3.6. Aralıklı Beslenme Ve Depresyon:

Obezite, anksiyete ile birlikte diğer duygudurum bozuklukları görülme oranını ve hızını artırmaktadır. Obezite sonucu indüklenen stres depresyon ile yakından ilişki göstermektedir. [11]. Hem hayvan hem de insan çalışmaları sonucunda kalori kısıtlaması uygulamasının depresyon gibi psikiyatrik hastalıklar için risk faktörlerini azalttığı görülmektedir. [97].

Literatürde aralıklı beslenme uygulamasının depresyon üzerine etkisini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte aralıklı beslenme uygulamasının obez bireyler üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışma sonucu depresyon görülme oranınında azalma olduğu belirtilmektedir. [24].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi:

Deneysel nitelikte bir araştırmadır.

3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı:

Araştırma, Haziran 2019 ve Ekim 2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

3.3 Araştırmanın Evreni Ve Örneklemi;

Araştırma deney hayvanları ile yapıldığından araştırmanın evreni ve örneklemi yoktur.

3.4 Çalışma Materyali

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırma Biriminden temin edilen 42 adet erkek Sprague Dawley cinsi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık siklusunda ve 22± °C sıcaklıkta % 60 nem doygunluğuna sahip standart kafeslerde standart koşullarda barındırılmıştır. Sıçanlar kontrol yemi ve yüksek yağlı diyet ile ad libitum olarak beslenmiştir. Sıçanlar ağırlıkları ve yem alımları haftalık olarak kaydedilmiştir.

Tablo 6: Deney Grupları:

Kontrol ve Deney Grupları	Hayvan Sayısı	Grupları ve Hayvan Sayılarının Nasıl Belirlendiğini Açıklayınız
Kontrol Grubu	7	Daha önce yapılan çalışmaların doğrultusunda karar verilmiştir
Obez + Sonrasında Normal Diyet Grubu	7	
Obez + Sonrasında Yağlı Diyet Grubu	7	
Aralıklı Oruç (IMF) Grubu	7	
Obez+ Sonrasında Normal Diyet Grubu+ IMF Grubu	7	
Obez+ Sonrasında Yağlı Diyet Grubu+ IMF Grubu	7	
Kullanılan Toplam hayvan sayısı	42	

3.5 Araştırmanın Değişkenleri:

Bağımlı Değişkenler: Davranış deneyi sonuçları, biyokimyasal sonuçlar (Plazma glikoz, insülin, leptin, trigliserit, total kolesterol, ALT, AST seviyeleri, Ayrıca oksidatif stres hasarını değerlendirmek için yağ dokusu, beyin ve karaciğerde MDA, SOD ve GPx ve CRH seviyeleri.), histokimyasal sonuçlar.

Bağımsız Değişkenler: Obezite, aralıklı besleme

3.6. Veri Toplama Araçları:

3.6.1 Çalışma Grupları:

Çalışmada Obez Sıçanlarda Aralıklı Beslemenin Depresyon Üzerine Etkisi araştırılmıştır. Bunun için çalışmada 6-8 haftalık Spraque-Dawley cinsi yetişkin erkek sıçanlar kullanılmıştır. Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırmalar Biriminde Spraque-Dawley cinsinin bulunması ve literatürle uyumlu olması nedeniyle bu cins seçilmiştir.

Tüm hayvanlar deney sonlanıncaya kadar Deneysel Araştırmalar Biriminde standart koşullarda bakılmıştır. Tüm grupların vücut ağırlığı ve besin alımı haftalık olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubuna herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Sıçanlara uygulanacak olan yüksek yağlı diyet prosedürü; 8 hafta boyunca kalori değeri % 60 yağdan, % 20 proteinden, % 20 karbonhidrattan oluşan yem kullanılmıştır. 8 hafta sonrasında obez olan 2 gruptan birine standart yem içeriğine sahip pelet yem prosedürü uygulanmış, diğer grup ise yüksek yağlı diyet tüketmeye devam etmiştir. Aralıklı oruç prosedürünün uygulanacağı gruplar ise haftada 2 gün tam gıda kısıtlamasının ardından diğer günler ad libitum beslenmiştir. Deneysel diyet dışında, diğer tüm şartlar laboratuvar hayvanları bakım standartlarına (12 saat aydınlık: 12 saat karanlık ve 22±1oC ve %60 nem bulunan) uygun olarak yürütülmüştür. Hayvanların ağırlıkları haftada 2 kez tartılmıştır. Aralıklı besleme uygulaması (IMF) 10 hafta süre ile uygulanmıştır

Toplam 42 sıçan rastgele seçilerek 7'şer olarak 6 gruba ayrılmıştır. Grup dağılımları şu şekildedir:

I. Grup Kontrol grubu (K): Sıçanlar normal diyetlerine (ND) deney süresince devam etmiştir.

II. Grup (IMF Grubu): 8 hafta ND ile beslenmiş ve ardından 10 hafta ND ile birlikte aralıklı besleme (IMF) uygulanmış grup.

III. Grup (YND Grubu): 8 hafta yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenmiş ve ardından 10 hafta normal diyet yemi (ND) ile beslenmiş olan obez sıçan grubu.

IV. Grup (YYD Grubu): 8 hafta yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenmiş ve ardından 10 hafta YYD ile beslenmeye devam etmiş olan obez sıçan grubu.

V. Grup (YYIF Grubu): 8 hafta YYD ile beslenmiş ve ardından 10 hafta YYD ile birlikte IMF uygunlanmış grup.

VI. Grup (YNIF Grubu): 8 hafta YYD ile beslenmiş ve ardından 10 hafta ND ile birlikte IMF uygulanmış grup.

3.6.2. Diyet Uygulaması:

Sıçan yemleri Arden Araştırma ve Deney firmasından standart ve yüksek yağlı yem şeklinde temin edilmiştir. Sıçanlar deney süresince ad libitum olarak beslenmiş ve düzenli olarak günlük yem alımları hesaplanmıştır. Sıçanlar 18 hafta boyunca ve davranış testleri süresince diyet içeriği %60 yağ, %20 protein ve %20 karbonhidrat olan yüksek yağlı yem ve standart kontrol yemi ile beslenmiştir.

Yüksek yağlı diyet içeriği:

Tablo 7: Yüksek yağlı diyet içeriği.

BESİN YAPI TAŞLARI	Gr (%)	Kcal (%)
protein	26.2	20
Karbonhidrat	26,3	20
Yağ	34,9	60
Toplam	5,24	100
Toplam Kcal	4075	
Casein, 30 Mesh	200	800
L -Cystine	3	12
Corn Starch	0	0
Maltodextrin	125	500
Sucrose	68,8	275,2
Cellulose, BW200	50	200
Soybean Oil	25	
Palmiye yağı	245	1080

Mineral Mix S10026	10	40
DiCalcium Phosphate	13	52
Calcium Carbonate	5,5	22
Potassium Citrate, 1 H2O	16,5	66
Vitamin Mix V10001	10	40
Choline Bitartrate	2	8
Toplam	773,8	3095,2

Standart diyet içeriği:

Tablo 8: Standart diyet içeriği.

Besin Maddeleri Değeri	
Rutubet (%)	12
Ham Protein (%)	24
Ham Selüloz (%)	2,8
Ham Kül (%)	7,4
Ham Yağ (%)	5,5
Kalsiyum (%)	1,1
Fosfor (%)	0,76
Magnezyum(%)	0,23
Lizin (%)	1,38
Metionine (%)	0,63
Sistin (%)	0,41
Vitamin A (IU/Kg)	35000
Vitamin D (IU/Kg)	6500
Vitamin E (mg/kg)	90

3.6.3. Testler

3.6.3.1 Açık Alan Testi (Open Field Test):

Tüm deney hayvanlarına lokomotor aktivite ve anksiyete davranışının test edilmesi amacıyla açık alan testi uygulanmıştır. 1 m x 1 m bir alandan oluşan platform 35 lükslük bir ışık kaynağı ile aydınlatılmış, deney hayvanı platformun tam ortasına konulup 5 dk test süreci boyunca platformdak hareketleri kamera ile

kaydedilerek analiz edilmiştir. Platform zemini 16 kareye bölünmüştür (12'si kenarlarda (%75), 4'ü merkezde (%25)). Test sonunda her deney hayvanı için platformun kenarlarında ve ortasında geçirdiği süreler, yürüme süresi, toplam kat edilen mesafe, kullanılan hücre sayısı ve yüzdesi Noldus Ethovision XT yazılımı ile kaydedilerek değerlendirilmiştir.

3.6.3.2 Yükseltilmiş Artı Labirent Testi:

Anksiyete ve anksiyete benzeri davranışların değerlendirilmesi amacıyla Yükseltilmiş artı labirent testi yapılmıştır. Labirent; merkezi bir platform alanı (5x5 cm) ile bu platformdan yayılan iki açık (50 cm uzunluğunda, 10 cm genişliğinde ve 0.5 cm kenar yüksekliğinde) ve iki kapalı (açık kollar ile aynı ölçüde, yalnız kenar yüksekliği 40 cm) koldan meydana gelmiştir. Labirentin yerden yüksekliği 50 cm.'dir. Deney hayvanları yüzleri açık kollara dönük olacak şekilde platforma yerleştirilmiş ve 5 dk test süresince kamera ile kaydedilerek analiz edilmiştir. Açık ve kapalı kollara girme sayısı ve kollarda geçirdiği süreler Noldus Ethovision XT yazılımı ile kaydedilerek ölçülmüştür.

3.6.3.3 Porsolt Zorunlu Yüzme Testi:

Porsolt zorunlu yüzme testi için deney hayvanları 50 cm yüksekliğinde ve 30 cm çapında içi su dolu bir silindire tek tek ve 5'er dakika test süresince bırakılmıştır. Su seviyesi deney hayvanlarının dışarıya atlayamayacağı şekilde en fazla kuyruğunun silindirin tabanına değmesine izin verilecek şekilde ayarlanmıştır (35-40 cm). Silindirdeki suyun ısısı 25°C ayarlanmıştır. Deney hayvanlarının davranışları Noldus Ethovision XT yazılımı video kayıt sistemi ile izlenmiş ve test süresince toplam hareketsiz durma süresi ile hareketsiz ve hareketli durma sayıları ölçülmüştür.

3.6.4 Sakrifikasyon ve Dokuların Ayrımı:

Davranış testlerinin tamamlanmasının ardından tüm sıçanlar hafif eter anestezisi altında sakrifiye edilmiş ve kan alımını takiben intra-scapular kahverengi yağ dokusu, inguinal beyaz yağ dokusu, subkutan beyaz yağ dokusu, beyin ve karaciğer, dokuları hızla çıkarılmıştır. Buzla soğutulmuş ortamda bilişsel fonksiyonlar ve davranışla ilişkili beyin bölgeleri olan prefrontal korteks,

hipotalamus ve amigdala bölgeleri disseke edilmiştir. Dokularda PCR, Elisa ölçümü ve elektron mikroskopik değerlendirme yapılmıştır. Ayrıca %10 tamponlu formalin içerisine ayrılan dokularda immunhistokimyasal incelemeler yapılmıştır.

3.6.5. Biyokimyasal Değerlendirme:

Sakrifike işlemini takiben tüm hayvanların kanları intrakardiyak olarak alınarak doku ve plazmaları analizlerin yapılacağı süreye kadar -80°C'de saklanmıştır. Alınan plazma örneklerinde insülin, leptin, LDL, total kolesterol, CRH seviyeleri ölçülmüştür. Ayrıca oksidatif stres hasarını değerlendirmek için yağ dokusu, beyin ve karaciğerde MDA, SOD, GPx ve GSH spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür.

3.6.5.1. LDL Ölçümü:

LDL ölçümleri Rat low density lipoprotein (LDL) ELISA Kit (EK720763, AFG Bioscience, Northbrook, IL 60062 ABD) kullanılarak ölçülmüştür.

Kit, numunedeki Rat LDL'nin kantitatif seviyesi içindir, mikro plakayı kaplamak, katı fazlı antikor oluşturmak için saflaştırılmış LDL antikoru kullanılır, ardından kuyucuklara LDL eklenir. LDL antikorunu, antikor-antijen-enzim-antikor kompleksi oluşturmak için HRP ile birleştirilir. Tamamen yıkandıktan sonra, TMB substrat solüsyonu ilave edilir. TMB substratı HRP enzim katalizörlüğünde mavi renge dönüşür, ardından reaksiyon durdurma solüsyonu eklenerek sonlandırılır ve renk değişimi 450 nm dalga boyunda ölçülür. Numunelerin OD'sini standart eğri ile karşılaştırarak numunelerdeki Rat LDL konsantrasyonu hesaplanır.

Duyarlılığı 0.1ng/mL, ölçüm aralığı 1ng/mL-80ng/mL olan kitler protokol doğrultusunda uygulanmıştır.

- Tüm reaktifler, standartlar ve örnekler protokole uygun olarak hazırlanmıştır.
- Standart ve örnekler kuyucuklara 100'er µL pipetlenmiştir.
- Tüm kuyucukları kapatıcı film ile kaplanan plak 37 °C'de 30 dk inkübe edilmiştir.
- Yıkama solüsyonu distile su ile 30 kat seyreltilerek her kuyucuk 350'şer µL yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır. Bu işlem 5 kez tekrar edilmiştir.

- Kör hariç tüm kuyucuklara 50'er µL HRP konjugat solüsyonu eklenerek kapatıcı film ile kaplanan plak 37°C'de 30 dk inkübe edilmiştir.
- Tüm kuyucuklar 350'şer µL yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır. Bu işlem 5 kez tekrar edilmiştir.
- 50'şer µL Kromojen A ve Kromojen B solüsyonu tüm kuyucuklara eklenmiş, kapatıcı film ile kaplanmış ve ışık alması engellenerek 37°C'de 15 dk bekletilmiştir.
- Kuyucuklara 50'şer µL stop solüsyonu eklenmiş ve 15 dk bekletilmiştir.
- Absorbanslar spektrofotometrik plak okuyucuda 450 nm'de ölçülmüş, tüm değerlerden kör absorbans değeri çıkartılmıştır.
- Sonuçlar, konsantrasyonları 7,5 ng/mL, 15 ng/mL, 30 ng/mL, 60 ng/mL, 90 ng/mL ve 135 ng/mL olan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

3.6.5.2. İnsülin Ölçümü:

İnsülin ölçümleri Rat INS(Insulin) ELİSA Kit (E-EL-R3034, Elabscience, Houston, Texas 77079) kullanılarak ölçülmüştür.

Bu ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibini kullanır. Bu kitte sağlanan mikro ELISA plakası, Rat INS'e özgü bir antikorla önceden kaplanmıştır. Mikro ELISA plaktaki kuyucuklara standartlar veya numuneler eklenir, ardından spesifik antikor ile birleştirilir. Daha sonra Rat INS ve Avidin-HRP konjugatına özgü biyotinlenmiş bir saptama antikoru, her bir mikro plakaya arka arkaya eklenir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır. Substrat solüsyonu her kuyucuğa eklenir. Yalnızca Rat INS, biyotinlenmiş saptama antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görünecektir. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirilir ve renk sarıya döner. Optik yoğunluk (OD), 450 nm ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri, Rat INS konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin OD'sini standart eğri ile karşılaştırarak numunelerdeki Rat INS konsantrasyonu hesaplanır.

Duyarlılığı 3.75 pg/mL, ölçüm aralığı 6.25-400 pg/mL olan kitler protokol doğrultusunda uygulanmıştır.

- Tüm reaktifler, standartlar ve örnekler protokole uygun olarak hazırlanmıştır.
- Standart ve örnekler kuyucuklara 100'er µL pipetlenmiştir.
- Tüm kuyucukları kapatıcı film ile kaplanan plak 37 °C'de 90 dk inkübe edilmiştir.
- Tüm kuyucuklara 100'er µL biotinlenmiş Ab solüsyonu eklenmiş, ardından kapatıcı film ile kaplanan plak 37 °C'de 60 dk daha inkübe edilmiştir.
- Her kuyucuk 350'şer µL yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır. Bu işlem 3 kez tekrar edilmiştir.
- Tüm kuyucuklara 100'er µL HRP konjugat solüsyonu eklenerek kapatıcı film ile kaplanan plak 37°C'de 30 dk inkübe edilmiştir.
- Yıkama işlemi 5 kez tekrar edilmiştir.
- Tüm kuyucuklara 90'ar µL Substrat Reaktifi eklenmiş, ardından kapatıcı film ile kaplanan plak 37 °C'de 15 dk inkübe edilmiştir.
- Kuyucuklara 50'şer µL stop solüsyonu eklenmiş ve Absorbanslar spektrofotometrik plak okuyucuda 450 nm'de ölçülmüştür.
- Sonuçlar, konsantrasyonları 6,25 pg/mL, 12,5 pg/mL, 25 pg/mL, 50 pg/mL, 100 pg/mL ve 200 pg/mL olan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

3.6.5.3. Leptin Ölçümü:

Leptin ölçümleri Rat LEP(Leptin) ELISA Kit (E-EL-R0582, Elabscience, Houston, Texas 77079) kullanılarak ölçülmüştür.

Bu ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibini kullanır. Bu kitte sağlanan mikro ELISA plakası, Rat LEP'e özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Mikro ELISA plaka oyuklarına standartlar veya numuneler eklenir ve spesifik antikor ile birleştirilir. Daha sonra, Rat LEP ve Avidin- Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş bir saptama antikoru, her mikro plakaya arka arkaya eklenir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır. Substrat solüsyonu her kuyuya eklenir. Yalnızca Rat LEP, biyotinlenmiş saptama antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görünecektir. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma

çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirilir ve renk sarıya döner. Optik yoğunluk (OD), 450 nm ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri, Rat LEP konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin OD'sini standart eğri ile karşılaştırarak numunelerdeki Rat LEP konsantrasyonu hesaplanır.

Duyarlılığı 0.10 ng/mL, ölçüm aralığı 0.16-10 ng/mL olan kitler protokol doğrultusunda uygulanmıştır.

- Tüm reaktifler, standartlar ve örnekler protokole uygun olarak hazırlanmıştır.
- Standart ve örnekler kuyucuklara 100'er µL pipetlenmiştir.
- Tüm kuyucukları kapatıcı film ile kaplanan plak 37 °C'de 90 dk inkübe edilmiştir.
- Tüm kuyucuklara 100'er µL biotinlenmiş Ab solüsyonu eklenmiş, ardından kapatıcı film ile kaplanan plak 37 °C'de 60 dk daha inkübe edilmiştir.
- Her kuyucuk 350'şer µL yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır. Bu işlem 3 kez tekrar edilmiştir.
- Tüm kuyucuklara 100'er µL HRP konjugat solüsyonu eklenerek kapatıcı film ile kaplanan plak 37°C'de 30 dk inkübe edilmiştir.
- Yıkama işlemi 5 kez tekrar edilmiştir.
- Tüm kuyucuklara 90'ar µL Substrat Reaktifi eklenmiş, ardından kapatıcı film ile kaplanan plak 37 °C'de 15 dk inkübe edilmiştir.
- Kuyucuklara 50'şer µL stop solüsyonu eklenmiş ve Absorbanslar spektrofotometrik plak okuyucuda 450 nm'de ölçülmüştür.
- Sonuçlar, konsantrasyonları 0,16 ng/mL, 0,31 ng/mL, 0,63 ng/mL, 1,25 ng/mL, 2,5 ng/mL, 5 ng/mL ve 10 ng/mL olan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

3.6.5.4. CRH Ölçümü:

CRH ölçümleri Rat CRH(Corticotropin Releasing Hormone) ELİSA Kit (E-EL-R0270, Elabscience, Houston, Texas 77079) kullanılarak ölçülmüştür.

Bu ELISA kiti, Competitive-ELISA ilkesini kullanır. Bu kitte sağlanan mikro ELISA plakası, CRH ile önceden kaplanmıştır. Reaksiyon sırasında, numune veya standarttaki CRH, CRH'ye özgü Biyotinlenmiş Saptama Ab kuyucuklardaki katı faz destekçisi üzerindeki sabit CRH miktarı ile rekabet eder. Fazla konjugat ve bağlanmamış numune veya standart yıkanır ve Avidin-HRP konjugatı her mikro plakaya eklenir ve inkübe edilir. Daha sonra her kuyuya bir TMB substrat solüsyonu eklenir. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirilir ve renk maviden sarıya döner. Optik yoğunluk (OD), 450 nm ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Test edilen numunelerdeki CRH konsantrasyonu, numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırılarak hesaplanır.

Duyarlılığı 0.19 ng/mL, ölçüm aralığı 0.31-20 ng/mL olan kitler protokol doğrultusunda uygulanmıştır.

- Tüm reaktifler, standartlar ve örnekler protokole uygun olarak hazırlanmıştır.
- Standart ve örnekler kuyucuklara 50'şer µL pipetlenmiş, ardından tüm kuyucuklara 50'şer µL biotinlenmiş Ab solüsyonu eklenerek kapatıcı film ile kaplanan plak 37 °C'de 45 dk inkübe edilmiştir.
- Her kuyucuk 350'şer µL yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır. Bu işlem 3 kez tekrar edilmiştir.
- Tüm kuyucuklara 100'er µL HRP konjugat solüsyonu eklenerek kapatıcı film ile kaplanan plak 37°C'de 30 dk inkübe edilmiştir.
- Yıkama işlemi 5 kez tekrar edilmiştir.
- Tüm kuyucuklara 90'ar µL Substrat Reaktifi eklenmiş, ardından kapatıcı film ile kaplanan plak 37 °C'de 15 dk inkübe edilmiştir.
- Kuyucuklara 50'şer µL stop solüsyonu eklenmiş ve Absorbanslar spektrofotometrik plak okuyucuda 450 nm'de ölçülmüştür.
- Sonuçlar, konsantrasyonları 0,31 ng/mL, 0,63 ng/mL, 1,25 ng/mL, 2,5 ng/mL, 5 ng/mL, 10 ng/mL ve 20 ng/mL olan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

3.6.5.5. MDA Ölçümü:

MDA aktivitesi MDA-586 Assay Kit (21044, OxisResearch, Portland, OR 97217-3935 U.S.A) kullanılarak ölçülmüştür.

MDA-586 yöntemi, kromojenik bir reaktif olan N-metil-2-fenilindolün (R1, NMPI) 45° C'de MDA ile reaksiyonuna dayanır. Bir MDA molekülü, stabil bir karbosiyanin boyası elde etmek için 2 NMPI molekülü ile reaksiyona girer. MDA-586 yöntemi MDA'ya özeldir çünkü 4-hidroksialkenaller, test koşulları altında 586 nm'de önemli renk üretmez. Reaksiyon, hidroklorik asit içinde ve 4-hidroksialkenallerin reaksiyonunu daha da en aza indirmek için bir antioksidan olan Probucol ilavesiyle gerçekleştirilir. Bu koşullar altında, lipid peroksidasyonuna maruz kalan hücrelerde üretilen en yaygın 4-hidroksialkenal olan HNE'den 586 nm'de çok az absorbans vardır.

MDA-586 testinde, sağlanan MDA standardı kullanılarak bir kalibrasyon eğrisi hazırlanır. MDA, 586 nm'de bilinmeyenin absorbansından ve standart eğriden belirlenir. Renkli numuneler için, boş bir numune çalıştırılır (NMPI hariç) ve 586 nm'deki herhangi bir absorbans, karbosiyanin boyasına bağlı gerçek absorbansı vermek için numune absorbansından çıkarılır.

- Tüm reaktifler, standartlar ve örnekler protokole uygun olarak hazırlanmıştır.
- Her test tüpüne 10’ar µL probukol eklenmiştir.
- Tüm test tüplerine 200’şer µL örnek veya standart eklenmiştir.
- Tüm test tüplerine 640’ar µL seyreltilmiş R1 reaktifi eklenmiştir.
- Test tüpleri vortekslenmiş, ardından 150’şer µL R2 reaktifi eklenmiştir.
- Tekrar vortekslenen tüpler 45 ° C'de 60 dk inkübe edilmiştir.
- Tüm örnekler Santrifüj edilmiş (10 dk x 10.000 R.P.M.) şeffaf süpernatantlar küvete alınmıştır.
- Absorbanslar 586 nm’de ölçülmüştür.

3.6.5.6. GPx Ölçümü:

GPx aktivitesi GPx-340 Assay Kit (21017, OxisResearch, Portland, OR 97217-3935 U.S.A) kullanılarak ölçülmüştür.

GPx-340 testi, c-GPx aktivitesinin dolaylı bir ölçüsüdür. Bir organik peroksidin c-GPx ile indirgenmesi üzerine üretilen oksitlenmiş glutatyon (GSSG), glutatyon redüktaz (GR) enzimi tarafından indirgenmiş durumuna (GSH) geri dönüştürülür.

NADPH okside olarak NADP+'ya dönüsür. Spektrofotometrede 340 nm'de (A340), 37°C 'de absorbansdaki azalma ölçülür. A340'taki azalma oranı, örnekteki GPx aktivitesiyle doğru orantılıdır.

- Spektrofotometre oda sıcaklığında, 340 nm'de absorbansı ölçmek için ayarlanmıştır.
- Deiyonize su kullanarak spektrofotometre 340 nm'de sıfırlanmıştır.
- Testten hemen önce numune Test Tamponu içinde 1/10 oranında seyreltilmiştir.
- 350 µL Test Tamponu, 350 µL NADPH Reaktifi, 70 µL Örnek küvete pipetlenmiştir.
- Küvet spektrofotometreye yerleştirilmiştir.
- 350 µL seyreltik tert-Bütil Hidroperoksit küvete eklenmiştir. İki kez yukarı ve aşağı pipetleyerek karıştırılmıştır.
- A340'ta 3 dk'lık değişikliği kaydedilmiştir.

3.6.5.7. Total Protein Ölçümü:

Total protein ölçümü için Pierce BCA Protein Assay Kit (23227, Thermo Scientific) kullanılmıştır.

Thermo Scientific Pierce BCA Protein Test Kiti, toplam proteinin kolorimetrik tespiti ve miktar tayini için bisinkoninik aside (BCA) dayalı bir formülasyondur. Bu test alkali bir ortamda protein tarafından Cu2 + 'nın Cu1 +' ya iyi bilinen indirgemesini bisinkoninik asit (BCA) ile bakır katyonunun (Cu1 +) oldukça hassas ve seçici kolorimetrik tespiti ile birleştirir. İlk adım, açık mavi bir kompleks oluşturmak için bakırın alkali bir ortamda protein ile şelasyonudur. Biuret reaksiyonu

olarak bilinen bu reaksiyonda, üç veya daha fazla amino asit kalıntısı içeren peptitler, sodyum potasyum tartrat içeren alkali bir ortamda bakır iyonları ile renkli bir şelat kompleksi oluşturur. Renk geliştirme reaksiyonunun ikinci adımında BCA, birinci adımda oluşan indirgenmiş (bakırlı) katyon ile reaksiyona girer. Yoğun mor renkli reaksiyon ürünü, iki BCA molekülünün bir bakır iyon ile şelasyonundan kaynaklanır. BCA / bakır kompleksi suda çözünür ve artan protein konsantrasyonları ile 562 nm'de güçlü bir lineer absorbans sergiler. Kompleks, ilk reaksiyonun soluk mavi renginden yaklaşık 100 kat daha hassastır. Reaksiyon, proteinin amino asit dizisindeki dört amino asit kalıntısından (sistein, sistin, tirozin ve triptofan) güçlü bir şekilde etkilenir.

- Solüsyon A ve B 50:1 oranında karıştırılarak çalışma solüsyonu hazırlanmıştır.
- Standart ve örneklerden 25'er µL kuyucuklara aktarılmıştır.
- Üzerine 200 µL çalışma solüsyonu eklenmiş, plak kapatıcı film ile kapatılıp ve 37 °C'de 30 dk bekletilmiştir.
- Absorbanslar 562 nm'de ölçülmüştür.
- Sonuçlar 20-2000 µg/mL arasında hazırlanan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımıyla hesaplanmıştır.

3.6.5.8. GSH Ölçümü:

GSH ölçümleri BIOXYTECH GSH-400 (21011, OxisResearch, 1499 Rollins Road Burlingame, CA 94010 U.S.A) kullanılarak ölçülmüştür.

GSH-400 yöntemi, iki adımda ilerleyen bir kimyasal reaksiyona dayanır. İlk adım, patentli bir reaktif olan R1 (4-kloro-1-metil-7-triflurometil-kinolinyum metilsülfat) ve numunede bulunan tüm merkaptanlar (RSH) arasında yer değiştirme ürünlerinin (tiyoeterler) oluşumuna yol açar. İkinci adım, alkali koşullar altında gerçekleşen bir β-eliminasyon reaksiyonudur. Bu reaksiyona, GSH ile elde edilen sübstitüsyon ürününü (tiyoeter) spesifik olarak 400 nm'de maksimum absorbans dalga boyuna sahip bir kromoforik tiyona dönüştüren reaktif R2 (% 30 NaOH) aracılık eder. GSH-400 yöntemi, glutatyonu yalnızca bir örnekleme ve bir kolorimetrik ölçümle spesifik olarak test etmeyi sağlar.

- 20'şer µL numune alınmış ve tamponla 900 µL'ye tamamlanmıştır.

- 50 µL R1 solüsyonu eklenmiş ve vortekslenmiştir.
- 50 µL R2 solüsyonu eklenmiş ve vortekslenmiştir.
- Karanlıkta 25 ± 3 ° C'de 10 dakika inkübe edilmiş, ardından absorbansları 400 nm'de ölçülmüştür.

3.6.6. Histolojik İnceleme:

Karaciğer dokuları oda sıcaklığında %10'luk tamponlu formalin içerisinde 48 saat tespit edilerek rutin doku takibinin ardından parafin içine gömülerek bloklandı. Mikrotom yardımı ile (Finesse ME +, Thermo Scientific) karaciğer dokularından 5 µm kalınlığındaki kesitler alınarak lamlara yerleştirildi. Histolojik değerlendirme amacıyla kesitlere Hematoksilen&Eozin (H&E) boyama yapıldı.

3.6.6.1. Doku Takibi:

Tablo 9: Rutin doku takibi protokolü.

İşlem	**Kimyasal**	**Süre**
Fiksasyon	%10'luk formalin	48 saat
Fiksatiften uzaklaştırma	Akarsu	1 gece
Dehidratasyon	%70-80-96'lık etil alkol serisi	20'şer dk
Postfiksasyon	Aseton I-II-III-IV	20'şer dk
Şeffaflaştırma	Ksilol I-II	30'ar dk
60°C'lik etüvde erimiş parafin	Parafin I-II	1'er saat
Bloklama	Parafin	

3.6.6.2. Hematoksilen&Eozin Boyaması:

Alınan kesitler deparafinizasyon işlemi için bir saat 60˚C'lik etüvde bırakıldı. Ardından ilki 20 dakika (etüvde) diğer ikisi 10'ar dakikalık üç farklı ksilene tabi

tutuldu. Daha sonra rehidratasyon işlemi için 4 değişim absolü alkol %70'e azalan alkol serilerinden geçirildi, kesitler distile su ile çalkalandıktan sonra 10 dakika Hematoksilen ile boyandı. Boyamanın ardından, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 10 dakika akarsuda yıkanan kesitler, 2 dakika Eozin boyası ile boyandı. Boyamadan sonra sırasıyla %70, %80, %96 ve Absolü alkolden geçirilen kesitler şeffaflaştırma amacıyla 20'şer dakika üç değişim ksilende tutulduktan sonra entellan ile kapatıldı. Boyanan kesitler ışık mikroskobik görüntüleme sistemi ile değerlendirildi (Olympus CX-41, Olympus DP21).

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi:

Projelendirme	Şubat 2019-haziran 2019
Etik Kurul Onayı	Haziran 2019
BAP Proje Girişi ve Onayı	Haziran 2019-Haziran 2020
Malzeme Temini	Temmuz 2020
Yüksek Yağlı Diyet Uygulaması	Mayıs 2020
Davranış Deneyleri	Ekim 2020
Biyokimyasal Değerlendirmeler	Ocak 2021
İstatistiksel Analiz ve Tez Yazımı	Ocak 2021-Haziran 2021

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi:

Tüm veriler ortalama +/- standart hata şeklinde sunulmuştur. Grup ortalamaları arasındaki farklar IBM SPSS Statistics 24 Programı ile One-way, ANOVA, Post-hoc. ve Bonferroni testi ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi esas alınmıştır.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları:

Haziran 2019'da bütçe temini için başvurduğumuz Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) kurulunun Haziran 2020'de sonuç vermiş ve Mart 2020'de dünya genelinde yaygınlık gösteren Covid-19 hastalığının pandemiye yol açmış ve her iki nedenden ötürü malzeme temininde gecikmeler yaşanmıştır. Ayrıca serum ALT-AST değerlerinin tayini için kullanacağımız cihaz bozulmuş ve bu nedenle bu değerlere bakılamamıştır.

3.10. Etik Kurul Onayı:

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DEÜ-TF HADYEK) tarafından kurulun 13.06.2019 tarihli toplantısında 2019/66 karar numarası ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR:

Gruplardaki sıçanların dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

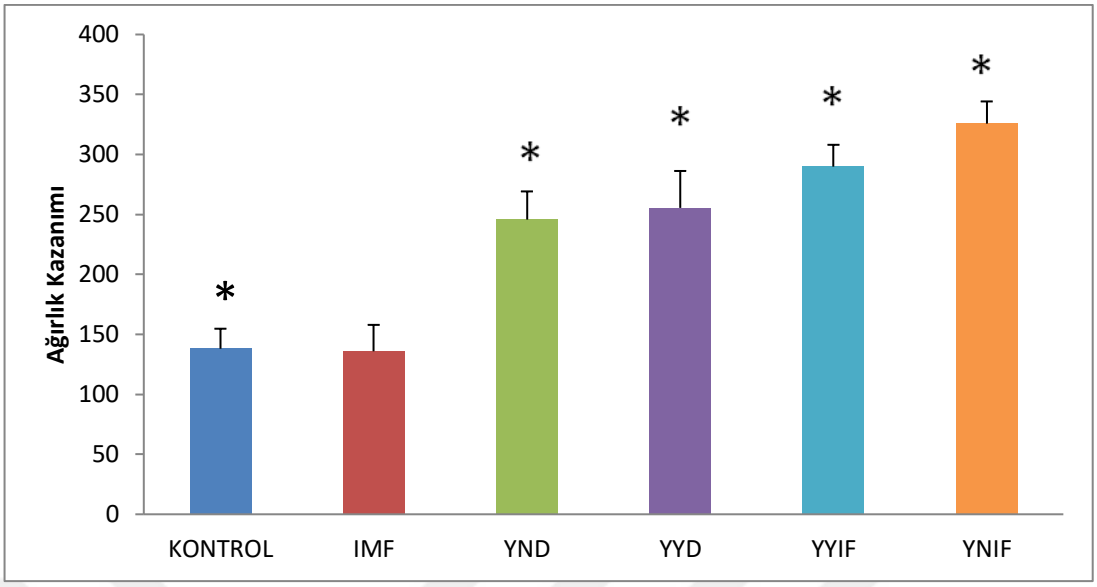
Tablo 10: Sıçanların dağılımı:

Kontrol ve Deney Grupları	Hayvan Sayısı
K: Kontrol Grubu	7
YND: Yüksek Yağlı Diyet + Sonrasında Normal Diyet Grubu	7
YYD: Yüksek Yağlı Diyet + Sonrasında Yağlı Diyet Grubu	7
IMF: Normal Diyet + IMF Grubu	7
YNIF: Yüksek Yağlı Diyet + Sonrasında Normal Diyet Grubu + IMF Grubu	7
YYIF: Yüksek Yağlı Diyet + Sonrasında Yağlı Diyet Grubu+ IMF Grubu	7
Kullanılan Toplam Hayvan Sayısı	42

4.1. Vücut Ağırlıkları:

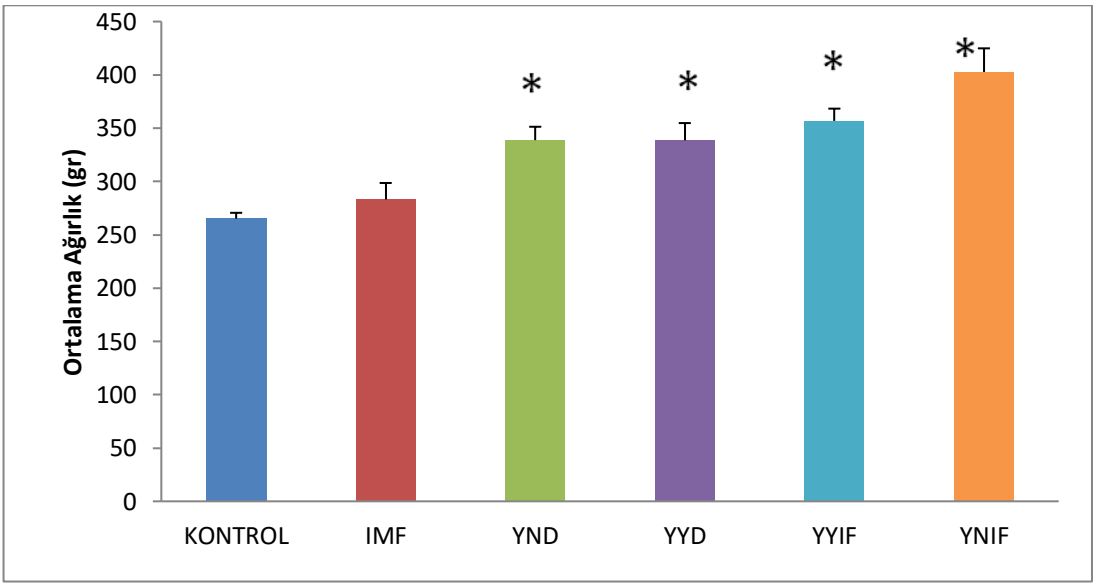
18 haftalık çalışmanın başında ve sonunda gruplardaki vücut ağırlığındaki değişimler değerlendirildiğinde gruplar arası kilo kazanımında anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır ($p<0.05$). kontrol grubuna kıyasla bakıldığında IMF dışındaki tüm gruplarda (YND, YYD, YYIF, YNIF) vücut ağırlığı kazanımı anlamlı olarak artmıştır ($p=0.017$, $p=0.007$, $p=0.000$, $p=0.000$).

Aralıklı besleme uygulamasının yüksek yağlı diyet ile birlikte uygulandığı YYIF ve YNIF gruplarına bakıldığında ise YND ve YYD grupları arasında vücut ağırlığı kazanımında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

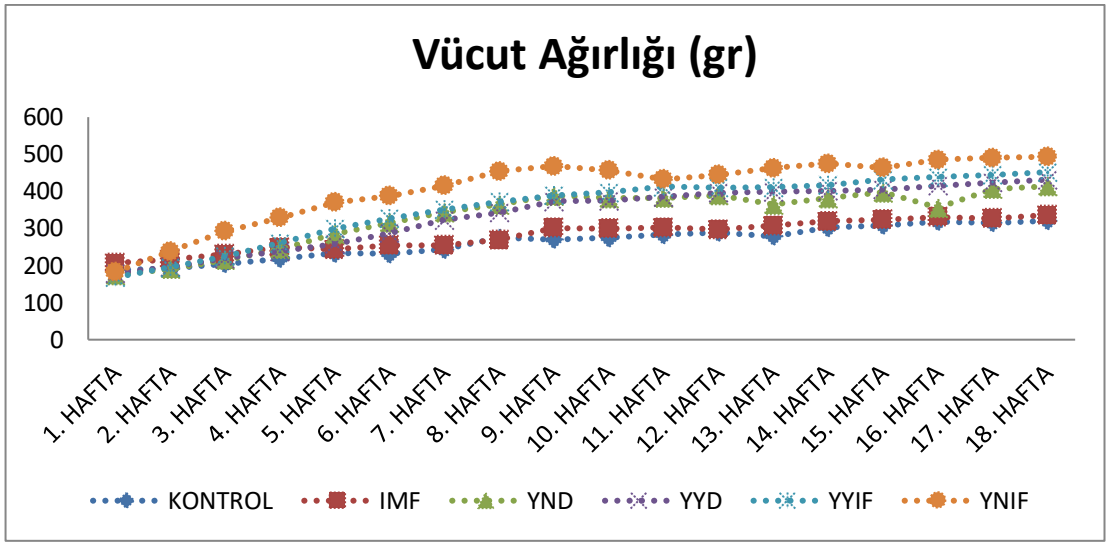


Şekil 1: Ağırlık kazanımı.

18 hafta boyunca tüm grupların ağırlık ortalamalarını değerlendirdiğimizde kontrol grubuna kıyasla IMF grubu ağırlık ortalamalarında anlamlı bir fark bulunmazken, YND, YYD, YYIF ve YNIF gruplarındaki ortalama ağırlık anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.014, p=0.014, p=0.001, p=0.000). Aralıklı besleme uygulamasının yüksek yağlı diyet ile birlikte uygulandığı YYIF ve YNIF gruplarına bakıldığında ise YND ve YYD grupları arasında ağırlık ortalamalarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).



Şekil 2: Ortalama ağırlık.

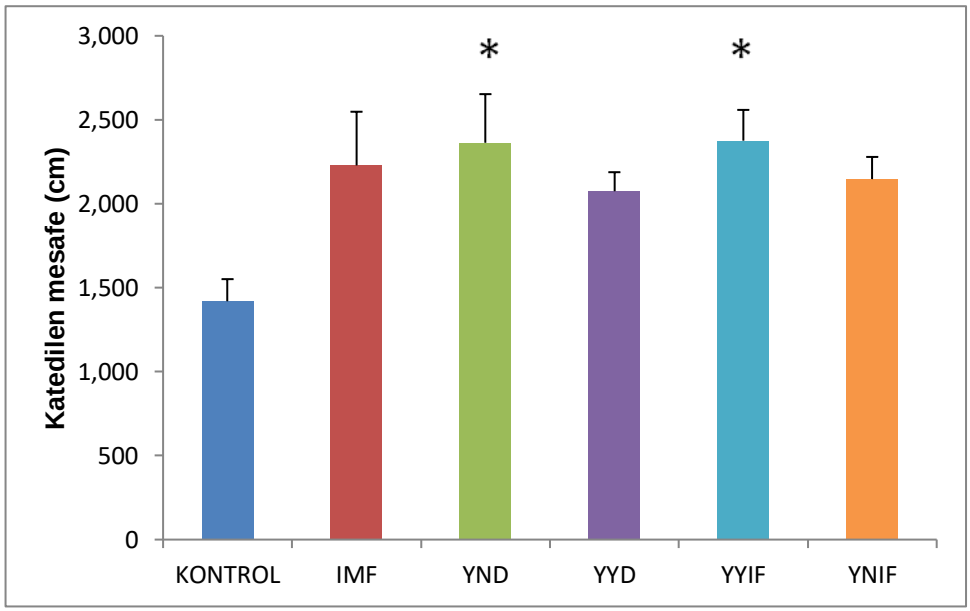


Şekil 3: Haftalara göre ağırlık.

4.2. Davranış Deneyleri:

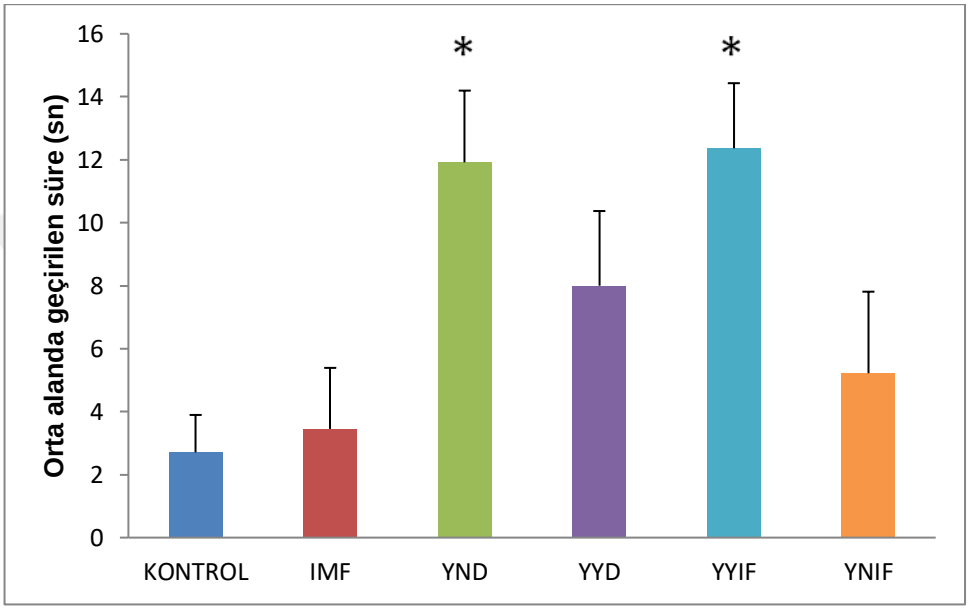
4.2.1. Açık Alan Testi Sonuçları:

Açık alan testinde toplam katedilen mesafe değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark oluştuğu gözlendi ($p<0.05$). YND grubunun kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha fazla mesafe kattettiği gözlendi ($p=0.034$). YYIF grubunun da kontrol grubunu oranla anlamlı olarak daha fazla mesafe kattettiği gözlenirken ($p=0.031$) diğer gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). (şekil 4)



Şekil 4: Açık alan testinde toplam katedilen mesafe.

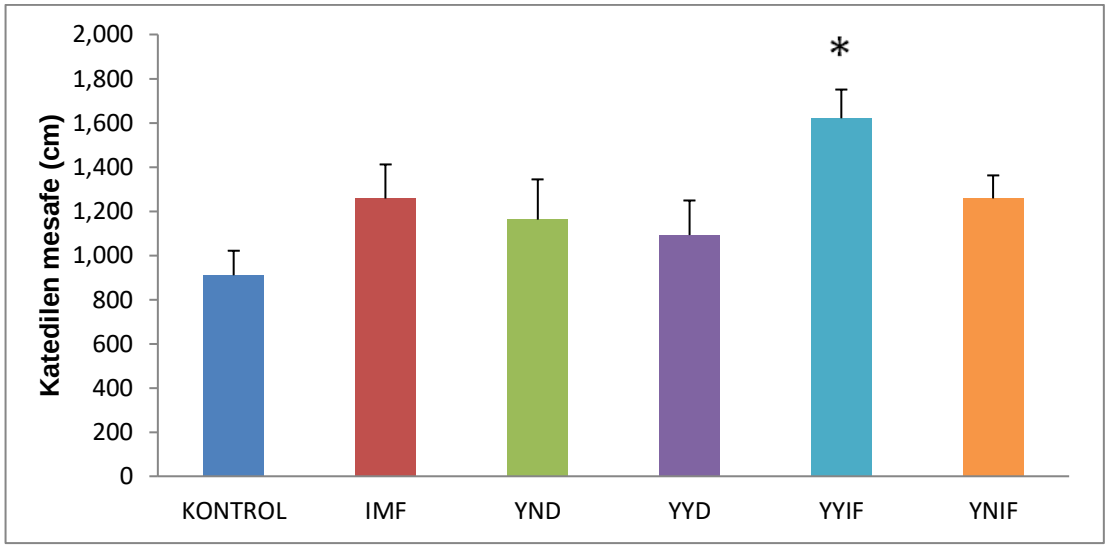
Orta alanda geçirilen süre değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark gözlendi ($p<0.05$). YND grubunun kontrol grubuna oranla anlamlı olarak orta alanda daha fazla süre kaldığı gözlendi ($p=0.043$). YYIF grubunun da kontol grubuna oranla orta alanda geçirdiği süre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ($p=0.030$). Diğer gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arası farkın olduğu ancak bu farkın anlamlı bir fark olmadığı gözlendi ($p>0.05$). (şekil 5)



Şekil 5: Açık alan testinde orta alanda geçirilen süre.

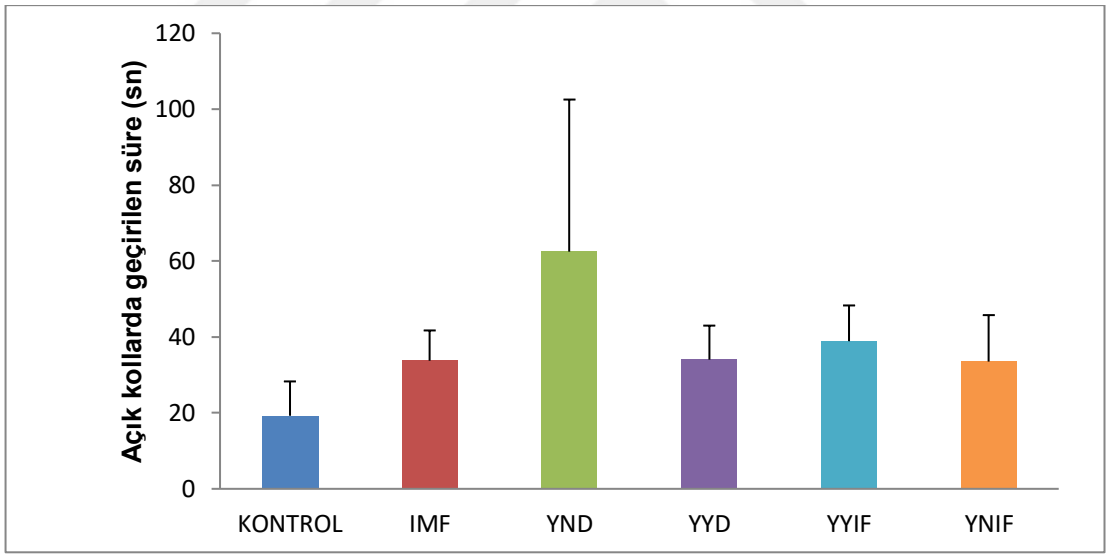
4.2.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Sonuçları:

Yükseltilmiş artı labirent testinde toplam katedilen mesafe değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark sadece kontrol ve YYIF grupları arasında gözlendi ($p<0.05$). YYIF grubunun kontrol grubuna oranla toplam katettiği mesafe anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.013$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). (şekil 6)



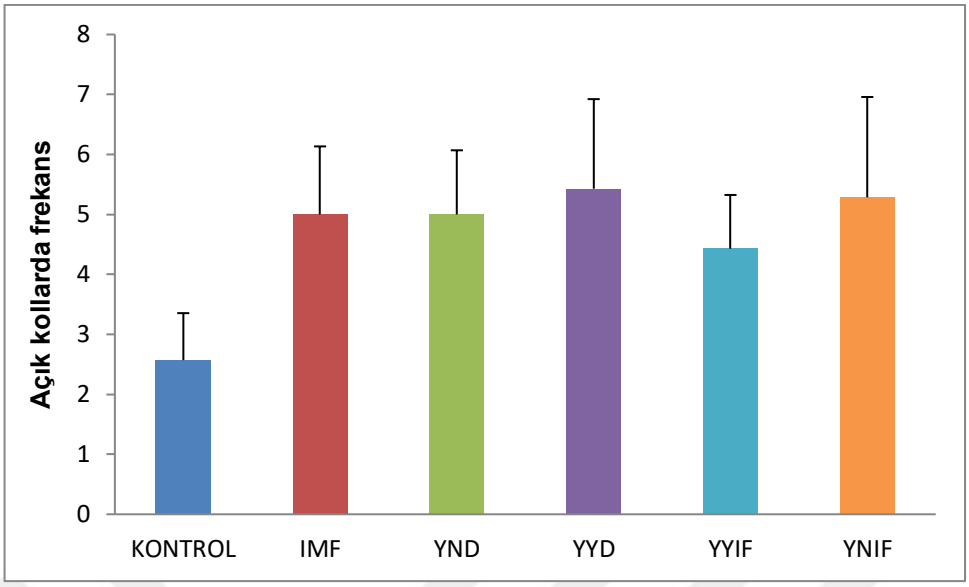
Şekil 6: Yükseltilmiş artı labirent testinde toplam katedilen mesafe.

Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirilen süre değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). (şekil 7)



Şekil 7: Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirilen süre.

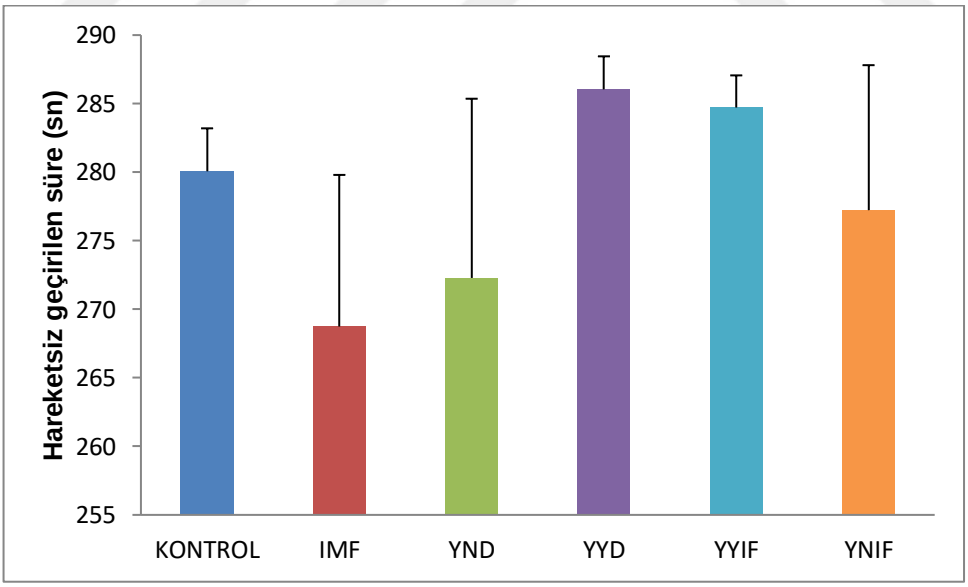
Açık kollara giriş sayıları değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). (şekil 8)



Şekil 8: Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda giriş sayısı (frekans).

4.2.3. Porsolt Zorunlu Yüzme Testi Sonuçları:

Porsolt zorunlu yüzme testi değerlendirildiğinde hareketsiz kalma sürelerinde gruplar arası anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). (şekil x)

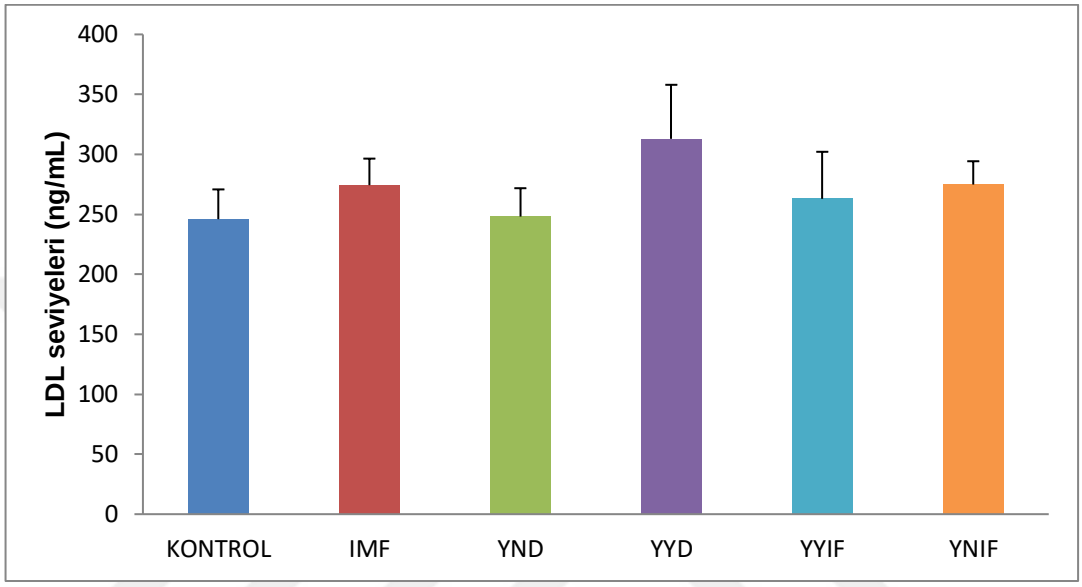


Şekil 9: Porsolt zorunlu yüzme testinde hareketsiz geçirilen süre.

4.3. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları:

4.3.1. *LDL Ölçüm Sonuçları:*

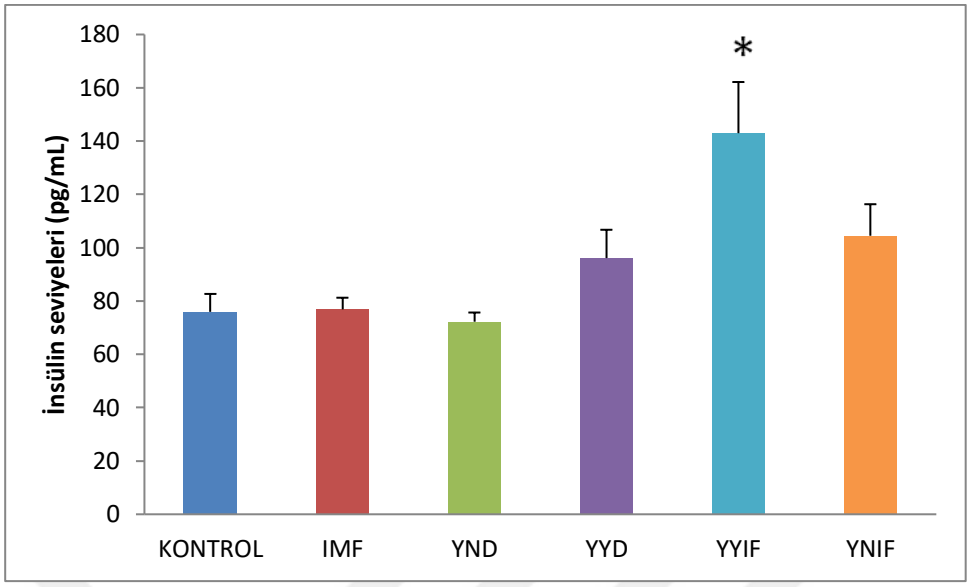
Plazma LDL seviyeleri incelendiğinde gruplar arası anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). (şekil x)



Şekil 10: Plazma LDL seviyeleri (ng/mL).

4.3.2. İnsülin Ölçüm Sonuçları:

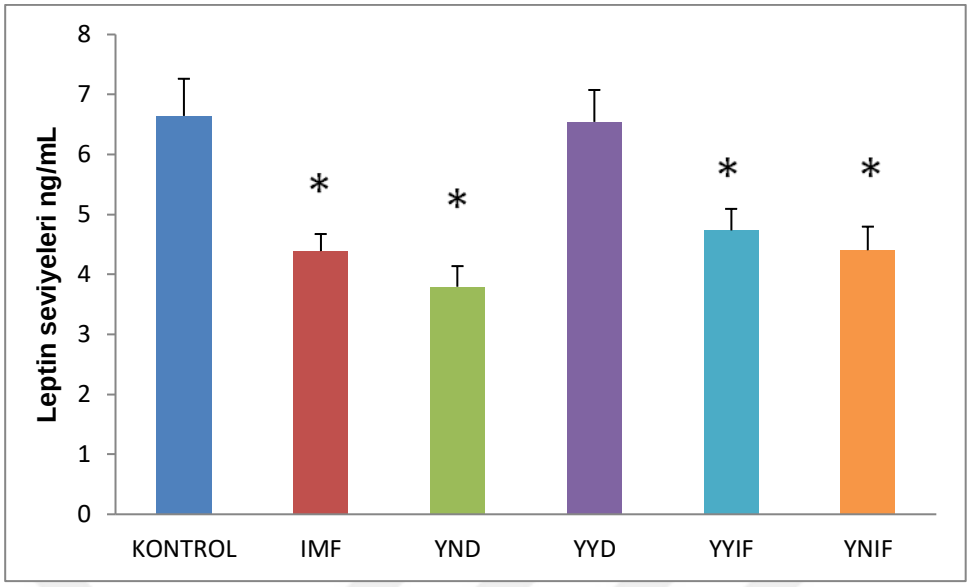
Plazma insülin seviyeleri incelendiğinde gruplar arası anlamlı bir fark gözlendi (p<0.05). YYIF grubu insülin seviyeleri kontrol, IMF, YND ve YYD gruplarına kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.001, p=0.001, p=0.001, p=0.042). YYIF grubu ile YNIF grubu insülin seviyeleri arasında bir fark olduğu ancak bu farkın anlamlı olmadığı görüldü (p>0.05). (şekil x)



Şekil 11: Plazma İnsülin seviyeleri (pg/mL).

4.3.3. Leptin Ölçüm Sonuçları:

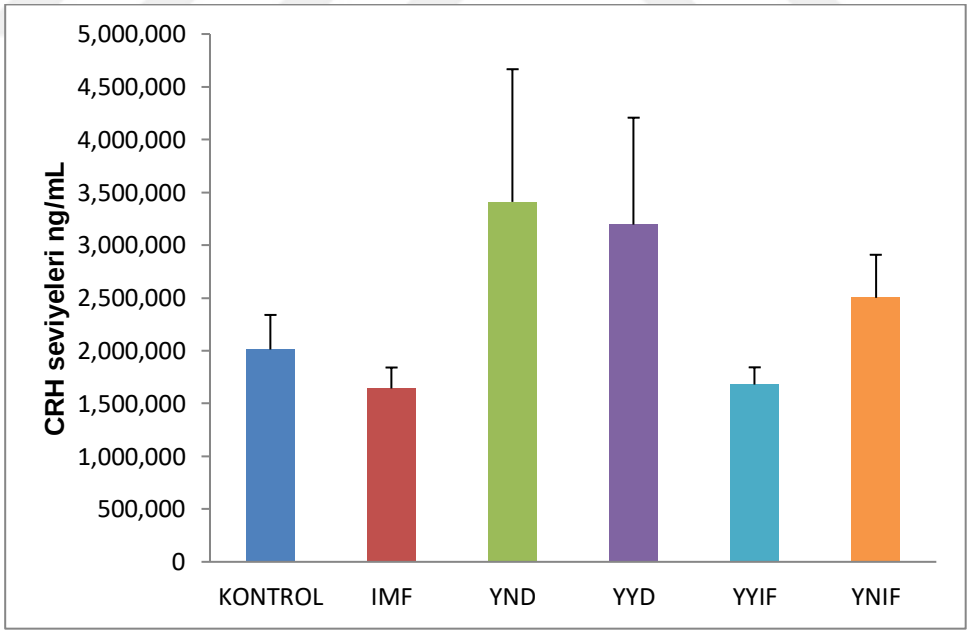
Plazma Leptin seviyeleri incelendiğinde gruplar arası anlamlı bir fark gözlendi ($p<0.05$). Kontrol grubu leptin seviyeleri IMF, YND, YYIF ve YNIF grupları leptin seviyeleri ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.010$, $p=0.001$, $p=0.042$, $p=0.011$). Kontrol grubu ile YYD grubunun leptin seviyeleri karşılaştırıldığında ise aradaki farkın anlamlı olmadığı gözlendi. ($p>0.05$). Bununla birlikte YYD grubu ile IMF, YND ve YNIF grupları arasındaki leptin seviyeleri değerlendirildiğinde YYD grubundaki leptin seviyeleri bu gruplardaki leptin seviyelerine kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p=0.015$, $p=0.001$, $p=0.015$). (şekil x)



Şekil 12: Plazma Leptin seviyeleri (ng/mL).

4.3.4. CRH Ölçüm Sonuçları:

Plazma CRH seviyeleri incelendiğinde gruplar arası anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). (şekil x)

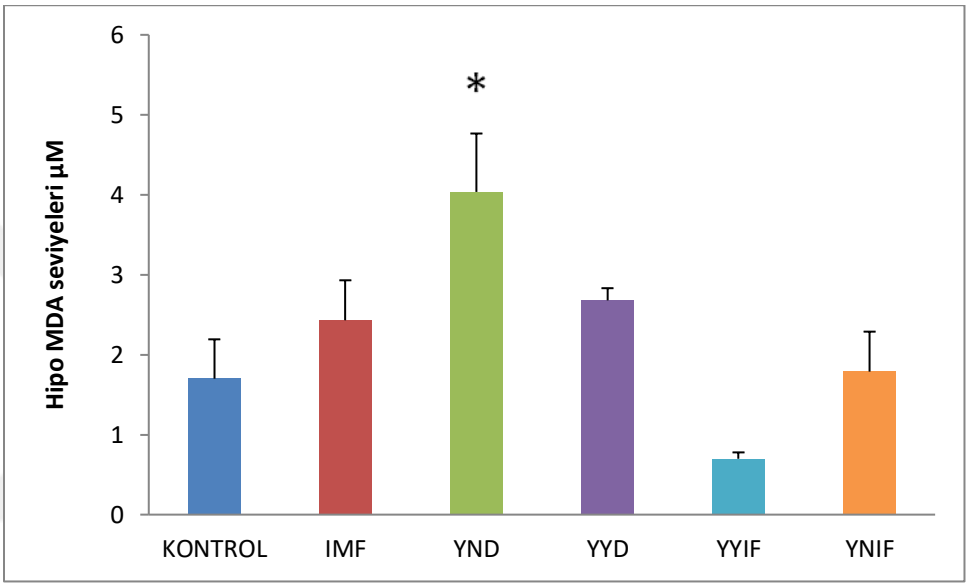


Şekil 13: Plazma CRH seviyeleri (ng/mL).

4.3.5. MDA Ölçüm Sonuçları:

4.3.5.1. Hipokampüs MDA Sonuçları:

Hipokampüs MDA seviyeleri incelendiğinde gruplar arası anlamlı fark gözlendi ($p<0.05$). YND grubu MDA seviyeleri diğer tüm gruplara (KONTROL, IMF, YYD, YYIF, YNIF) oranla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.001$, $p=0.021$, $p=0.048$, $p=0.000$, $p=0.005$). (şekil x)

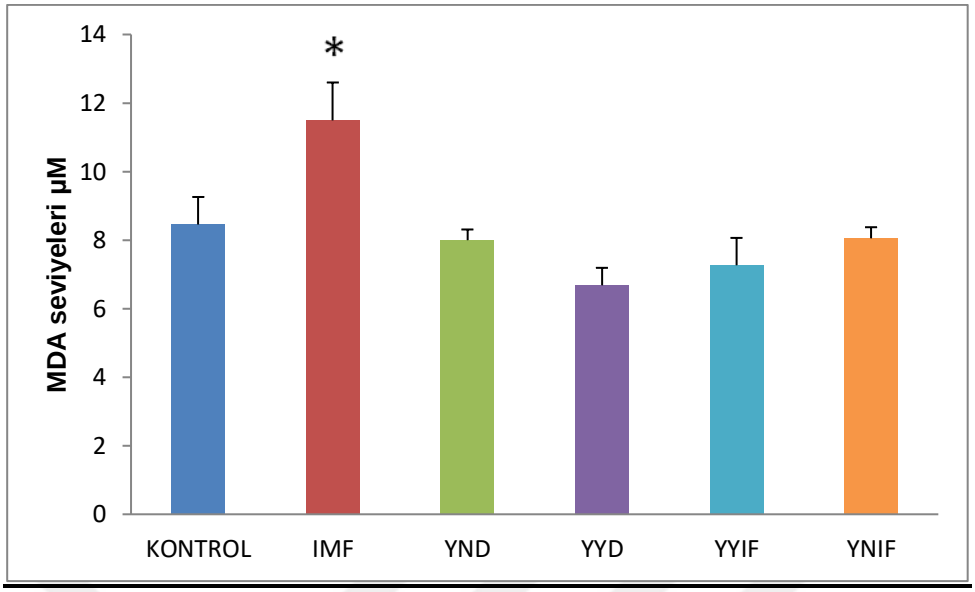


Şekil 14: Hipokampüs MDA seviyeleri ***(µM)***

4.3.5.2. KC MDA Sonuçları:

Karaciğer MDA seviyeleri incelendiğinde gruplar arası anlamlı fark gözlendi ($p<0.05$). IMF grubu MDA seviyeleri diğer tüm gruplara (KONTROL, YND, YYD, YYIF, YNIF) oranla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.048$, $p=0.016$, $p=0.000$, $p=0.002$, $p=0.018$).

Kontrol grubu ile diğer tüm gruplar karşılaştırıldığında ise IMF grubu dışında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). (şekil x)

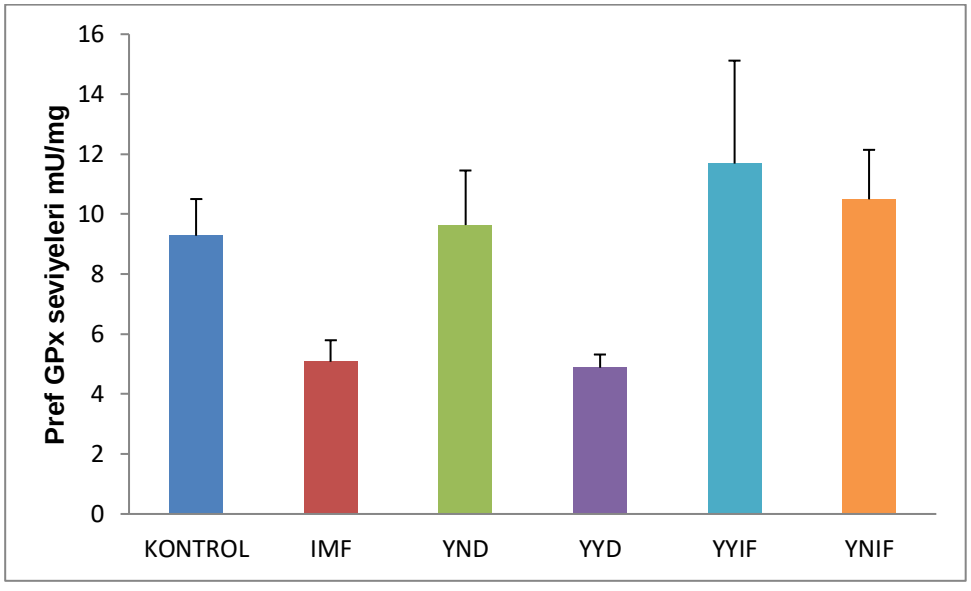


Şekil 15: Karaciğer MDA seviyeleri ***(µM)***

4.3.6. GpX Ölçüm Sonuçları:

4.3.6.1. Prefrontal Korteks GpX Ölçüm Sonuçları:

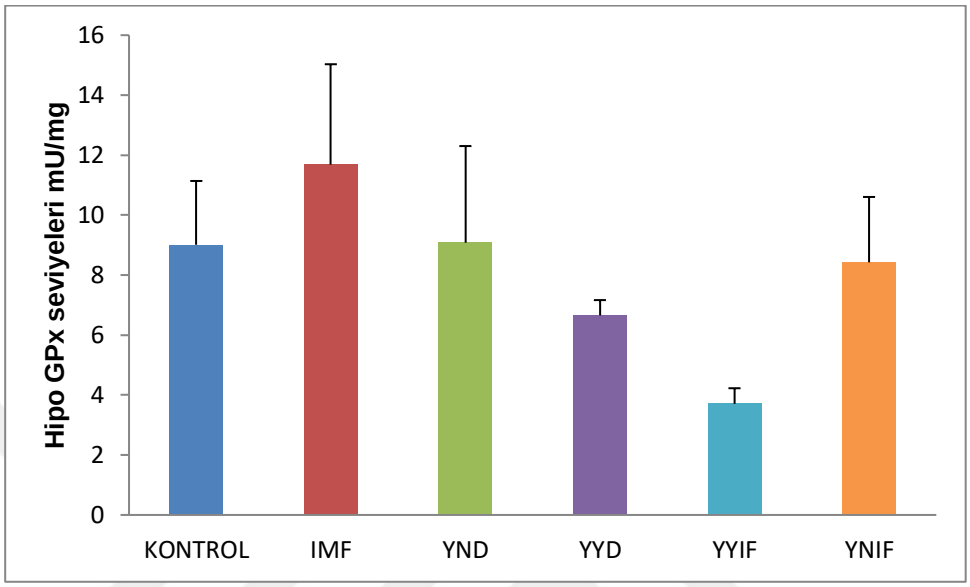
Prefrontal korteks GpX seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark gözlenmedi. (p>0.05). (şekil x)



Şekil 16: Prefrontal Korteks GpX seviyeleri (mU/mg)

4.3.6.2. Hipokampüs GpX Ölçüm Sonuçları:

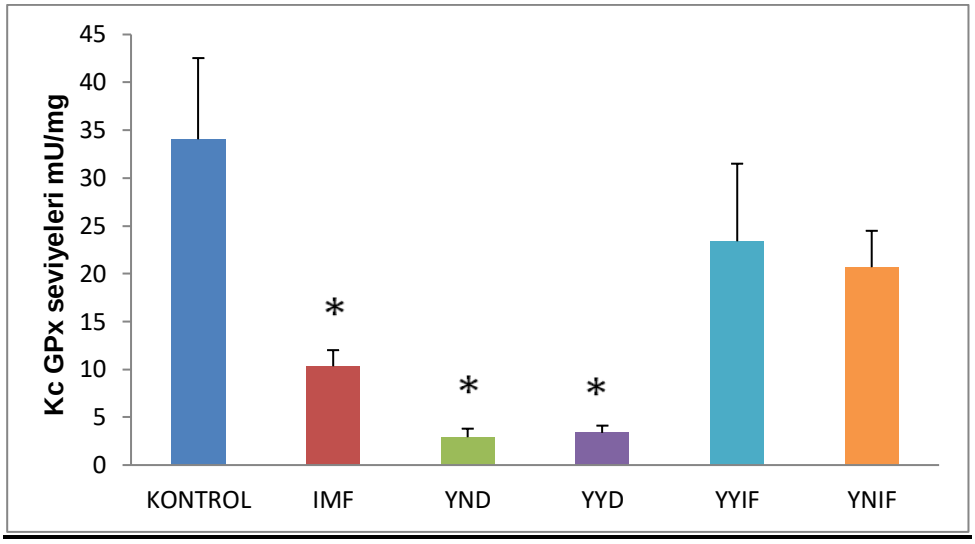
Hipokampüs GpX seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark gözlenmedi. (p>0.05). (şekil x)



Şekil 17: Hipokampüs GpX seviyeleri (mU/mg)

4.3.6.3. Karaciğer GpX Ölçüm Sonuçları:

Karaciğer GpX seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark gözlendi (p<0.05). Kontrol grubu GpX seviyeleri IMF, YND ve YYD gruplarına oranla anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.028, p=0.002, p=0.002). Kontrol grubu ile YYIF ve YNIF grupları GpX seviyeleri değerlendirildiğinde ise aradaki fark anlamlı bulunmadı (p>0.05). (şekil x)

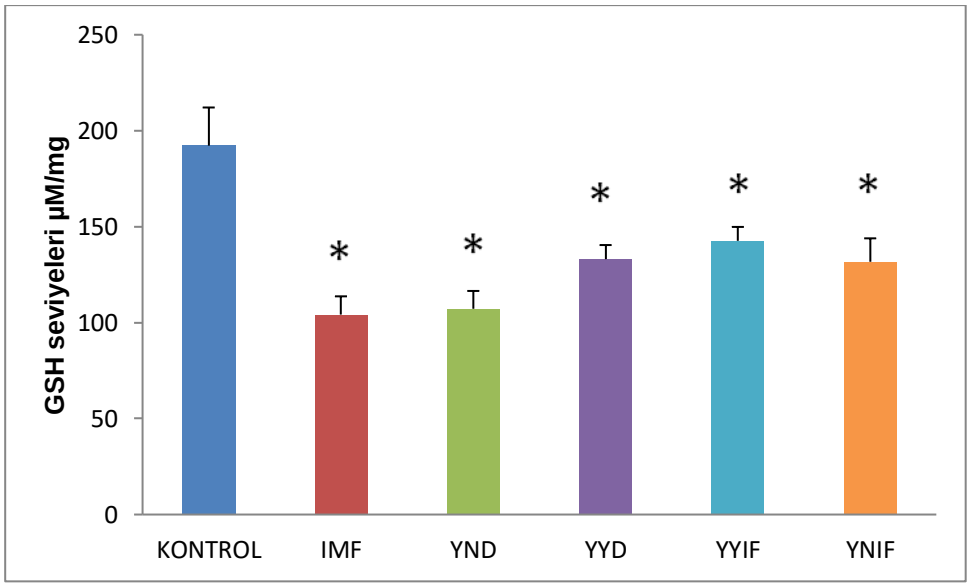


Şekil 18: Karaciğer GpX seviyeleri (mU/mg)

4.3.7. GSH Ölçüm Sonuçları:

4.3.7.1. Prefrontal Korteks GSH Ölçüm Sonuçları:

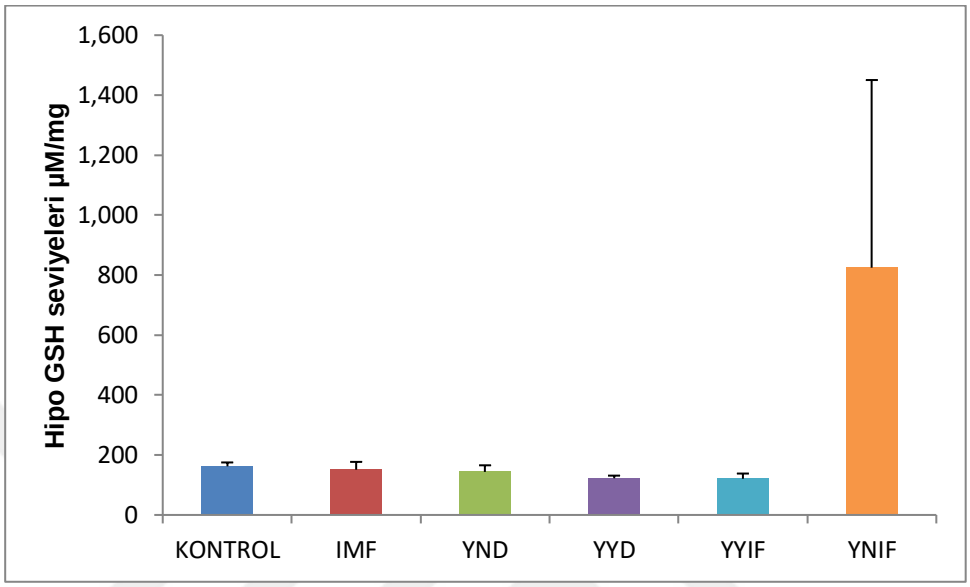
Prefrontal korteks GSH seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark gözlendi. ($p<0.05$). Kontrol grubu GSH seviyeleri IMF, YND, YYD VE YNIF grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.014$, $p=0.012$), YYIF grubu ile karşılaştırıldığında ise düşük anlamlılık gösterdi ($p=0.0057$ (LSD'ye göre $p=0.006$)). (şekil x)



Şekil 19: Prefrontal Korteks GSH seviyeleri (µM/mg)

4.3.7.2. Hipokampüs GSH Ölçüm Sonuçları:

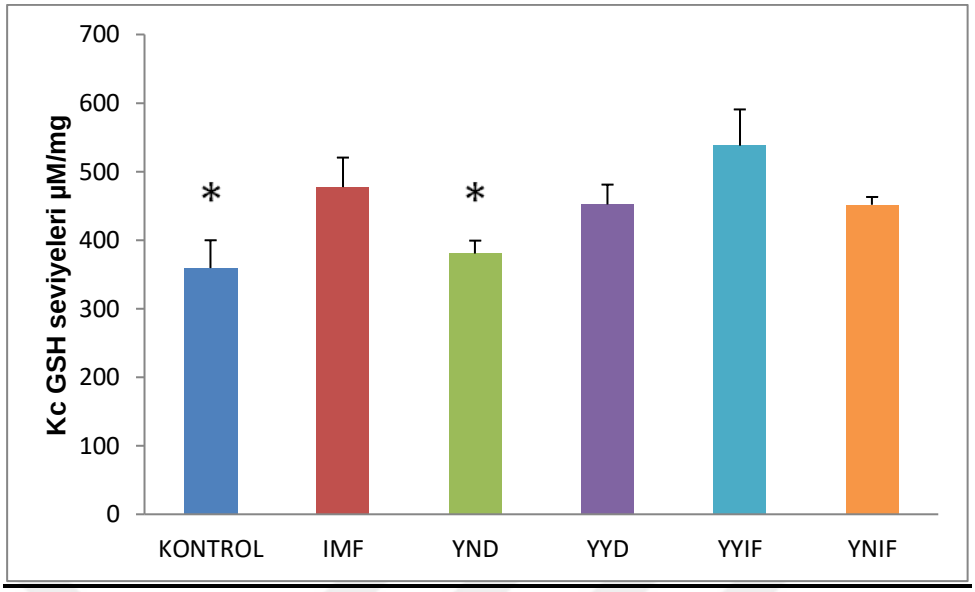
Hipokampüs GSH seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark gözlenmedi. (p>0.05). (şekil x)



Şekil 20: Hipokampüs GSH seviyeleri (µM/mg)

4.3.7.3. Karaciğer GSH Ölçüm Sonuçları:

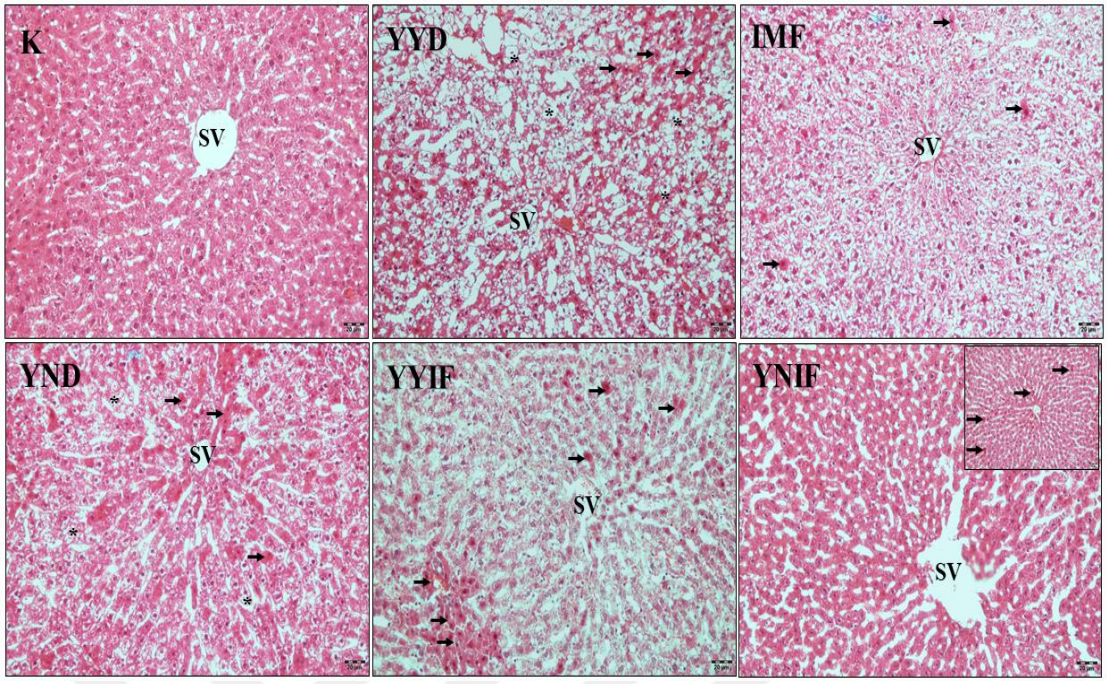
Karaciğer GSH seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark gözlendi. (p<0.05). Kontrol ve YND grubu GSH seviyeleri YYIF grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunurken (p=0.015, p=0.041), diğer gruplar ile anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05). (şekil x)



Şekil 21: Karaciğer GSH seviyeleri (µM/mg)

4.4. Histolojik İnceleme:

Karaciğere ait histolojik kesitler incelendiğinde Kontrol grubunda; hepatositlerin santral ven etrafında düzgün kordonlar oluşturarak dizildikleri gözlendi. Hepatositlerin morfolojisi normal olarak gözlendi, patolojik bulguya rastlanmadı. YYD grubunda; hepatik kordonların düzeninde bozulma, hepatositlerde balonlaşma ve yağ birikimi, eozinofilik sitoplazmalı nekroza giden hepatositler gözlendi. IMF grubunda; hepatosit kordonları sınırlarının bulanıklaştığı, sitoplazmada azalma ve eozinofilik sitoplazmalı nekroza giden hepatositler gözlendi. YND grubunda; YYD grubuna göre hepatositlerde balonlaşma ve yağ birikimi daha az görülürken eozinofilik sitoplazmalı nekroza giden hepatositlere daha fazla rastlandı. YYIF grubunda; YYD grubuna benzer şekilde hepatositlerde yağ birikimi gözlenirken, eozinofilik sitoplazmalı nekroza giden hepatositlerin yoğunluğunda azalma izlendi. YNIF grubunda; hepatosit kordonlarının daha belirgin olduğu izlendi, bunun yanı sıra nekroza giden hepatositler yoğun olarak gözlendi.



Şekil 22: Karaciğer H&E boyama görüntüleri. K; Kontrol grubu, YYD; yüksek yağlı diyet grubu, IMF; aralıklı besleme grubu, YND; önce yüksek yağlı, sonrasında normal diyet grubu, YYIF; yüksek yağlı ve aralıklı besleme grubu, YNIF; önce yüksek yağlı, sonrasında normal diyet ve aralıklı besleme grubu. SV; santral ven, yıldızlar; hepatositlerde balonlaşma ve yağ birikimi, oklar; eozinofilik sitoplazmalı nekroza giden hepatositler.

5. TARTIŞMA:

5.1. Yüksek Yağlı Diyet ile Oluşturulan Obezitenin Vücut Ağırlığına ve Davranışa Etkisi:

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda obezitenin depresyona etkileri deney hayvanları kullanılarak çeşitli davranış deneyleri ile incelenmiş ve tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir.

Erişkin Wistar sıçanları ile yapılan ve 8 hafta yüksek yağlı diyet (%60 yağ, %20 protein, %20 karbonhidrat) uygulanan bir çalışmada YYD ile beslenen grup kontrol grubuna kıyasla daha yüksek ağırlık artışına sahip olmuştur. Yine aynı çalışmada anksiyete benzeri davranışlar açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirent testi ile değerlendirilmiş, YYD ile beslenen gruptaki sıçanlarda kontrol grubundaki sıçanlara kıyasla anksiyete benzeri davranış anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. [42].

Bununla birlikte bazı çalışmalarda yüksek yağlı diyetin anksiyete benzeri davranışlara etki etmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Erişkin Sprague-Dawley cinsi sıçanlarla yapılan ve yüksek yağlı diyet (60 yağ, %20 protein, %20 karbonhidrat) uygulanan bir çalışmada hem erkek hem de dişi; obeziteye eğilimli ve obeziteye dirençli sıçanlar değerlendirilmiştir. 4 hafta boyunca YYD ile beslenen erkek sıçanlarda obeziteye eğilimli sıçanlar, obeziteye direçli sıçanlara kıyasla daha fazla vücut ağırlığında ve vücut yağ kütlesinde artışa sahip olmuştur. Anksiyete benzeri davranışlar açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirent testi ile değerlendirilmiştir. Kilo alımı sağlandıktan sonra obeziteye eğilimli sıçanlar obeziteye dirençli sıçanlara kıyasla daha yüksek anksiyete benzeri davranış göstermiş, açık alan testinde merkezde daha az zaman geçirmiştir. Obeziteye dirençli sıçanlarda ise anksiyete benzeri davranışlarda anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yine bu çalışmada 8 hafta YYD uygulanması sonucu obeziteye dirençli sıçanlarda uzun süreli YYD'ye bağlı olarak vücut yağ kütlesinde artış görülmüştür. Ancak vücut yağ kütlesinde görülen bu artış amksiyete benzeri davranışlarda bir fark göstermemiştir.

Aynı çalışma dişi sıçanlarda yapılmış ve erkek sıçanlardaki verilerle tutarlı sonuçlar elde edilmiştir. [98].

Başlangıç ağırlıkları 200-230g olan erkek Sprague-Dawley cinsi sıçanlarla yapılan çalışmada 16 hafta boyunca yüksek yağlı diyet (60 yağ, %20 protein, %20 karbonhidrat) uygulanmış, 8. ve 16. Haftada anksiyete benzeri davranışlar incelenmiştir. Bu çalışmada YYD'e başladıktan bir gün sonra YYD ile beslenen sıçanlarda kontol gurubuna kıyasla daha fazla kalori alımı olduğu görülmüştür. 3 hafta sonra YYD ile beslenen sıçanlarda ortalama günlük kalori alımı azalmıştır. Kontrol grubuna kıyasla iki grup arasında anlamlı bir kilo farkı olması için 9 haftalık bir YYD uygulamasının gerektiği görülmüş, YYD grubunun kilo alımı deney boyunca daha yüksek seviyelerde kalmıştır. Anksiyete benzeri davranışlar açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirent testi ile değerlendirilmiştir. 8 haftalık YYD uygulamasının anksiyete benzeri davranışlar üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüşmüştür. 16. Haftada değerlendirildiğinde ise açık alan testinde sıçanların merkezde kalma süreleri anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Yükseltilmiş artı labirenti testinde ise YYD uygulanan sıçanların açık kollarda %20 daha az zaman geçirdiği ancak bu farkın anlamlı olmadığı görülmüştür. [99].

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada erişkin C57BL/6J cinsi fareler kullanılmış, 7 hafta süren bu çalışmada fareler yüksek yağlı diyet (60 yağ, %20 protein, %20 karbonhidrat) uygulanan ve normal diyet uygulanan grup olmak üzere iki gruba ayrılmış ve vücut ağırlığı ile anksiyete benzeri davranışlar arasındaki ilişki açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirent testi ile değerlendirilmiştir. YYD ile beslenen farelerde vücut ağırlığı, ND ile beslenen farelere kıyasla önemli ölçüde artış göstermiştir. Lokomotor aktivite ve anksiyete benzeri davranışların incelendiği açık alan testinde, kat edilen mesafe YYD ile beslenen farelerde daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte diğer davranış testi olan yükseltilmiş artı labirent testinde iki grup arasında açık kollarda geçirilen süre açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu sonuçlar YYD ile beslenmenin vücut ağırlığı üzerinde artışa neden olduğu ancak YYD'nin getirmiş olduğu vücut ağırlığı artışının davranışsal özelliklere etki etmediği hatta sınırlı koşullar altında tutulan YYD uygulamasının faydalı olabileceğini göstermiştir. [100].

Başlangıç ağırlıkları 120-160gr olan erkek Albino Wistar sıçanları ile yapılan araştırmada sıçanlar yüksek yağlı diyet ve normal diyet ile beslenen olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. 12 hafta süren araştırma boyunca YYD ve ND ile beslenen gruplar

arasında kalori alımında anlamlı bir fark olmamasına rağmen YYD ile beslenen gruptaki sıçanların vücut ağırlığı ND ile beslenen sıçanların vücut ağırlığına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Anksiyete ve benzeri davranışlar açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirenti testi ile değerlendirilmiştir. Birinci ve beşinci haftalarda açık alanda geçirilen süreler arasında iki grup arasında anlamlı bir fark yokken, on haftalık YYD uygulamasının ardından YYD uygulanan gruptaki sıçanlar ND uygulanan sıçanlara göre açık alanda daha fazla süre geçirmiştir. Sonuçlar uzun süreli YYD uygulamasının kaygıyı azalttığı ve açık alanda keşif faaliyetlerini artırdığını göstermiştir. Yükseltilmiş artı labirent testinde ise birinci gün ve dördüncü haftada açık kollarda geçirilen süreler arasında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmezken, dokuz haftalık YYD uygulamasının ardından YYD uygulan gruptaki sıçanlar ND uygulanan gruptaki sıçanlara göre açık kollarda daha fazla süre geçirmişlerdir. Sonuçlar uzun süreli YYD uygulamasının yükseklik ve korku ile ilişkili anksiyeteyi azalttığını göstermektedir. [101].

Çalışmamızda tüm gruplara açık alan testi, yükseltilmiş artı labirent testi ve porsolt zorunlu yüzme testi uygulanmış ve testler arasında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Açık alan testi sonucunda yüksek yağlı diyetin uygulandığı YND ve YYIF gruplarında anksiyete ve benzeri davranış düzeylerinde azalma görülürken, yüksek yağlı diyetin uygulandığı diğer gruplarda (YYD, YNIF) anksiyete benzeri davranışlarda anlamlı bir fark görülmemiştir. Yükseltilmiş artı labirent testinde ise sadece yüksek yağlı diyet ve aralıklı beslenmenin birlikte uygulandığı YYIF grubunda anksiyete ve benzeri davranış düzeylerinde azalma görülürken diğer yüksek yağlı diyet uygulamasının olduğu gruplarda (YND, YYD, YNIF) anksiyete benzeri davranışlarda anlamlı bir fark görülmemiştir. Porsolt zorunlu yüzme testine bakıldığında ise gruplar arası anlamlı bir fark görülmemiştir.

18 haftalık çalışmamız boyunca aralıklı besleme (IMF) ve kontrol grupları dışındaki tüm gruplara (YND, YYD, YYIF, YNIF) farklı modifikasyonlarda yüksek yağlı diyet uygulanmış ve vücut ağırlığına etkisi incelenmiştir. Literatürdeki çoğu çalışmada olduğu gibi çalışmamız sonucunda yüksek yağlı diyet uygulamasının olduğu gruplarda vücut ağırlığında anlamlı bir artış görülmüştür.

Literatürde yüksek yağlı diyetin 18 hafta uygulandığı başka bir çalışma olmamasından dolayı bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.2. Aralıklı Beslenmenin Vücut Ağırlığına ve Davranışa Etkisi:

Literatürde aralıklı beslenmenin vücut ağırlığına de depresyon benzeri davranışlara etkisinin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

C57BL/6 cinsi dişi fareler üzerinde yaşamları boyunca yapılan bir araştırmada fareler ad libitum (AL) ve aralıklı besleme (AB) şeklinde 4. hafta, 20. hafta ve 74. hafta davranış deneyleri yapılması için altı gruba ayrılmıştır. Ad libitum beslenen fareler su ve yiyeceğe sınırsız erişim sağlarken aralıklı beslenen fareler günlük kalori ihtiyacının %60'ına ve sınırsız suya erişim sağlamışlardır. AL beslenen farelerde vücut ağırlığı başlangıç ağırlıklarına kıyasla önemli ölçüde artarken ömür boyu AB şeklinde beslenen farelerde AL ile beslenen farelere kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Anksiyete ve benzeri davranışlar açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirenti testi ile değerlendirilmiştir. Açık alan testinde 4. haftada toplam hareket etme süresinde iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bununla birlikte 20. ve 74. haftada AL beslenen fareler AB şeklinde beslenen farelere kıyasla açık alanda daha fazla hareket etmiştir. Yükseltilmiş artı labirent testinde ise açık kollara giriş sayısı sadece 4. haftada AB şeklinde beslenen grupta daha yüksek bulunmuştur. Ancak AB süresi boyunca azalmıştır. Bu sonuçlar 4 hafta AB şeklinde beslenmenin AL beslenen farelere kıyasla daha düşük anksiyete benzeri davranış seviyesine neden olduğunu ancak AB süresinin uzamasıyla anksiyete benzeri davranış seviyesinin arttığını göstermiştir. [102].

Erişkin Wistar Kyoto cinsi sıçanları ile yapılan 12 haftalık bir çalışmada aralıklı besleme (IF) yöntemi olarak 6 saat beslenme 18 saat açlık prosedürü uygulanmış ve çalışma sonucunda vücut ağırlıkları ve anksiyete benzeri davranışlar kontrol grubuna göre kıyaslanmıştır. IF grubu sıçanların vücut ağırlıkları ve 12 hafta boyunca ağırlık kazanım hızı kontrol grubu sıçanlarına göre daha düşük kalmıştır. Anksiyete ve benzeri davranışlar yükseltilmiş artı labirenti testi ve porsolt zorunlu yüzme testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma boyunca yükseltilmiş artı labirent testi uygulanmış ve IF grubunda açık kollarda geçirilen süre 1. Haftada açık kollarda geçirilen süreye göre önemli ölçüde artmıştır. Ayrıca kapalı kollarda geçirilen süre azalmıştır. Porsolt zorunlu yüzme testinde ise 12 hafta boyunca IF grubundaki sıçanlar kontrol grubundaki sıçanlara kıyasla platformdan daha fazla kaçış hareketi

yapmışlardır. Bununla birlikte hareketsiz kalma süreleri azalmıştır. Sonuç olarak IF uygulaması ile anksiyete benzeri davranış seviyesi azalmıştır. [103].

ICR cinsi erkek fareler üzerinde yapılan bir çalışmada farelere 3 saatlik, 9 saatlik ve 18 saatlik olmak üzere farklı aralıklı besleme periyotları uygulanmış ve anksiyete ve benzeri davranışlar açık alan testi ve porsolt zorunlu yüzme testi ile ölçülmüştür. Açık alan testinde farklı aralıklı besleme periyotları uygulanan fareler ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Porsolt zorunlu yüzme testinde ise sadece 9 saatlik aralıklı besleme, kontrol grubuna kıyasla hareketsizlik süresini önemli ölçüde azaltmıştır. Sonuç olarak farklı aralıklı besleme periyotları anksiyete ve benzeri davranışlarda farklı sonuçlara neden olmaktadır. [104].

Erişkin C57BL/6 cinsi farelerde yapılan 16 günlük bir çalışmada fareler; kontrol, RFR ve CR olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu fareleri yiyecek ve içeceğe ad libitum erişim sağlamıştır. RFR grubundaki fareler yiyeceğe gün aşırı erişim sağlamıştır. CR grubundaki fareler ise her gün RFR grubundaki farelerin beslendiği günkü yem miktarının yarısı kadarına erişim sağlamıştır. Günlük vücut ağırlıkları ölçüler fareler arasında RFR grubundaki farelerin vücut ağırlığında önemli dalgalanmalar meydana gelmiş kontrol grubuna kıyasla açlıktan sonraki günlerde vücut ağırlığı önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Çalışmanın 3. Ve 16. günleri arasındaki tüm günlerde CR ve kontrol grubu fareleri arasında vücut ağırlığında önemli fark görülmüştür. Anksiyete benzeri davranışlar açık alan testi, yükseltilmiş artı labirent testi ve porsolt zorunlu yüzme testi ile ölçülmüştür. 4., 8., 12. ve 16. günlerde açık alan testi uygulanmış ve toplam kat edilen mesafe değerlendirildiğinde 8. Ve 12. Günde RFR ve CR grubundaki fareler arasında anlamlı bir fark görülmüştür. Yükseltilmiş artı labirent testinde ise kapalı kollarda geçirilen süreler değerlendirildiğinde gruplar arasında bir fark gözlenmezken açık kollarda geçirilen süre ve açık kollara giriş sayısı değerlendirildiğinde CR grubundaki fareler kontrol ve RFR grubundaki farelere kıyasla daha uzun süre geçirmiş ve daha fazla açık kollara giriş sayısında bulunmuşlardır. Son olarak 8. Günde porsolt zorunlu yüzme testi yapılmış ve hareketsiz kalma süreleri değerlendirilmiştir. CR grubu fareleri kontrol ve RFR grubu farelerine kıyasla daha az hareketsiz kalmıştır. [105].

Sprague-Dawley cinsi sıçanlarla (4 haftalık) yapılan 5 haftalık başka bir çalışmada sıçanlar kontrol ve CR (kontrol grubu tüketlen yem miktarasının %50'si)

grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. 5 haftalık gıda kısıtlamasından sonra CR grubu sıçanları kontrol grubu sıçanlarına kıyasla vücut ağırlıklılarının %60'ını korumuştur. Anksiyete ve benzeri davranışlar yükseltilmiş artı labirent testi ve porsolt zorunlu yüzme testi ile ölçülmüştür. Yüzme testi 5 haftanın sonunda 3 gün uygulanmıştır. Birinci yüzme testi sırasında hareketsiz kalma süreleri değerlendirildiğinde CR grubundaki sıçanların hareketsiz kalma süreleri kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artmıştır. İkinci yüzme testi sırasında ise CR ve kontrol grubu sıçanları arasında hareketsiz kalma sürelerinde istatistiksel bir fark olmamıştır. Bununla birlikte CR grubu sıçanlarının hareketsiz kalma süreleri artma eğilimi göstermiştir. Üçüncü gün yüzme testi sırasında ise iki grup arasında hareketsiz kalma süresinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Üçüncü gün yüzme testi tamamlandıktan sonra sıçanlarda oluşan stresin etkisini azaltmak amacıyla 1 hafta daha aynı şekilde beslenmiş daha sonra yükseltilmiş artı labirent testi uygulanmıştır. CR grubu sıçanları kontrol grubu sıçanlarına kıyasla açık kollarda daha fazla, kapalı kollarda ise daha az süre harcamışlardır. [106].

Obez bireyler (25-65 yaş arası, BMI:30-39,9 kg/m2, ağırlık stabil, önceden hareketsiz, diyabetik olmayan, sigara içmeyen, ve kardiyovasküler hastalık öyküsü yok) üzerinde yapılan 8 haftalık bir klinik çalışmada aralıklı beslenme yöntemi olarak açlık günlerinde günlük enerji ihtiyacının %25'i, yemek günlerinde ise günlük enerji ihtiyacı kadar kalori tüketilmiştir. 8 haftalık aralıklı beslenmeden sonra bireylerin vücut ağırlığı, vücut yağ kütlesi ve visseral yağ kütlesi miktarlarında anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. Depresyon ve yemek yeme bozukluğu MAEDS (Multidimensional Assessment of Eating-Disorder Symptoms) ile değerlendirilmiş ve çalışma sonunda depresyon ve yemek yeme bozukluğunda anlamlı azalma meydana gelmiştir. [24].

Bir diğer klinik çalışmada obez olmayan bireyler (n=16) üzerinde aralıklı beslenme yöntemi olarak alternatif gün beslenme (ADF) uygulanmıştır. Bireyler gün aşırı beslenmişler ve çalışma boyunca 21 gün beslenmiş, 22 gün aç kalmışlardır. Çalışma sonucunda vücut ağırlıkları %2.5±0.5 azalmıştır. Vücut yağ oranı ise %4±1 azalmıştır. [23].

Başka bir gözlemsel çalışmada aralıklı beslenme şeklini içeren ramazan orucu uygulanmıştır. Baqai Diyabetoloji ve Endokrinoloji Enstitüsünde gerçekleştirilen

çalışmada ramazan öncesi ve sonrası depresyon, anksiyete ve stres semptomlarını değerlendirmek için DASS-21 ölçeği kullanılmıştır. Bireyler oruç tutan ve oruç tutmayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Ramazan öncesi ziyaret sırasında, oruç tutanların %45'inde ve oruç tutmayanların %34'ünde depresyon belirtilerinin mevcut olduğu ancak ramazan sonrası takip ziyaretinde, oruç tutanların %23'ünde, oruç tutmayanların ise %30'unda depresyon belirtilerinin mevcut olduğu görülmüştür. [107].

Çalışmamızda IMF, YYIF ve YNIF gruplarına 10 hafta süreyle aralıklı besleme yöntemi uygulanmış, vücut ağırlığı ve anksiyete benzeri davranışlara etkisi incelenmiştir. Normal diyet ile birlikte aralıklı beslenmenin uygulandığı IMF grubu dışındaki diğer gruplarda (YYIF, YNIF) vücut ağırlığı kontrol grubuna kıyasla artmıştır. Anksiyete benzeri davranışları test etmek amacıyla yapılan testlerden biri olan açık alan testine bakıldığında yüksek yağlı diyet ile birlikte aralıklı beslenmenin uygulandığı YYIF grubunda açık alanda katedilen mesafe ve orta alanda geçirilen süre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Diğer bir test olan yükseltilmiş artı labirent testinin sonuçları açık alan testinin sonuçları ile tutarlılık göstermektedir. Bununla birlikte diğer bir davranış testi olan porsolt zorunlu yüzme testinde anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Sonuç olarak aralıklı beslenme uygulaması yüksek yağlı diyet ile birleştirildiğinde anksiyete benzeri davranış seviyesini azaltmaktadır.

Literatürde kalori kısıtlamasının depresyona etkisinin incelendiği çalışmalar bulunmakla birlikte kalori kısıtlama yöntemlerinden biri olan aralıklı beslenmenin deney hayvanları üzerinde etkisinin 10 hafta süreyle incelendiği başka bir çalışma olmamasından dolayı çalışmamız bu alanda ilktir. Davranış deneylerinin aynı gün yapılması deney hayvanlarını strese sokmuş ve farklı sonuçlar çıkmasına neden olmuş olabilir. Daha uzun süre uygulanan aralıklı beslenme ve farklı zamanlarda yapılan davranış testleri bu alana ışık tutacaktır.

5.3. Aralıklı Beslenmenin Klinik Sağlık Belirteçlerine Etkisi:

Literatürde aralıklı beslenmenin klinik sağlık belirteçlerine etkisinin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Wistar Albino ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ratlar kontrol ve aralıklı besleme grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki gruptaki ratlar çalışma

öncesi 2 hafta yüksek yağlı diyet (YYD: %60 yağ) ile beslenmiş ardından kontrol grubu 10 hafta boyunca YYD'ye devam ederken deney grubuna 10 hafta boyunca haftada iki gün tam gıda kısıtlaması uygulanmıştır. Çalışma sonucunda serumda trigliserit, kolesterol, VLDL ve HDL parametrelerine bakılmış ve aralıklı besleme uygulanan gruptaki ratlarda kolesterol ve VLDL değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunurken trigliserit daha düşük bulunmuştur. HDL seviyelerindeki fark ise anlamlı bulunmamıştır. [28].

Erişkin C57BL/6 cinsi farelerle yapılan bir aralıklı besleme çalışmasında tüm fareler bir süre YYD (%59 yağ) ve yüksek şekerli su (YŞS:%30 şeker) ile beslenmiştir. Fareler kontrol, aralıklı besleme (IF), yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (YYAA) ve IF+YYAA olmak üzere hem dişi hem erkek farelerle gruplandırılarak 8 gruba ayrılmıştır. Aralıklı besleme protokolü olarak haftada iki gün 24 saat tam gıdakısıtlamasını içeren alternatif gün besleme protokolü uygulanmıştır. 12 haftalık müdahalelerin ardından açlık kan glikozu, plazma insülin, LDL ve HDL seviyeleri değerlendirilmiştir. Açlık kan glikozu düzeylerine bakıldığında erkek kontrol ve erkek IF grubundaki farelerde daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Hem erkek hem dişi fareler için bakıldığında ise IF grubu diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Plazma insülin seviyelerine bakıldığında hem erkek hem dişi IF gruplarında plazma insülin seviyeleri başlangıca göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu farkın anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir. Dişi farelerde plazma LDL seviyelerinde tüm gruplarda çalışma boyunca azalma gözlenmiştir. Ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır. Erkek farelerde ise LDL seviyeleri, IF ve IF + YYAA gruplarında çalışma boyunca önemli ölçüde azalırken, kontrol ve YYAA gruplarında çalışma boyunca önemli ölçüde artmıştır. Plazma HDL değerlerine bakıldığında ise dişi farelerde çalışma boyunca kontrol ve IF+YYAA gruplarında önemli ölçüde artarken, YYAA ve IF gruplarında azalma meydana gelmiştir. [108].

Obez bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada 8 hafta boyunca aralıklı besleme (ADF) yöntemi uygulanmıştır. Bu yönteme göre bireyler 8 hafta boyunca günlük enerji gereksinimlerinin %20 daha az kalori tüketmişlerdir. Çalışmanın başında ve 8 hafta sonra alınan serum örneklerinde lipid (total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliseritler), C-reaktif protein (CRP), glikoz ve insülin

konsantrasyonları seviyeleri ölçülmüştür. Total kolesterol ve trigliserit seviyeleri, başlangıca göre önemli ölçüde daha düşükken, HDL kolesterol seviyeleri başlangıca göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Serum LDL, glikoz, insülin ve CRP değerlerinde ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. [96].

Obez bireyler (BMI:30-45 kg/m², 25 ile 65 yaş arası, menopoz öncesi veya menopoz sonrası, hareketsiz ya da hafif hareketli (<7500 adım/gün), çalışmanın öncesi 3 ay sabit ağırlık (<4 kg kilo kaybı veya kilo alımı), diyabetik olmama, kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmama (miyokardiyal enfarktüs veya inme), sigara içmeme, vardiyalı işçi olmama ve kilo verme, lipid veya glikoz düşürücü ilaçlar almama) üzerinde yapılan başka bir çalışmada bireylere aralıklı beslenme yöntemi olarak zaman kısıtlı beslenme (TRF) yöntemi uygulanmıştır. Obez bireyler 12 hafta boyunca her gün 10:00-18:00 saatleri arasında istedikleri kadar beslenmeleri ve 18:00-10:00 saatleri arasında aç kalmaları istenmiştir. Çalışma başında ve sonunda serum LDL, HDL, kan glikozu ve insülin değerlerine bakılmıştır ancak hiçbir değer için çalışma başında ve sonunda anlamlı bir fark bulunmamıştır. [84].

Sağlıklı erkek bireyler (20-35 yaş, sigara içmeyen) üzerinde aralıklı beslenme protokolünü de içinde barındıran ramazan orucu uygulamasının uygulandığı bir çalışmada katılımcılar 4 hafta boyunca oruç tutmuştur. Oruç döneminde, şafak (oruç tutmanın başlangıcı) yaklaşık 03:37'de ve gün batımı (oruç tutmanın sonu) yaklaşık 18:47'de gerçekleşmiştir. Çalışma boyunca plazma leptin seviyelerinde önemli bir azalma meydana gelmiştir. [109].

C57BL/6 cinsi erkek farelerle yapılan bir çalışmada fareler kontrol, YYD (%60 yağ) ve YYD-ADF (gün aşırı besleme) grubu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. ADF uygulaması 10 hafta boyunca uygulanmıştır. Çalışma sonucunda YYD-ADF ve kontrol grubundaki farelerin serum insülin değerleri YYD grubundaki ratların serum insülin değerlerinden daha düşük bulunmuştur. YYD grubundaki farelerin serum leptin seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunurken YYD-ADF grubundaki farelerin serum leptin seviyeleri açlık ve beslenme günlerinde farklılık göstermiştir. [20].

Fazla kilolu ve obez bireyler (BMİ:25-39.9 kg/m2 arasında; 35-65 yaş arası; diyabetik olmayan; kardiyovasküler hastalık öyküsü yok; sigara içmeyen; sabit ağırlık (çalışmadan 3 ay önce <6 kg kilo kaybı veya artış); hareketsiz veya hafif aktif

(çalışmadan önce 3 ay boyunca haftada <3 saat hafif yoğunluk egzersizi); ve kilo kaybı, lipit veya glikoz düşürücü ilaçlar almamak.) üzerinde yapılan bir çalışmada bireyler kontrol, aralıklı beslenme (ADF), kalori kısıtlaması (CR) ve egzersiz (EX) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. ADF grubundaki bireyler her açlık gününde 12:00-14:00 saatleri arasında günlük enerji gereksinimlerinin %75'ini tüketmiş, beslenme günlerinde ise ad libitum enerji tüketmişlerdir. CR grubundaki bireyler ise her gün günlük enerji gereksinimlerinin %25'ini tüketmişlerdir. 12 hafta süren çalışma sonunda lipit konsantrasyonları ve parçacık büyüklükleri değerlendirilmiştir. Total kolesterolda hiçbir gruptaki bireyde değişme görülmezken, ADF grubundaki bireylerde LDL kolesterol %10±4 azalma meydana gelmiştir. Lipid parçacık büyüklüklerine bakıldığında ise ADF ve CR grubundaki bireylerde LDL parçaçık boyutu artmıştır. Sadece ADF grubundaki bireylerin büyük LDL parçacıklarının oranı artarken,, sadece küçük LDL parçacıklarının oranı azalmıştır. [110].

Normal kilolu ve fazla kilolu bireyler (BMI:20-29.9 kg/m2 arasında; 35-65 yaş arasında; menopoz öncesi veya menopoz sonrası (2 yıldan uzun süredir adet görmeme); hafif aktif (çalışmadan 3 ay önce 2.5 ila 4.0 metabolik eşdeğerde (MET) haftada <3 saat hafif yoğunluk egzersizi); çalışmanın başlamasından 3 ay önce sabit ağırlık (<4 kg kilo kaybı veya kilo alımı); diyabetik olmayan; kardiyovasküler hastalık öyküsü yok; sigara içmeyen; ve kilo kaybı, lipid veya glikoz düşürücü ilaçlar almama.) üzerinde yapılan bir araştırmada bireyler kontrol ve aralıklı beslenme (ADF) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. ADF grubundaki bireyler her üç güne bir 12:00-14:00 saatleri arasında günlük enerji gereksinimlerinin %25'ini tüketmiş ve diğer günler yiyeceklere ad libitum erişim izni verilmiştir. 12 haftalık çalışma sonunda ADF grubundaki bireylerin vücut ağırlığı kontrol grubundaki bireylerin vücut ağırlığına kıyasla %6,5±1,0 azalmıştır. ADF grubundaki bireylerin vücut yağ kütlesi %3,6±0,7 azalırken, kas kütlesinde iki grup arasında bir değişim olmamıştır. Plazma lipidlerindeki değişimlere bakıldığında çalışma sonundaki total kolesterol değerleri çalışma başlangıcındaki değerlere kıyasla ADF grubundaki bireylerde azalmıştır. Ancak kontrol grubundaki bireylerin total kolesterol değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aynı şekilde çalışma sonundaki LDL değerleri çalışma başlangıcındaki değerlere kıyasla ADF grubundaki bireylerde azalmıştır. Ancak kontrol grubundaki bireylerin LDL değerleriyle karşılaştırıldığında

anlamlı bir fark bulunmamıştır. HDL değerleri ise çalışma boyunca değişmeden kalmıştır. [111].

Çalışmamızda alınan plazma örneklerinde insülin, leptin, LDL, total kolesterol, CRH seviyeleri ölçülmüştür. Plazma LDL ve CRH seviyelerinde anlamlı bir değişim görülmezken, insülin ve leptin seviyelerinde anlamlı bir fark görülmüştür. Plazma insülin seviyelerine bakıldığında yüksek yağlı diyet ile birlikte aralıklı beslenmenin uygulandığı YYIF grubu plazma insülin seviyesi diğer aralıklı beslenmenin uygulandığı gruplardan (IMF, YNIF) daha yüksek bulunmuştur. Plazma leptin seviyesine bakıldığında ise aralıklı beslenmenin uygulandığı tüm gruplarda (IMF, YYIF, YNIF) azalma görülmüştür.

Sonuç olarak aralıklı beslenme yöntemi klinik sağlık belirteçleri üzerine olumlu etki edebilir. Ancak diyetin içeriğinin nasıl olduğu önemlidir. Aralıklı beslenmenin farklı besin içerikleriyle birlikte uygulandığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.4. Aralıklı Beslenmenin Oksidatif Strese Etkisi:

Literatürde aralıklı beslenmenin oksidatif stres belirteçlerine etkisinin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Obez denekler (BMI>30 kg/m²) üzerinde yapılan 8 haftalık bir çalışmada aralıklı beslenme yöntemi olarak alternatif gün beslenme (ADF) yöntemi uygulanmıştır. Katılımcılara açlık günlerinde kadınlara 320 kcal, erkeklere 380 kcal enerji almaları talimatı verilmiştir. Çalışma başında ve sonunda oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiş, aralıklı beslenme uygulaması sonucunda oksidatif stres parametrelerinde bir düşüş gözlenmiştir. [96].

Erişkin erkek wistar albino sıçanları üzerinde yapılan 12 haftalık bir çalışmada sıçanlar; kontrol, YYD, KÜR-IF ve PRO-IF olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu sıçanları 12 hafta boyunca standart yem (%10 yağ, %20 protein, %70 karbonhidrat) tüketmişlerdir. YYD grubundaki sıçanlar ise 12 hafta boyunca yüksek yağlı diyet içeriğine sahip yem (%30 yağ, %20 protein, %50 karbonhidrat) tüketmişlerdir. KÜR-IF grubundaki sıçanlar 8 hafta YYD ile beslenmiş ve 4 hafta YYD ile birlikte aralıklı beslenme yöntemi olarak gün aşırı açlık yöntemi uygulanmıştır. PRO-IF grubundaki sıçanlara ise 12 hafta boyunca YYD ile birlikte aralıklı beslenme yöntemi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda oksidatif stres

parametreleri değerlendirildiğinde YYD ile beslenmenin oksidatif stresi azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte aralıklı beslenme uygulaması da oksidatif stres parametrelerini azaltıcı etki göstermiştir. Aralıklı beslenme uygulanan gruplar karşılaştırıldığında ise PRO-IF grubundaki sıçanlar oksidatif stres ve iltihaplanmaya karşı KÜR-IF grubundaki sıçanlara göre direnç sağladığı için daha güçlü etkiye sahip olmuştur. [112].

Erişkin erkek CD-1 cinsi fareler üzerinde yapılan 11 aylık bir çalışmada fareler; kontrol (K), aralıklı beslenme (IF) ve yüksek yağlı diyet (YYD) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu fareleri normal yem içeriğine sahip (%13 yağ, %29 protein, %58 karbonhidrat) yemlere sınırsız erişim sağlamıştır. YYD grubundaki fareler yüksek yağlı diyet içeriğine sahip yemlere (%45 yağ, %20 protein, %35 karbonhidrat) sınırsız erişim sağlamış ve IF grubundaki farelerin gün aşırı yem tüketmeleri sağlanmıştır. Çalışmanın sonunda gruplar arasındaki oksidatif stres belirteçle değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla aralıklı beslenmenin olduğu grupta oksidatif stres belirteçlerinin daha düşük olduğu; ancak YYD ile beslenen grupta anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. [113]

Çalışmamızda alınan doku örneklerinde oksidatif stres parametreleri olarak MDA, GSH ve GpX seviyeleri ölçülmüştür. MDA seviyelerine bakıldığında hipokampüs dokularında anlamlı fark sadece YND grubunda gözlenmiş, karaciğer dokularında ise normal beslenme ile aralıklı beslenmenin birlikte uygulandığı IMF grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. GpX seviyelerinde prefrontal korteks ve hipokampüs dokularında fark görülmezken; karaciğer dokularında kontrol grubu GpX seviyeleri IMF, YND ve YYD gruplarına göre daha yüksek bulunmuş, aralıklı beslenmenin uygulandığı YYIF ve YNIF gruplarında ise anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Bir diğer oksidatif stres parametresi olan GSH seviyelerine bakıldığında prefrontal korteks dokularında kontrol grubu GSH seviyeleri diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hipokampüs GSH seviyelerinde fark görülezken, karaciğer dokularında anlamlı fark görülmüştür. Kontrol ve önce yüksek yağlı ardından normal yağlı yeme geçişin olduğu YND grubunda GSH seviyeleri yüksek yağlı diyet ve aralıklı beslenmenin uygulandığı YYIF grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak aralıklı beslenme uygulaması oksidatif stres belirteçlerine olumlu etki ettiği gibi etki etmediği dokular da olmuştur. Literatürde aralıklı beslenmenin oksidatif stres parametrelerinden olan MDA, GpX ve GSH seviyelerinin birlikte değerlendirildiği başka çalışmanın olmamasından dolayı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Günümüz toplumunda obezite ve depresyon iki büyük halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Yapılan birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda obezite ve depresyon birbiri ile pozitif korelasyon göstermektedir. Obezite için tedavi yöntemlerinden biri olan diyet yaklaşımındaki modifikasyonlar aralıklı beslenme yönteminin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Obez ve obez olmayan bireyler ya da denekler üzerinde yapılan çalışmaların büyük bir kısmı vücut ağırlığının aralıklı beslenme müdahalesinden önce ve sonra değiştiğini göstermektedir.

Bu çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenmenin getirmiş olduğu obezite, aralıklı beslenme müdahalesiyle giderilmeye çalışılmış ve bu sonuçların depresyon ve benzeri davranış düzeylerindeki etkisi incelenmiştir. Depresyon ve benzeri davranışlar; açık alan testi, yükseltilmiş artı labirent testi ve porsolt zorunlu yüzme testi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca aralıklı beslenme uygulamasının plazma insülin, leptin, LDL, ve CRH seviyeleri ölçülmüş, oksidatif stres hasarını değerlendirmek için yağ, beyin ve karaciğer dokularında MDA, GPx ve GSH seviyeleri ölçülmüştür. Bununla birlikte vücut ağırlığındaki değişimler incelenmiştir.

Kontrol grubuna kıyasla yüksek yağlı diyet uygulamasının bulunduğu tüm gruplarda vücut ağırlığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Açık alan testine bakıldığında YND ve YYIF gruplarının kontrol grubuna göre daha az depresyon benzeri davranış gösterdiği görülürken, yükseltilmiş artı labirent testinde sadece YYIF grubunun kontrol grubuna kıyasla daha az depresyon ve benzeri davranış gösterdiği görülmüştür. Bununla birlikte diğer bir depresyon benzeri davranış testi olan porsolt zorunlu yüzme testinde ise anlamlı bir fark görülmemiştir.

Biyokimyasal değerlendirmelere bakıldığında plazma LDL ve CRH seviyelerinde gruplar arasında bir fark gözlenmezken plazma insülin ve leptin seviyeleri anlamlı fark göstermiştir. YYIF grubundaki insülin seviyeleri kontrol, IMF, YND ve YYD gruplarından daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Plazma leptin seviyelerinde ise kontrol ve YYD grubu leptin seviyeleri IMF, YND, YYIF ve YNIF gruplarından daha yüksek seviyede bulunmuştur.

Oksidatif stres hasarını değerlendirmek için hipokampüs dokularında bakılan MDA, GSH ve GPx seviyelerinde anlamlı bir fark sadece hipokampüs MDA seviyerinde görülmüştür. YND grubu MDA seviyeleri diğer tüm guplara göre

anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Prefrontal korteks dokularında GPx seviyelerinde anlamlı bir fark görülmezken, GSH seviyelerine bakıldığında kontrol grubu GSH seviyeleri IMF, YND, YYD ve YNIF gruplarındakilerden daha yüksek bulunmuştur. Karaciğer dokularında ise MDA seviyelerine bakıldığında IMF grubundaki MDA seviyeleri diğer tüm gruplardan daha yüksek bulunmuştur. GPx seviyelerine bakıldığında ise kontrol grubundaki GPx seviyeleri IMF, YND ve YYD gruplaplarından daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte GSH seviyelerine bakıldığında ise kontrol ve YND gruplarındaki GSH seviyeleri YYIF grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak aralıklı beslenme uygulaması vücut ağırlığı üzerinde etki etmeyebilir. Bununla birlikte yüksek yağlı diyetin getirmiş olduğu obezitenin depresyon ve benzeri davranışlar üzerindeki etkisini azaltabilir ve vücut sağlık belirteçleri üzerine olumlu etki edebilir. Farklı sürelerde uygulanan ya da farklı aralıklı beslenme yöntemleri tüm bu belirteçler üzerine farklı etki edebilir. İleri çalışmalar bu farklılığın nasıl etki ettiği konusunda yol gösterici olacaktır.

7. KAYNAKLAR

[1] "OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC Report," 200AD. doi: 10.1007/BF00400469.

[2] P. Manna and S. K. Jain, "Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies," *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, vol. 13, no. 10, pp. 423–444, 2015, doi: 10.1089/met.2015.0095.

[3] E. Stolarczyk, "Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response?," *Curr. Opin. Pharmacol.*, vol. 37, pp. 35–40, 2017, doi: 10.1016/j.coph.2017.08.006.

[4] J. Wu, P. Cohen, and B. M. Spiegelman, "Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown?," *Genes Dev.*, vol. 27, no. 3, pp. 234–250, 2013, doi: 10.1101/gad.211649.112.

[5] G. Li *et al.*, "Erratum: Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota (Cell Metabolism (2017) 26(4) (672–685.e4) (S1550413117305041) (10.1016/j.cmet.2017.08.019))," *Cell Metab.*, vol. 26, no. 5, p. 801, 2017, doi: 10.1016/j.cmet.2017.10.007.

[6] T. Kelly, W. Yang, C. S. Chen, K. Reynolds, and J. He, "Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030," *Int. J. Obes.*, vol. 32, no. 9, pp. 1431–1437, 2008, doi: 10.1038/ijo.2008.102.

[7] R. Huang, K. Wang, and J. Hu, "Effect of probiotics on depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," *Nutrients*, vol. 8, no. 8, 2016, doi: 10.3390/nu8080483.

[8] J. L. Kim, J. Cho, S. Park, and E. C. Park, "Depression symptom and professional mental health service use," *BMC Psychiatry*, vol. 15, no. 1, pp. 1–12, 2015, doi: 10.1186/s12888-015-0646-z.

[9] S. Assari, “Additive effects of anxiety and depression on body mass index among blacks: Role of ethnicity and gender,” *Int. Cardiovasc. Res. J.*, vol. 8, no. 2, pp. 44–51, 2014.

[10] A. Grundy, M. Cotterchio, V. A. Kirsh, and N. Kreiger, “Associations between anxiety, depression, antidepressant medication, obesity and weight gain among Canadian women,” *PLoS One*, vol. 9, no. 6, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0099780.

[11] M. Singh, “Mood, food and obesity,” *Front. Psychol.*, vol. 5, no. AUG, pp. 1–35, 2014, doi: 10.3389/fpsyg.2014.00925.

[12] S. L. McElroy, “The epidemic of depression with obesity,” *J. Clin. Psychiatry*, vol. 76, no. 10, pp. e1340–e1342, 2015, doi: 10.4088/JCP.14com09722.

[13] N. Jantaratnotai, K. Mosikanon, Y. Lee, and R. S. McIntyre, “The interface of depression and obesity,” *Obes. Res. Clin. Pract.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–10, 2017, doi: 10.1016/j.orcp.2016.07.003.

[14] P. Judith J. Wurtman and M. Richard J. Wurtman, “Depression Can Beget Obesity Can Beget Depression,” 2014. .

[15] N. Afari *et al.*, “Depression and obesity: Do shared genes explain the relationship?,” *Depress. Anxiety*, vol. 27, no. 9, pp. 799–806, 2010, doi: 10.1002/da.20704.

[16] J. D. Gotthardt *et al.*, “Intermittent fasting promotes fat loss with lean mass retention, increased hypothalamic norepinephrine content, and increased neuropeptide Y gene expression in diet-induced obese male mice,” *Endocrinology*, vol. 157, no. 2, pp. 679–691, 2016, doi: 10.1210/en.2015-1622.

[17] G. M. Tinsley and P. M. La Bounty, “Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans,” *Nutr. Rev.*, vol. 73, no. 10, pp. 661–674, 2015, doi: 10.1093/nutrit/nuv041.

[18] R. E. Patterson and D. D. Sears, “Metabolic Effects of Intermittent Fasting,” *Annu. Rev. Nutr.*, vol. 37, pp. 371–393, 2017, doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064634.

[19] S. Golbidi, A. Daiber, B. Korac, H. Li, M. F. Essop, and I. Laher, “Health Benefits of Fasting and Caloric Restriction,” *Curr. Diab. Rep.*, vol. 17, no. 12, 2017, doi: 10.1007/s11892-017-0951-7.

[20] P. M. N. Joslin, R. K. Bell, and S. J. Swoap, “Obese mice on a high-fat alternate-day fasting regimen lose weight and improve glucose tolerance,” *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl).*, vol. 101, no. 5, pp. 1036–1045, 2017, doi: 10.1111/jpn.12546.

[21] J. F. Trepanowski *et al.*, “Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: A randomized clinical trial,” *JAMA Intern. Med.*, vol. 177, no. 7, pp. 930–938, 2017, doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0936.

[22] M. Hatori *et al.*, “Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet,” *Cell Metab.*, 2012, doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.019.

[23] L. K. Heilbronn, S. R. Smith, C. K. Martin, S. D. Anton, and E. Ravussin, “Alternate-day fasting in nonobese subjects: Effects on body weight, body composition, and energy metabolism,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 81, no. 1, pp. 69–73, 2005, doi: 10.1093/ajcn/81.1.69.

[24] K. K. Hoddy, C. M. Kroeger, J. F. Trepanowski, A. R. Barnosky, S. Bhutani, and K. A. Varady, “Safety of alternate day fasting and effect on disordered eating behaviors,” *Nutr. J.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–3, 2015, doi: 10.1186/s12937-015-0029-9.

[25] G. Pizzino *et al.*, “Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health,” *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/8416763.

[26] M. E. Walsh, Y. Shi, and H. Van Remmen, “The effects of dietary restriction

on oxidative stress in rodents," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 66, pp. 88–99, 2014, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.037.

[27] M. P. Wegman *et al.*, "Practicality of Intermittent Fasting in Humans and its Effect on Oxidative Stress and Genes Related to Aging and Metabolism," *Rejuvenation Res.*, vol. 18, no. 2, pp. 162–172, 2015, doi: 10.1089/rej.2014.1624.

[28] L. Metabolism and N. Günbatar, "The Effect of a Highly Saturated Fat Diet and Intermittent Fasting Diet on Experimental Colon Cancer Development and Some Serum Inflammation Markers in Rats , Sıçanlarda Yüksek Oranda Doymuş Yağlı Diyet ile Aralıklı Beslemenin Deneysel," vol. 26, no. 3, pp. 123–127, 2015.

[29] Ç. Aliye;ATAK, "Beslenme ve Diyet Kliniğine Başvuranlarda Obezite Durumu ve Etkili Faktörlerin Belirlenmesi," *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, vol. 64, no. 1, pp. 13–19, 2011, doi: 10.1501/tipfak_0000000779.

[30] M. Adela Hruby, PhD and M. Frank B. Hu, MD, PhD, "The Epidemiology of Obesity: A Big Picture," *Pharmacoeconomics.*, vol. 33, no. 7, pp. 673–689, 2015, doi: 10.1007/s40273-014-0243-x.The.

[31] K. L. Rennie and S. A. Jebb, "National prevalence of obesity: Prevalence of obesity in Great Britain," *Obes. Rev.*, vol. 6, pp. 11–12, 2005, doi: 10.1111/j.1467-789X.2004.00148.x.

[32] TÜİK, "No Title," *Türkiye Sağlık Araştırması*, 2019. https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2019-33661.

[33] P. D. G. Köksal and Dr. Dyt. Hülya Gökmen Özel, *Okul öncesi dönemde obezite*. 2008.

[34] H. R. Berthoud, "Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance," *Physiol. Behav.*, vol. 81, no. 5, pp. 781–793, 2004, doi: 10.1016/j.physbeh.2004.04.034.

[35] G. Baltacı, “Obezite ve Egzersiz. T.C. Sağlık Bakanlığı, Yayın no:730,” pp. 7–20, 2008.

[36] C. Evers, “Empower children to develop healthful eating habits.,” *Journal of the American Dietetic Association*, vol. 97, no. 10 Suppl 2. 1997, doi: 10.1016/s0002-8223(97)00742-6.

[37] M. De Onis and M. Blossner, “Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 72, no. 4, pp. 1032–1039, 2000, doi: 10.1093/ajcn/72.4.1032.

[38] H. Kayar and S. Utku, “Çağımızın Hastalığı Obezite ve Tedavisi,” *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, vol. 6, no. 2. pp. 1–8, 2013, [Online]. Available: http://dergipark.gov.tr/mersinsbd/issue/19533/207972.

[39] R. M. Ganley, “Emotion and eating in obesity: A review of the literature,” *Int. J. Eat. Disord.*, vol. 8, no. 3, pp. 343–361, 1989, doi: 10.1002/1098-108X(198905)8:3<343::AID-EAT2260080310>3.0.CO;2-C.

[40] L. Li, O. Manor, and C. Power, “Are inequalities in height narrowing? Comparing effects of social class on height in two generations,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 89, no. 11, pp. 1018–1023, 2004, doi: 10.1136/adc.2003.035162.

[41] R. Gnavi, T. D. Spagnoli, C. Galotto, E. Pugliese, A. Carta, and L. Cesari, “Socioeconomic status, overweight and obesity in prepuberal children: A study in an area of Northern Italy,” *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 16, no. 9, pp. 797–803, 2000, doi: 10.1023/A:1007645703292.

[42] J. L. Yang, D. X. Liu, H. Jiang, F. Pan, C. S. H. Ho, and R. C. M. Ho, “The Effects of High-fat-diet Combined with Chronic Unpredictable Mild Stress on Depression-like Behavior and Leptin/LepRb in Male Rats,” *Sci. Rep.*, vol. 6, no. April, pp. 1–12, 2016, doi: 10.1038/srep35239.

[43] E. C. Villanueva and M. G. Myers, “Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology,” *Int. J. Obes.*, vol. 32, pp. S8–S12, 2008, doi: 10.1038/ijo.2008.232.

[44] S. C. Benoit, D. J. Clegg, R. J. Seeley, and S. C. Woods, “Insulin and leptin as adiposity signals,” *Recent Prog. Horm. Res.*, vol. 59, pp. 267–285, 2004, doi: 10.1210/rp.59.1.267.

[45] Olivia M. Farr, Anna Gavrieli, and Christos S. Mantzoros, “Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity?,” *Physiol. Behav.*, pp. 353–359, 2015, doi: doi:10.1097/MED. 0000000000000184.

[46] M. A. Cowley *et al.*, “35078085,” vol. 411, no. May, 2001.

[47] T. L. Horvath, “The hardship of obesity : a soft-wired hypothalamus,” vol. 8, no. 5, pp. 561–565, 2005, doi: 10.1038/nn1453.

[48] G. J. Morton, D. E. Cummings, D. G. Baskin, G. S. Barsh, and M. W. Schwartz, “intake and body weight,” vol. 443, no. September, pp. 289–295, 2006, doi: 10.1038/nature05026.

[49] C. Blasi, “The Role of the Vagal Nucleus Tractus Solitarius in the Therapeutic Effects of Obesity Surgery and Other Interventional Therapies on Type 2 Diabetes,” *Obes. Surg.*, vol. 26, no. 12, pp. 3045–3057, 2016, doi: 10.1007/s11695-016-2419-2.

[50] H. J. Grill, M. W. Schwartz, J. M. Kaplan, J. S. Foxhall, J. Breininger, and D. G. Baskin, “Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake,” *Endocrinology*, vol. 143, no. 1, pp. 239–246, 2002, doi: 10.1210/endo.143.1.8589.

[51] E. Valassi, M. Scacchi, and F. Cavagnini, “Neuroendocrine control of food intake,” *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 18, no. 2, pp. 158–168, 2008, doi: 10.1016/j.numecd.2007.06.004.

[52] K. G. Stenkula and C. Erlanson-Albertsson, “Adipose cell size: Importance in health and disease,” *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 315, no. 2, pp. R284–R295, 2018, doi: 10.1152/ajpregu.00257.2017.

[53] A. L. Ghaben and P. E. Scherer, “Adipogenesis and metabolic health,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 20, no. 4, pp. 242–258, 2019, doi: 10.1038/s41580-018-0093-z.

[54] W. D. van Marken Lichtenbelt *et al.*, “Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, no. 15, pp. 1500–1508, 2009, doi: 10.1056/nejmoa0808718.

[55] J. C. Seidell and J. Halberstadt, “The Global Burden of Obesity and the Challenges of Prevention The Global Burden of Obesity and the,” vol. 66, no. suppl 2, pp. 7–12, 2015, doi: 10.1159/000375143.

[56] T. Kilavuzu and O. Tani, *OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU*. 2018.

[57] A. K. Das, P. Chandra, A. Gupta, and N. Ahmad, “O R I G I N A L A RTICL E Obesity and the levels of liver enzymes (ALT , AST & GGT) in East Medinipur , India,” vol. 6, no. 1, pp. 40–42, 2015.

[58] N. M. Sedaka *et al.*, “PEDIATRIC ORIGINAL ARTICLE A longitudinal study of serum insulin and insulin resistance as predictors of weight and body fat gain in African American and Caucasian children,” no. January 2016, pp. 61–70, 2017, doi: 10.1038/ijo.2016.145.

[59] L. Douyon and D. E. Schteingart, “Effect of obesity and starvation on thyroid hormone , growth hormone , and cortisol secretion,” vol. 31, pp. 173–189, 2002.

[60] I. S. FAROOQ *et al.*, “T HERAPY IN A C HILD WITH,” vol. 341, pp. 879–884, 1999.

[61] L. Yang *et al.*, “The Effects of Psychological Stress on Depression,” *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 13, no. 4, pp. 494–504, 2015, doi: 10.2174/1570159x1304150831150507.

[62] G. Vilagut, C. G. Forero, G. Barbaglia, and J. Alonso, “Screening for depression in the general population with the center for epidemiologic studies

depression (ces-d): A systematic review with meta-analysis," *PLoS One*, vol. 11, no. 5, pp. 1–17, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0155431.

[63] Brundtland GH., "The WHO World Health Report 2001: New understanding - New hope," 2001.

[64] S. Penner-Goeke and E. B. Binder, "Epigenetics and depression," *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 21, no. 4, pp. 397–405, 2019, doi: 10.31887/DCNS.2019.21.4/ebinder.

[65] R. C. Kessler and E. J. Bromet, "The epidemiology of depression across cultures," *Annu. Rev. Public Health*, vol. 34, pp. 119–138, 2013, doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114409.

[66] Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV) 4. Baskı, Washington, DC: Amerikan Psikiyatri Birliği 1994).

[67] R. Lieb, B. Isensee, M. Höfler, H. Pfister, and H. U. Wittchen, "Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: A prospective-longitudinal community study," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 59, no. 4, pp. 365–374, 2002, doi: 10.1001/archpsyc.59.4.365.

[68] R. S. Lazarus, "THE EMOTIONS : A History of Changing Outlooks," pp. 1–21, 1993.

[69] M. D. Richard A. Friedman, "Grief, Depression, and the DSM-5," *J. Chem. Inf. Model.*, pp. 1855–1857, 2012.

[70] K. S. Bernstein, "MEDSURG NURSING SERIES Clinical Assessment and Management of Depression," no. January 2007, 2014.

[71] American Psychiatric Association, "Highlights of Changes from DSM-IV to DSM-5," *Focus (Madison).*, vol. 11, no. 4, pp. 525–527, 2013, doi: 10.1176/appi.focus.11.4.525.

[72] A. K. Kraeuter, P. C. Guest, and Z. Sarnyai, "The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior," *Methods Mol.*

Biol., vol. 1916, pp. 99–103, 2019, doi: 10.1007/978-1-4939-8994-2_9.

[73] A. K. Kraeuter, P. C. Guest, and Z. Sarnyai, "Chapter 4 The Elevated Plus Maze Test for Measuring Anxiety-Like Behavior in Rodents," *Methods Mol. Biol.*, vol. 1916, no. Chapter 4, pp. 69–74, 2019.

[74] H. Zangrossi and F. G. Graeff, "Serotonin in anxiety and panic: Contributions of the elevated T-maze," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 46, no. P3, pp. 397–406, 2014, doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.007.

[75] O. V. Bogdanova, S. Kanekar, K. E. D'Anci, and P. F. Renshaw, "Factors influencing behavior in the forced swim test," *Physiol. Behav.*, vol. 118, pp. 227–239, 2013, doi: 10.1016/j.physbeh.2013.05.012.

[76] A. Kraeuter and P. C. Guest, "Chapter 5 The Forced Swim Test for Depression-Like Behavior in Rodents," *Methods Mol. Biol.*, vol. 1916, pp. 75–80, 2019.

[77] S. Assari, "Association Between Obesity and Depression Among American Blacks : Role of Ethnicity and Gender," pp. 36–44, 2014, doi: 10.1007/s40615-014-0007-5.

[78] CHRISTOPH U. CORRELL, JOHAN DETRAUX, JAN DE LEPELEİRE, and MARC DE HERT, "Effects of antipsychotics , antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia , depression and bipolar disorder," vol. 14, pp. 119–136, 2014.

[79] R. Sterniczuk, B. Rusak, and K. Rockwood, "Sleep disturbance in older ICU patients," pp. 969–977, 2014.

[80] Steven L Gortmaker *et al.*, "Changing the Future of Obesity : Science , Policy and Action," *Lancet*, vol. 378, no. 9793, pp. 838–847, 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60815-5.Changing.

[81] S. Stekovic, S. J. Hofer, N. Tripolt, H. Sourij, T. R. Pieber, and F. Madeo, "Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of

Aging in Healthy , Non-obese Clinical and Translational Report Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy , Non-obese Humans," pp. 462–476, 2019, doi: 10.1016/j.cmet.2019.07.016.

[82] M. N. Harvie *et al.*, "The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers : a randomized trial in young overweight women," *Int. J. Obes.*, no. October 2010, pp. 714–727, 2011, doi: 10.1038/ijo.2010.171.

[83] C. A. Rynders, E. A. Thomas, A. Zaman, Z. Pan, V. A. Catenacci, and E. L. Melanson, "nutrients E ff ectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss," pp. 1–23.

[84] K. Gabel *et al.*, "Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study," *Nutr. Heal. Aging*, 2018, doi: 10.3233/NHA-170036.

[85] J. E. Brown, M. Mosley, and S. Aldred, "Intermittent fasting : a dietary intervention for prevention of diabetes and cardiovascular disease ?," 2015, doi: 10.1177/1474651413486496.

[86] K. A. Varady and K. Gabel, "Safety and efficacy of alternate day fasting," *METABOLISM*, vol. 15, pp. 686–687, 2019.

[87] R. Roky, I. Houti, S. Moussamih, S. Qotbi, and N. Aadil, "Physiological and Chronobiological Changes during Ramadan Intermittent," pp. 296–303, 2004, doi: 10.1159/000081076.

[88] O. P. Rogozina, M. J. L. Bonorden, C. N. Seppanen, J. P. Grande, and M. P. Cleary, "Effect of Chronic and Intermittent Calorie Restriction on Serum Adiponectin and Leptin and Mammary Tumorigenesis," vol. 4, no. April, pp. 568–582, 2011, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0140.

[89] J. Nasiri, Soleiman Kheiri, Abolfazi Khoshdel, and A. J. Boroujeni, "Effect of Ramadan Fast on Liver Function Tests," *Iran J Med Sci*, vol. 41, no. 5, pp.

459–460, 2016, doi: 10.1159/000295848.PubMed.

[90] B. Halliwell, “Reactive Species and Antioxidants . Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life,” vol. 141, no. June, pp. 312–322, 2006, doi: 10.1104/pp.106.077073.312.

[91] H. Sies, “PHYSIOLOGICAL SOCIETY SYMPOSIUM : IMPAIRED ENDOTHELIAL AND SMOOTH MUSCLE CELL FUNCTION IN OXIDATIVE STRESS OXIDATIVE STRESS : OXIDANTS AND ANTIOXIDANTS,” 1996.

[92] M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M. T. D. Cronin, M. Mazur, and J. Telser, “Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease,” vol. 39, pp. 44–84, 2007, doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.

[93] O. Erel, “A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status,” vol. 38, no. August, pp. 1103–1111, 2005, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008.

[94] A. Phaniendra and D. Babu, “Free Radicals : Properties , Sources , Targets , and Their Implication in Various Diseases,” vol. 30, no. 1, pp. 11–26, 2015, doi: 10.1007/s12291-014-0446-0.

[95] Hanzhi Luo, Hou-Hsien Chiang, Makensie Louw, Albert Susanto, and Danica Chen, “Nutrient Sensing and the Oxidative Stress Response,” *HHS Publc Access*, vol. 28, no. 6, pp. 449–460, 2017, doi: 10.1016/j.tem.2017.02.008.Nutrient.

[96] J. B. Johnson *et al.*, “Overweight Adults with Moderate Asthma,” *NIH Public Access*, vol. 42, no. 5, pp. 665–674, 2008.

[97] S. M. Manchishi, “Effect of caloric restriction on depression Antidepressant effects of caloric / dietary restriction,” vol. 22, no. 5, pp. 2528–2535, 2018, doi: 10.1111/jcmm.13418.

[98] Y. Alonso-Caraballo, K. J. Hodgson, S. A. Morgan, C. R. Ferrario, and P. J.

Vollbrecht, “Enhanced anxiety-like behavior emerges with weight gain in male and female obesity-susceptible rats,” *Behav. Brain Res.*, vol. 360, pp. 81–93, 2019, doi: 10.1016/j.bbr.2018.12.002.

[99] S. Dutheil, K. T. Ota, E. S. Wohleb, K. Rasmussen, and R. S. Duman, “High-Fat Diet Induced Anxiety and Anhedonia: Impact on Brain Homeostasis and Inflammation,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 41, no. 7, pp. 1874–1887, 2016, doi: 10.1038/npp.2015.357.

[100] K. Yoshizaki and M. Asai, “High-Fat Diet Enhances Working Memory in the Y-Maze Test in Male C57BL / 6J Mice with Less Anxiety in the Elevated Plus Maze Test,” 2020.

[101] D. J. Haleem and K. Mahmood, “Brain serotonin in high-fat diet-induced weight gain, anxiety and spatial memory in rats,” *Nutr. Neurosci.*, vol. 24, no. 3, pp. 226–235, 2021, doi: 10.1080/1028415X.2019.1619983.

[102] A. Kuhla *et al.*, “Lifelong Caloric Restriction Increases Working Memory in Mice,” *PLoS One*, vol. 8, no. 7, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0068778.

[103] B. H. Elesawy, B. M. Raafat, A. Al Muqbali, A. M. Abbas, and H. F. Sakr, “The impact of intermittent fasting on brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin 3, and rat behavior in a rat model of type 2 diabetes mellitus,” *Brain Sci.*, vol. 11, no. 2, pp. 1–15, 2021, doi: 10.3390/brainsci11020242.

[104] B. Li *et al.*, “Additive antidepressant-like effects of fasting with imipramine via modulation of 5-HT2 receptors in the mice,” *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, vol. 48, pp. 199–206, 2014, doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.08.015.

[105] Y. Yamamoto *et al.*, “Changes in behavior and gene expression induced by caloric restriction in C57BL/6 mice,” *Physiol. Genomics*, vol. 39, no. 3, pp. 227–235, 2009, doi: 10.1152/physiolgenomics.00082.2009.

[106] J. W. Jahng, J. G. Kim, H. J. Kim, B. T. Kim, D. W. Kang, and J. H. Lee, “Chronic food restriction in young rats results in depression- and anxiety-like

behaviors with decreased expression of serotonin reuptake transporter," *Brain Res.*, vol. 1150, no. 1, pp. 100–107, 2007, doi: 10.1016/j.brainres.2007.02.080.

[107] S. Yousuf, A. Syed, and M. Y. Ahmedani, "To explore the association of Ramadan fasting with symptoms of depression, anxiety, and stress in people with diabetes," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 172, p. 108545, 2021, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108545.

[108] R. A. Wilson, W. Deasy, C. G. Stathis, A. Hayes, and M. B. Cooke, "Intermittent fasting with or without exercise prevents weight gain and improves lipids in diet-induced obese mice," *Nutrients*, vol. 10, no. 3, 2018, doi: 10.3390/nu10030346.

[109] M. A. Alzoghaibi, S. R. Pandi-Perumal, M. M. Sharif, and A. S. BaHammam, "Diurnal intermittent fasting during ramadan: The effects on Leptin and Ghrelin levels," *PLoS One*, vol. 9, no. 3, pp. 1–7, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0092214.

[110] K. A. Varady, S. Bhutani, M. C. Klempel, and C. M. Kroeger, "Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults," *Lipids Health Dis.*, vol. 10, no. 1, p. 119, 2011, doi: 10.1186/1476-511X-10-119.

[111] K. A. Varady *et al.*, "Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: A randomized controlled trial," *Nutr. J.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–8, 2013, doi: 10.1186/1475-2891-12-146.

[112] S. M. Hazzaa, M. A. Abd Eldaim, A. A. Fouda, A. S. E. D. Mohamed, M. M. Soliman, and E. I. Elgizawy, "Intermittent fasting ameliorated high-fat diet-induced memory impairment in rats via reducing oxidative stress and glial fibrillary acidic protein expression in brain," *Nutrients*, vol. 13, no. 1, pp. 1–13, 2021, doi: 10.3390/nu13010010.

[113] L. Li, Z. Wang, and Z. Zuo, "Chronic Intermittent Fasting Improves Cognitive Functions and Brain Structures in Mice," *PLoS One*, vol. 8, no. 6, 2013, doi:

10.1371/journal.pone.0066069.

[115] SAĞLIK BAKANLIĞI: 2010 “Türkiye Kalp Ve Damar Hastalıklarını Önleme Ve Kontrol Programı-Birincil, İkincil Ve Üçüncül Korumaya Yönelik Stratejik Plan Ve Eylem Planı (2010-2014)”, Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara.)

8. EKLER

EK-1. Etik Onay Belgesi

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (TF-HADYEK)

ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	Karar No	Proje Yürütücüsü
29.05.2019	66/2019	Doç. Dr. İlkay Yakut Aksu

"Obez sıçanlarda aralıklı beslemenin depresyon üzerine etkisi" isimli proje etik olarak uygun bulunmuştur.
Etik Onay Geçerlilik Süresi: 5 yıl

GÖREVİ	ADI SOYADI
Başkan	Prof. Dr. Nazan Uysal HARZADIN
Başkan Yardımcısı	Vet. Hek. Sevim KANDİŞ
Üye	Prof. Dr. Lütfiye KANIT
Üye	Prof. Dr. Ersin KOYLU
Üye	Prof. Dr. Sevil Gönenç ARDA
Üye	Prof. Dr. Durgül YILMAZ
Üye	Ayşe DAYI

EK-2 Özgeçmiş



ELİF NUR DEMİRBAŞ

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

17 Temmuz 2017 - Şu Anda (4 yıl)
Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, FİZYOLOJİ (YL) (TEZLİ)
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.19 / 4.0

04 Eylül 2013 - 15 Haziran 2017 (3 yıl 10 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, EGE ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
İZMİR ATATÜRK SAĞLIK YÜKSEKOKULU, BESLENME VE DİYETETİK PR.
Diploma Numarası: 2016/55/0058
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 2.86 / 4.0

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: Orta, Yazma: Orta, Konuşma: Orta)

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0

EK-3 KATKI

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından 2020.KB.SAG.029 proje numarası ile desteklenmiştir.