



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**OMEGA YAĞ ASİTLERİNİN SIÇANLARDA  
AÇLIK VE TOKLUK METABOLİZMASI  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

HİLAL HIZLI GÜLDEMİR

DANIŞMAN

DOÇ. DR. NİHAL BÜYÜKUSLU

İSTANBUL - 2018

## TEZ ONAYI

### TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi  
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans ( ) Doktora (X)  
Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik  
Tez Sahibi : Hilal HIZLI  
Tez Başlığı : Omega Yağ Asitlerinin Sıçanlarda Açlık ve Tokluk Metabolizması Üzerine Etkilerinin Araştırılması  
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi  
Sınav Tarihi : 15.08.2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

#### Danışman

Doç.Dr.Nihal BÜYÜKUSLU

#### Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

#### İmza

#### Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Muazzez GARİPAĞAOĞLU

Fenerbahçe Üniversitesi

Doç.Dr.Türkan YİĞİTBAŞI

İstanbul Medipol Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Funda ŞENSOY

Fenerbahçe Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Rabia İclal ÖZTÜRK

İstanbul Medipol Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 16./08./2018 tarih ve 2018.../...32... - ...31... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr.Nesrin EMEKLİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

HİLAL HIZLI GÜLDEMİR



## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sırasında ve bu çalışmanın yürütülmesinde her zaman bilgi, tecrübe ve emeklerini esirgemeyen, özveri, sabır ve sevgi ile en büyük desteği veren değerli danışmanım sayın Doç. Dr. Nihal BÜYÜKUSLU'ya,

Lisansüstü eğitimim ve akademik hayatım boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda destek ve imkanlarını hiçbir zaman esirgemeyen, engin tecrübesiyle yol gösteren sayın Prof. Dr. Muazzez GARİPAĞAOĞLU'na,

Araştırmam sürecinde fiziksel imkanları ve ekibiyle destek olan ve bu süreci kolaylaştıran İstanbul Medipol Üniversitesi Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER) ve İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi (MEDİTAM)'ndeki tüm araştırmacılara,

Çalışmanın gerçekleştirilmesinde maddi olarak destek sağlayan İstanbul Medipol Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu'na,

Çalışmanın planlanması, uygulanması, sonuçlandırılması ve verilerin yorumlanması aşamalarında desteklerini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Deniz ATASOY ve ekibi, Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT, Pelin DİLSİZ'e

Destekleri ile beni motive eden İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümündeki değerli hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu çalışma süresince de beni hep yüreklendiren ve destekleyen canım ailem; babam Ali Rıza HIZLI, annem Emine HIZLI ve kardeşim Mustafa Eren HIZLI'ya,

Son olarak da bir akademisyen olarak bilgi birikimiyle, bir dost olarak desteğiyle ve harika bir eş olarak sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Osman GÜLDEMİR'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	İ
BEYAN .....	İİ
TEŞEKKÜR.....	İİİ
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	X
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ .....	5
4. GENEL BİLGİLER .....	7
4.1. Obezite .....	7
4.1.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması .....	7
4.1.2. Dünyada ve Türkiye’de Obezitenin Epidemiyolojisi.....	9
4.1.3. Obezitenin Komplikasyonları .....	10
4.1.4. Obeziteye Neden Olan Etmenler .....	10
4.2. Yağlar .....	11
4.2.1. Doymuş Yağ Asitleri.....	12
4.2.2. Doymamış Yağ Asitleri.....	13
4.2.3. Beslenmede Yağ Tüketim Önerileri.....	17
4.2.4. Dünya’da ve Türkiye’de Yağ Tüketimi .....	18
4.2.5. Yağlar ve Obezite.....	20
4.3. Besin Alımının Düzenlenmesi .....	21
4.3.1. İştah ve Besin Alımı .....	21
4.3.2. Besin Alımını Düzenleyen Mekanizmalar .....	24
4.3.2.1. Besin Öğelerinin Bağırsak Tarafından Algılanması.....	25
4.3.2.2. Periferel Sinyaller .....	26
4.3.2.3. Hipotalamik Sinyaller.....	32
4.4. Makro Besin Öğelerinin İştah ve Besin Alımına Etkisi.....	36

4.4.1. Proteinler ve Besin Alımı .....	36
4.4.2. Karbonhidratlar ve Besin Alımı .....	37
4.4.3. Yağlar ve Besin Alımı .....	39
4.5. Çalışmada Kullanılan Yöntemler .....	42
4.5.1. ELISA Yöntemi .....	42
4.5.2. c-Fos ile Aktivasyon Tayini .....	43
5. GEREÇ VE YÖNTEM .....	44
5.1. Sıçanların Temini, Beslenme ve Barınma Durumları .....	44
5.2. Yağ Asitlerinin Temini ve İçeriği .....	44
5.3. Deney Gruplarının Oluşturulması .....	45
5.4. Sıçanlara Yağ Asitlerinin Verilmesi .....	45
5.5. Kan Alınması ve Beyin Dokusunun Çıkarılması .....	46
5.6. Plazma Glukoz Düzeylerinin Ölçülmesi .....	47
5.7. Hormonların Analizi .....	48
5.8. Nöron Aktivasyonunun Değerlendirilmesi .....	49
5.8.1. Kesitlerin Alınması .....	49
5.8.2. İmmünohistokimyasal Boyama .....	49
5.8.3. Floresan Görüntüleme .....	50
5.9. İstatistiksel Analiz ve Raporlama .....	50
5.10. Çalışmanın Sınırlılıkları .....	51
6. BULGULAR .....	52
6.1. Plazma Glukoz Seviyelerinin (PG) Değerlendirilmesi .....	52
6.2. Hormon Düzeylerinin Zamana Bağlı Olarak Değerlendirilmesi .....	54
6.3. Hormon düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması .....	66
6.4. Hipotalamusta Meydana Gelen Nöron Aktivitesi .....	85
7. TARTIŞMA .....	89
7.1. Plazma Glukoz ve İnsülin Düzeylerindeki Değişim .....	89
7.2. Diğer Hormon Yanıtlarındaki Değişimler .....	91
7.3. Hipotalamusta Meydana Gelen Uyarımlardaki Değişimler .....	97
8. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	98
9. KAYNAKLAR .....	102
10. EKLER .....	124

11. ETİK KURUL KARARI.....	129
12. ÖZGEÇMİŞ .....	132



## TABLolar LİSTESİ

Tablo 4-1. Yetişkinlerde BKİ'ye göre obezite sınıflandırması .....	8
Tablo 4-2. DSÖ'ye göre yetişkinlerde bel çevresi ölçümüne göre hastalık oluşturma riski.....	9
Tablo 4-3. Omega – 6 ve Omega – 3 yağ asitlerinin isimleri ve kısaltmaları.....	14
Tablo 4-4. Linoleik ve $\alpha$ – Linolenik asidin besin kaynakları .....	16
Tablo 4-5. EPA ve DHA'nın besin kaynakları .....	16
Tablo 5-1. Ürünlere ait bilgiler .....	45
Tablo 5-2. Deney grupları ve kısaltmaları .....	45
Tablo 5-3. Deney akış şeması .....	46
Tablo 5-4. ELISA işlem basamakları.....	49
Tablo 6-1. Grupların 60. dakikadaki plazma glukozu seviyeleri .....	52
Tablo 6-2. Grupların 120. dakikadaki plazma glukozu seviyeleri (mg/dL).....	52
Tablo 6-3. Grupların zamana bağlı ghrelin hormon düzeyleri (ng/mL) .....	54
Tablo 6-4. Grupların zamana bağlı kolesistokininin hormon düzeyleri (ng/mL) .....	56
Tablo 6-5. Grupların zamana bağlı peptid-YY hormon düzeyleri (pg/mL).....	58
Tablo 6-6. Grupların zamana bağlı GLP-1 hormonu düzeyleri (pg/mL).....	60
Tablo 6-7. Grupların zamana bağlı leptin hormon düzeyleri (ng/mL).....	62
Tablo 6-8. Grupların zamana bağlı insülin hormon düzeyleri (ng/mL).....	64
Tablo 6-9. Grupların 15. dakikadaki ghrelin düzeyleri.....	66
Tablo 6-10. Grupların 30. dakikadaki ghrelin düzeyleri.....	66
Tablo 6-11. Grupların 60. dakikadaki ghrelin düzeyleri.....	67
Tablo 6-12. Grupların 120. dakikadaki ghrelin düzeyleri.....	68
Tablo 6-13. Grupların 15. dakikadaki kolesistokininin düzeyleri.....	69
Tablo 6-14. Grupların 30. dakikadaki kolesistokininin düzeyleri.....	70
Tablo 6-15. Grupların 60. dakikadaki kolesistokininin düzeyleri.....	71
Tablo 6-16. Grupların 120. dakikadaki kolesistokininin düzeyleri.....	72
Tablo 6-17. Grupların 15. dakikadaki peptid YY düzeyleri .....	73
Tablo 6-18. Grupların 30. dakikadaki peptid YY düzeyleri .....	73
Tablo 6-19. Grupların 60. dakikadaki peptid YY düzeyleri .....	74
Tablo 6-20. Grupların 120. dakikadaki peptid YY düzeyleri .....	75



Tablo 6-21. Grupların 15. dakikadaki GLP-1 düzeyleri .....	76
Tablo 6-22. Grupların 30. dakikadaki GLP-1 düzeyleri .....	77
Tablo 6-23. Grupların 60. dakikadaki GLP-1 düzeyleri .....	77
Tablo 6-24. Grupların 120. dakikadaki GLP-1 düzeyleri .....	78
Tablo 6-25. Grupların 15. dakikadaki leptin düzeyleri .....	79
Tablo 6-26. Grupların 30. dakikadaki leptin düzeyleri .....	79
Tablo 6-27. Grupların 60. dakikadaki leptin düzeyleri .....	80
Tablo 6-28. Grupların 120. dakikadaki leptin düzeyleri .....	81
Tablo 6-29. Grupların 15. dakikadaki insülin düzeyleri .....	82
Tablo 6-30. Grupların 30. dakikadaki insülin düzeyleri .....	82
Tablo 6-31. Grupların 60. dakikadaki insülin düzeyleri .....	83
Tablo 6-32. Grupların 120. dakikadaki insülin düzeyleri .....	84
Tablo 10.1. SF grubunun plazma glukoz ve hormon yanıtları.....	124
Tablo 10.2. LA grubunun plazma glukoz ve hormon yanıtları.....	125
Tablo 10.3. ALA grubunun plazma glukoz ve hormon yanıtları.....	126
Tablo 10.4. EPA grubunun plazma glukoz ve hormon yanıtları .....	127
Tablo 10.5. DHA grubunun plazma glukoz ve hormon yanıtları .....	128

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Omega yağ asitleri sentez yolağı .....	15
Şekil 4.2. Tokluk etkisi yüksek besin tüketimine bağlı enerji alımının değişmesi ....	22
Şekil 4.3. Tokluk kaskadı.....	23
Şekil 4.4. Bağırsak ve adipoz dokudan beyine doyumluk sinyallerinin iletimi.....	26
Şekil 4.5. Açlık ve tokluk hormonlarının salgılandığı organlar.....	32
Şekil 4.6. Hipotalamusta hormonların etki ettiği nöron ve reseptör bölgeleri.....	33
Şekil 5.1. Sıçanlardan kan alınması .....	47
Şekil 5.2. Sıçanların plazma glukoz düzeylerinin ölçümü.....	48
Şekil 6.1. Grupların 60.dk'daki PG değerleri .....	53
Şekil 6.2. Grupların 120.dk'daki PG değerleri .....	53
Şekil 6.3. Grupların ghrelin hormon düzeyleri .....	55
Şekil 6.4. Grupların kolesistokinin hormon düzeyleri .....	57
Şekil 6.5. Grupların peptid-YY hormon düzeyleri.....	59
Şekil 6.6. Grupların GLP-1 hormonu düzeyleri.....	61
Şekil 6.7. Grupların leptin hormon düzeyleri.....	63
Şekil 6.8. Grupların insülin hormon düzeyleri.....	65
Şekil 6.9. Grupların ghrelin seviyeleri .....	68
Şekil 6.10. Grupların kolesistokinin düzeyleri.....	72
Şekil 6.11. Grupların peptid YY düzeyleri .....	75
Şekil 6.12. Grupların GLP-1 düzeyleri .....	78
Şekil 6.13. Grupların leptin düzeyleri .....	81
Şekil 6.14. Grupların insülin düzeyleri .....	84
Şekil 6.15. Grupların hipotalamus bölgelerindeki cFos ifadenmesi ile gösterilen nöron aktivitesi.....	87
Şekil 6.16. Grupların 75 µm'lik kesitlerdeki ortalama nöron sayıları .....	88

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ALA	Alfa linolenik asit
ARC	Arkuat Nükleus
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CCK	Kolesistokinin
ÇDYA	Çoklu doymamış yağ asidi
DHA	Dokosahekzaenoik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DYA	Doymuş yağ asidi
EPA	Eikozapentaenoik asit
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
LA	Linoleik asit
MSS	Merkezi sinir sistemi
NPY	Nöropeptid Y
OZYA	Orta zincirli yağ asidi
PYY	Peptid YY
TDYA	Tekli doymamış yağ asidi
TÜBER	Türkiye Beslenme Rehberi
VAS	Visual analog skala

## 1. ÖZET

### OMEGA YAĞ ASİTLERİNİN SIÇANLARDA AÇLIK VE TOKLUK METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Obezite, dünya ve ülkemiz genelinde gittikçe yaygınlaşan kronik bir hastalıktır. Beslenme ile alınan yağların, besin alımına ve açlık-tokluk metabolizmasına etkisinin daha iyi anlaşılması obezite ile mücadelede önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada, omega yağ asitlerinin; plazma glukoz düzeyleri, açlık ve tokluk ile ilişkili bazı hormonların yanıtları ve hipotalamustaki uyarımlarının besin alımı üzerine kısa süreli etkilerini incelemek amaçlanmıştır. Çalışmada 60 adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar rastgele 6 gruba ayrılmış, gruplar başlangıç (BAŞ), serum fizyolojik alan grup (SF), linoleik asit (LA),  $\alpha$ -linolenik asit (ALA), eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) olarak belirlenmiştir. Başlangıç ve SF grupları hariç, yağ asitleri 400 mg/kg dozunda oral gavaj yoluyla verilmiş ve 15. dk, 30. dk, 60. dk ve 120. dk'ların sonunda 1 mL kan alınmıştır. İkinci saatin sonunda sıçanlar kardiyak perfüzyon yoluyla sakrifiye edilip beyin dokuları çıkarılmıştır. Plazma glukoz düzeyleri glukometre ile ölçülmüştür. Alınan kanlardan ghrelin, kolesistokinin, GLP-1, peptid YY, leptin ve insülin hormonları ELISA yöntemiyle analiz edilmiştir. Hipotalamustaki c-Fos protein aktivasyonu immünohistokimyasal boyama ile belirlenmiştir. Veriler SPSS 18.0 programı ile değerlendirilmiş, %5 anlamlılık düzeyinde yorumlanmıştır. Başlangıca göre, DHA grubunun plazma glukoz düzeylerinin 120. dk'nın sonunda anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Belirlenen zaman aralıklarında en düşük ghrelin düzeyi EPA grubunda saptanmıştır. Omega-3 yağ asitlerinin ghrelin düzeyleri LA grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Linoleik asit grubu ile karşılaştırıldığında, omega-3 yağ asitlerinin kolesistokinin, GLP-1 ve peptid YY hormon düzeylerinin 60. dk ve 120. dk'larda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ). Kolesistokinin ve GLP-1 hormonlarında en yüksek düzey ALA grubunda, peptid YY'de ise DHA grubunda belirlenmiştir. Leptin düzeyi 60. dk ve 120. dk'larda en düşük LA grubunda belirlenirken, omega-3 yağ asidi grupları arasında zamana bağlı olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Diğer gruplarla karşılaştırıldığında, DHA grubunun leptin düzeyi 30. dk ve 60. dk'larda

anlamli olarak daha yuaksektir ( $p<0.05$ ). Sadece ALA grubunun 60. dk'daki insulin duzeyinin, diğer gruplara göre anlamli olarak yuaksektir ( $p<0.001$ ), iki saatin sonunda en yuaksektir insulin duzeylerinin sirasıyla LA ve EPA gruplarında olduğu saptanmıştır. İki saatin sonunda hipotalamusta cFos ifadenmesi ile gösterilen nöron aktiviteleri karşılaştırıldığında ise, en yuaksektir aktivasyonun EPA grubunda olduğu grlmştir. Sonuç olarak, omega-3 yağ asitlerinin kısa süreli olarak yuaksektir tokluk yanıtı sağlamada etkili olduğu grlmştir. Omega yağ asitlerinin besin alımına olan etkilerinin daha iyi anlaşılması için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** açlık, besin alımı, tokluk, doymamış yağ asitleri, obezite

Bu alışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No.: 2017/15).

## 2. ABSTRACT

### INVESTIGATION ON THE EFFECTS OF OMEGA FATTY ACIDS ON HUNGER AND SATIETY METABOLISM IN RATS

Obesity is a chronic disease that is widespread throughout the world and our country. A better understanding of the effect of dietary fats on food intake and hunger-satiation metabolism has an important role in combating this disease. In this study, we aimed to research the effects of omega fatty acids on plasma glucose levels, responses of some hormones related to hunger and satiation, and short-term effects of hypothalamic stimulation. Sixty Sprague-Dawley female rats were used in the study. The rats were randomly divided into 6 groups and the groups were determined as baseline (BA), serum physiological area group (SF), linoleic acid (LA),  $\alpha$ -linolenic acid (ALA), eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA). Except for the BA and SF groups, fatty acids were administered by oral gavage at a dose of 400 mg / kg and 1 mL of blood was taken at the end of 15 min, 30 min, 60 min and 120 min. At the end of the second hour, the rats were sacrificed by cardiac perfusion and brain tissues were removed. Plasma glucose levels were measured with a gauge. Ghrelin, cholecystokinin, GLP-1, peptide YY, leptin and insulin hormones were analyzed by ELISA. Activation of c-Fos protein in the hypothalamus was determined by immunohistochemical staining. Data were evaluated with SPSS 18.0 program and interpreted at 5% significance level. Initially, the plasma glucose levels of the DHA group were found to be significantly higher at the end of 120 min ( $p < 0.001$ ). The lowest ghrelin levels were determined in the EPA group at the indicated time intervals and the ghrelin levels of omega-3 fatty acids were significantly lower than the LA group ( $p < 0.001$ ). Compared with the linoleic acid group, the hormone levels of cholecystokinin, GLP-1 and peptide YY of omega-3 fatty acids were found to be significantly higher at 60 min and 120 min ( $p < 0.05$ ). The highest level in cholecystokinin and GLP-1 hormones was determined in the ALA group and in the peptide YY in the DHA group. No significant difference was found between omega-3 fatty acid groups in terms of time ( $p > 0.05$ ), while leptin level was determined in the lowest LA group at 60 min and 120 min. When compared with the other groups, the leptin level of the DHA group was significantly higher at 30 min and 60 min ( $p$

<0.05). Only insulin level at 60th minute of ALA group was significantly higher than other groups ( $p < 0.001$ ), and the highest insulin levels were found in LA and EPA groups at the end of two hours respectively. When the neuron activities demonstrated by cFos expression in the hypothalamus at the end of two hours were compared, it was seen that the highest activation was in the EPA group. As a result, omega-3 fatty acids have been shown to be effective in short-term satiety. Comprehensive studies are needed to better understand the effects of omega fatty acids on nutrient uptake.

**Keywords:** hunger, satiety, food intake, unsaturated fatty acids, obesity

This work was supported by the Scientific Research Projects Commission of the Istanbul Medipol University (Project No .: 2017/15).

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite küresel epidemi halini almış olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %39'u hafif şişman, %13'ü obezdir (1). Modern yaşamda beslenme alışkanlıklarındaki değişimler, fiziksel aktivitenin azalması gibi faktörlerin de yoğun etkisiyle, obezite ve yol açtığı sağlık sorunlarıyla mücadele gittikçe artmaktadır. Obezite genellikle yanlış ve aşırı beslenme sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır ve gelişiminde genetik, metabolik, hormonal, hipotalamik, psikolojik, sosyal hayat gibi birçok faktörün etkisi bir arada düşünülmektedir (2). Yemek yeme ihtiyacının hızlı ve ayaküstü karşılanması, işlenmiş şeker ve tuzdan zengin, posa içeriği fakir, yağ oranı yüksek olan sağlıksız beslenme şekli obeziteye yol açan önemli faktörler arasındadır (3). Obez bireylerde yaygın görülen bir durum da iştah metabolizmasının bozulması ve açlık-tokluk yanıtlarında yaşanan değişimlerdir. Obezlerin iştah ve tokluk yanıtında bozulmalar görüldüğü ve bu durumun neden olduğu aşırı ve dengesiz beslenmenin enerji dengesini bozarak ağırlık artışına neden olabildiği bildirilmektedir (4).

Çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) olarak da bilinen omega yağ asitleri insan vücudunda sentezlenemediği için, esansiyel yağ asitleri olarak da adlandırılır. Bu yağ asitleri, metil ucun sonundan itibaren ilk çift bağın yerleştiği yere göre omega-3 ve omega-6 serilerine ayrılır. Omega-6 serisi yağ asitleri linoleik asit (LA) ve araşidonik asiti (AA) içerirken, omega-3 serisi yağ asitleri  $\alpha$ -linolenik asit (ALA), eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozahekzaenoik asidi (DHA) içerir (5). Hücre membranlarının asıl yapısal bileşenleri olan bu esansiyel yağ asitlerinin diyetle yeterli ve dengeli bir şekilde tüketilmesi gerekmektedir (6). Son yıllarda omega yağ asitlerinin sağlık üzerine etkilerine yoğunlaşan çalışmalar, bu yağ asitlerinin kardiyovasküler hastalıklar, bazı kanser türleri, diyabet, bebeklerde beyin gelişimi ve yetişkinlerde nörolojik hastalıklar ile inflamatuvar hastalıklara karşı koruyucu olabileceğini bildirmektedir (7, 8). Buna karşılık bu yağ asitlerinin obezite üzerine olan etkisi ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlı ve oluşturdukları açlık-tokluk yanıtlarına ilişkin çalışmalar ise yok denecek kadar azdır.

Doygunluk ve tokluk, besin alımının kontrolündeki iki önemli kavramdır. Doyunluk yeme sırasındaki doyma hissidir, yemekten sonra tatmin yaratan kısa



sürelî bir sinyal olarak tanımlanır. Yemeğin sonlandırılmasını ve miktarını belirleyerek doluluk hissi yaratır. Tokluk ise, yeme sonlandırıldıktan sonra bir sonraki açlık periyodu başlayana kadar geçen süredir. İki öğün arasındaki süreyi uzatan bir besin, tokluk etkisi yüksek kabul edilmektedir (4, 9, 10). “Tokluk kaskadı” olarak adlandırılan bu durum, yaklaşık 20 yıl önce Blundell ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve günümüzde geliştirilmeye devam edilmektedir (4). İştahın kontrolü, gastrointestinal (GI) sinyaller ile hormonlar, peptidler ve emilen besin öğelerinin hipotalamusta oluşturduğu yanıtlardan oluşan kompleks bir mekanizma ile sağlanır (11). Tokluk ve açlık, karmaşık bir nörolojik yolak ve GI kanalda besin alımı sonrasında salınan sinyallerin etkileşimi ile düzenlenir. Bu durum yemeğin hacmi ve makro besin öğesi içeriği ile de ilişkilidir. Bu sinyallerin, kısa ve uzun süreli doygunluk etkisine besinlerin formunun ve makro besin öğesi içeriğinin nasıl etki ettiği ise hala açık değildir (12).

Enerji alımını ve vücut ağırlığını kontrol etmek için etkili bir yöntemle duyulan ihtiyaç nedeniyle, farklı makro besin öğelerinin iştah regülasyonu üzerine etkisini inceleyen araştırmalar giderek artmaktadır (13). Aynı kalori içerikli öğün kompozisyonlarında, makro besin öğeleri, kalori değerlerinden bağımsız olarak doyma ve tokluk üzerinde farklı etkiler gösterir . Besinlerin makro besin öğesi bileşiminin doygunluk, tokluk ve onu takip eden açlık üzerinde etkili olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (9, 13, 14). Bu çalışmalardan elde edilen veriler, üç ana makro besin öğesi arasında protein> karbonhidrat> yağ şeklinde bir tokluk hiyerarşisi olduğunu göstermektedir (15-17). Ancak bu düşük görünen tokluk etkisine rağmen yağlar; pek çok besinde tat, aroma, yapı gibi lezzeti artırıcı özellikleri etkiler ve enerji yoğunluğunu artırır. Bu nedenle yağlar ve yağ asitlerinin besin alımı ve iştah metabolizmasındaki yeri oldukça önemlidir (18). Son yıllarda yapılan çalışmalar diyetin yağ asidi kompozisyonunun, zincir uzunluğunun ve doymamışlık derecesinin de vücuttaki fizyolojik tepkileri ve tokluk hislerini farklı şekilde etkileyebileceğini göstermektedir. Omega yağ asitlerinin açlık ve tokluk üzerindeki etkisini gösteren çalışmaların sayısı ise oldukça azdır (19-21).

Bu çalışmada, omega yağ asitlerinin besin alımında kısa süreli olarak; plazma glukoz düzeylerine, açlık ve tokluk ile ilişkili bazı hormonların yanıtlarına ve hipotalamustaki uyarımlara olan etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Obezite

#### 4.1.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması

Obezite DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından, “Vücutta sağlığı bozacak ölçüde anormal şekilde veya aşırı yağ birikmesi” olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda obezite, vücudun yağ kütesinin yağsız kütleye oranının artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının istenilen düzeyi aşmasıdır. Yetişkin erkeklerin vücut ağırlığının ortalama %15-20’sini, kadınların %25-30’unu yağ dokusu oluşturmaktadır. Obezite, erkeklerde bu oranın %25’i, kadınlarda ise %30’u aşması durumudur (1, 2).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) obeziteyi; besinlerle alınan enerjinin (kalori) harcanan enerjiden fazla olması ve fazla enerjinin vücutta yağ olarak depolanması (%20 veya daha fazla) sonucu ortaya çıkan, yaşam kalitesini ve süresini olumsuz yönde etkileyen bir hastalık olarak kabul etmektedir (22). Gelir düzeyinin artması, batı yaşam biçiminin benimsenmesi, modern yaşamda beslenme alışkanlıklarındaki değişimler, gelişen teknoloji ile beraber fiziksel aktivitenin azalması gibi faktörlerin yoğun etkisiyle, obezite ve yol açtığı sağlık sorunlarıyla mücadele artmaktadır (23, 24).

Obezitenin oluşumunda beslenme yönüyle temel mekanizma, pozitif enerji dengesidir. Besinlerle alınan kaloringin fazla, harcanan kaloringin az olması sonucu vücutta biriken kalori, yağ dokusuna dönüşerek depolanmaktadır. Bir bireyde obezitenin tanımlanabilmesi için vücut ağırlığının, vücut bileşiminin ve vücutta yağ dağılımının değerlendirilmesi gereklidir. Bu amaçla Beden Kütle İndeksi (BKİ), bel çevresi ölçümü, deri kıvrım kalınlığı gibi kolay uygulanabilen antropometrik yöntemler ve çeşitli laboratuvar teknikleri kullanılmaktadır. Antropometrik ölçümler beslenme durumunun saptanmasında kas ve yağ deposunun göstergesi olmaları nedeniyle önem taşımaktadır (25, 26).

Vücut ağırlığı sınıflamasında en sık ve kolaylıkla kullanılan yöntem BKİ sınıflandırmasıdır. Beden Kütle İndeksi, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanır. Ancak, bu değer vücut

yağ dağılımı hakkında bilgi vermemektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün belirlediği BKİ'ye göre zayıflık, hafif şişmanlık ve obezite kriterleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir (27).

**Tablo 4-1. Yetişkinlerde BKİ'ye göre obezite sınıflandırması**

Sınıflandırma	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	
	Temel kesişim noktaları*	Geliştirilmiş kesişim noktaları*
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18,50	<18,50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16,00	<16,00
Orta düzeyde zayıflık	16,00 – 16,99	6,00 – 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
Toplu, fazla kilolu, hafif şişman	≥25,00	≥25,00
Şişmanlık öncesi (pre- obez)	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 – 39,90	35,00 – 37,49
		37,50 – 39,99
Şişman III. Derece	≥40,00	≥40,00

Kaynak: Global Database on BMI, WHO

\* Kesişim değerleri, BKİ ile Avrupalı toplumdaki mortalite ve hastalık risk etmenlerinin ilişkisine dayanmaktadır.

Etnik özelliklere bağlı olarak BKİ ile vücut yağ yüzdesi arasındaki ilişki farklılık göstermektedir.

Obezite tanısının konulması için geliştirilen pek çok yöntem vardır. Bunların içinde vücut yapısının, özellikle vücut yağ miktarının saptanmasını sağlayan yöntemler, obezite tanısının doğru olarak konulabilmesi için oldukça önemlidir. Yağın bulunduğu bölge ve dağılımı hastalıkların morbidite ve mortalitesi ile

ilişkilendirilmektedir (28). Vücuttaki yağ dağılımı genetik olarak erkek ve kadınlarda farklılık göstermektedir. Son yıllarda özellikle abdominal yağ dokusunun basit, pratik ve önemli bir göstergesi olması nedeniyle bel çevresi sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri olmuştur. Bel çevresinin tek başına ölçülmesi ile kronik hastalıklar için risk belirlenmesi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (29, 30). Yetişkinlerde bel çevresi ölçümüne göre hastalık oluşma risk aralıkları Tablo 4.2’de gösterilmiştir (30).

**Tablo 4-2. DSÖ’ye göre yetişkinlerde bel çevresi ölçümüne göre hastalık oluşturma riski**

Cinsiyet	Risk	Yüksek risk
Erkek (cm)	$\geq 94$	$\geq 102$
Kadın (cm)	$\geq 80$	$\geq 88$

#### **4.1.2. Dünyada ve Türkiye’de Obezitenin Epidemiyolojisi**

Obezite küresel epidemi halini almış olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 600 milyonun üzerinde obez ve 1,9 milyar civarında da hafif şişman birey bulunmaktadır. Dünyada 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %39’u hafif şişman, %13’ü obezdir (1). Dünya genelinde obezite sıklığı 1980 yılından 2014 yılına kadar %50 oranında artış göstermiş, hafif şişmanlık prevalansının %30’lara ve obezite prevalansının %10’lara ulaştığı belirlenmiştir (28).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından Afrika, Amerika, Güney Asya, Doğu Akdeniz, Avrupa ve Batı Pasifik olmak üzere altı bölgede yürütülerek yapılan ve 12 yıl süren (Monitoring of Triends and Determinants in Cardiovascular Diseases MONICA, 1980) çalışmada obezite prevalansında 10 yılda %10-30 arasında bir artış saptandığı bildirilmiştir (31). Obezitenin en sık görüldüğü Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde ise Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi tarafından yürütülen ABD Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması (NHANES), 2009-2010 sonuçlarına göre ABD’de 78 milyondan fazla yetişkinin obez olduğu ve prevalansın erkeklerde %35,5, kadınlarda %35,8, genel toplamda %35,7 olduğu saptanmıştır. Yeni yapılan tahminlere göre 2030 yılında ABD’de nüfusun yarısının obez olması beklenmektedir. Avrupa’da ise yetişkinlerde fazla kilolu olma prevalansı erkeklerde %32-79, kadınlarda ise %28-78 arasında değişmektedir. Obezite prevalansı ise kadın ve erkeklerde sırasıyla %20 ve %15’tir (1, 28).

On iki yıl ara ile gerçekleştirilen 26,500 yetişkin bireyin katıldığı TURDEP I-II çalışmalarına göre, Türkiye’de obezite görülme sıklığı 2010 yılında %35,4 düzeylerine ulaşmıştır (22, 24). Sağlık Bakanlığı tarafından 2010 yılında yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)’na göre Türkiye’de hafif şişmanlık oranı % 34,6, obezite oranı % 27,4 ve morbid obezite oranı ise % 2,9 olarak bulunmuştur. Aynı kurumun 2016 yılında yayınladığı Sağlık İstatistiği Yıllığı verilerine göre ise 15 yaş ve üzeri bireylerde, hafif şişmanlık ve obezite oranları erkeklerde %38,6 ve %15,2 iken, kadınlarda bu oranlar %30,1 ve %23,9’dur. Toplamda ülke genelinin %34,3’ü hafif şişman ve %19,6’sı obezdir (32).

#### **4.1.3. Obezitenin Komplikasyonları**

Obezite vücudun çeşitli sistemleri ve psikososyal durum üzerine olumsuz etkileri olan, sağlık harcamalarını arttıran, özellikle tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp damar hastalıkları ve kanser sıklığında artışa sebep olan epidemik bir hastalıktır. Tek başına çeşitli hastalıklara neden olabileceği gibi mevcut bir hastalığın daha ağır seyretmesine ve tedavide güçlüklerle de neden olabilir. Obezite; başta endokrin sistem, kalp-damar sistemi, solunum sistemi, mide-bağırsak sistemi, sinir sistemi olmak üzere, daha başka birçok sistemi olumsuz etkilemektedir (33, 34).

Obezite sosyal yaşamda da bireyi olumsuz yönde etkileyen sosyal bir sağlık sorunudur. Esasında obezite yalnızca fizyolojik ve psikolojik değil, toplumdaki diğer bireylerin obeziteye karşı önyargılı ve olumsuz tutumları nedeniyle sosyal olarak da ele alınması gereken önemli bir sorundur (1, 35, 36).

#### **4.1.4. Obeziteye Neden Olan Etmenler**

Obezite genellikle yanlış ve aşırı beslenme sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Obezitenin nedenlerine bakıldığında genetik, metabolik, hormonal, hipotalamik, psikolojik, sosyo-ekonomik, beslenme ve fiziksel aktivite düzeyi gibi birçok etmen bir arada düşünülmektedir. Kişilerin ekonomik koşulları, eğitim düzeyleri, yaşam alanları, çalıştıkları işler, yeme alışkanlıklarını, fiziksel aktivite düzeylerini ve sonuç olarak obeziteyi etkilemektedir (2, 28).

Temel olarak en önemli nedenler fiziksel aktivitede azalma meydana gelmesi ve modern yaşamdaki beslenme alışkanlıklarının değişmesidir. Yemek yeme ihtiyacının hızlı ve ayaküstü karşılanması, işlenmiş şeker ve tuzdan zengin, posa

içeriği fakir, yağ oranı yüksek olan sağlıksız beslenme şekli obeziteye yol açan önemli faktörlerden birisidir. Fazla miktarda ve yüksek kalorili besinlere ulaşımın kolay olması da obezite oluşumunda etkili olmaktadır. Çok lezzetli ve ucuz gıdalara her yerde kolaylıkla ulaşılabilmesi ve bu gıdaların porsiyonlarının büyük tutulması obezite açısından büyük bir risk oluşturmaktadır. Ayrıca diyetlerde, gün içinde hem ana hem de ara öğünlerde süt, su ve taze meyve suyu gibi geleneksel içecekler yerine daha yüksek miktarda şeker içeren içecekler yer almaktadır (3, 37, 38). Bununla birlikte fiziksel aktiviteyi kısıtlayan ileri teknolojik araçların (cep telefonu, televizyon, bilgisayar vb.) kullanımının yaygınlaşması obezitenin artmasına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (24). Beslenme ve fiziksel aktivite dışında çevresel, biyokimyasal, genetik, hormonal, hipotalamik, sosyokültürel, sosyoekonomik, psikolojik pek çok faktör birbiri ile ilişkili olarak obezite oluşumuna neden olabilmektedir (39).

Epidemiyolojik çalışmalar diyet yağı ile olumsuz ağırlık profili arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Obezitenin hızla arttığı bölgelerde, kişilerin diyetinde enerjinin yağdan gelen oranının %45 düzeylerinde olduğu bildirilmiştir. Dahası, yağlı besinlerin tüketimi ile adipoz dokuda artış arasında pozitif bir korelasyon ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalarda obez bireylerin, zayıf bireylere kıyasla, daha fazla yağlı besinler tükettikleri ve bu durumun adipoz dokudaki artışla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Beslenmeyle alınan yağın, fazla enerji alımı ve obezite gelişiminde rol oynadığı açıktır (40-42).

#### **4.2. Yağlar**

Yağlar insanların beslenmesinde karbonhidratlar, proteinler, vitaminler ve mineraller ile birlikte bulunan temel ve esansiyel besin öğeleridir. Yapısında bulunan yağ asitlerinin uzunluğuna bağlı olarak, bir gramı yaklaşık 8-9 kkal enerji verir ve yapısal olarak en büyük özelliği normal koşullarda yapılarında diğer makro besin öğelerinden daha az sayıda oksijen atomu bulundurmalarıdır. Yağlar bir gliserol molekülü ile yağ asitlerinin yapmış olduğu esterlerdir. Saf yağın %95'ten çoğu trigliserittir. Geri kalan kısmı ise fizyolojik yönden önemli işlevleri bulunan kolesterol gibi bazı sterol yapılar, kolesterol ve sterol esterleri, bazı bileşik fosfolipidler (lesitin, sefalin), sfingomiyelin gibi yapısında fosforik asit bulunduran

yapılar, serebroglikozit gibi mono ve diglisakkarit içeren lipid yapılar, bazı önemli vitaminler ve az miktarda serbest yağ asitlerinden oluşmaktadır.

Uzun yıllar boyunca aşırı yağ tüketimi, obeziteye, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kansere neden olduğu gerekçesiyle insanların beslenmesinde istenmeyen bir bileşen olarak görülmüştür. Bununla birlikte, yakın zamanda bu düşünce yaş, cinsiyet, sigara içilmesi, düşük sosyoekonomik durum gibi bilinen risk faktörleri arasındaki farklılıkların ayarlanması ile bireysel alımları ve akabinde oluşan hastalık riskine bağlı alımı ölçen uzun vadeli prospektif kohort çalışmalarından elde edilen bulgular ile sorgulanmıştır (43, 44). Yağın diyetle rafine edilmiş karbonhidratlar ile değiştirilmesinin ve bazı lipidlerin (örneğin esansiyel yağ asitleri) ve E vitamini, fitosteroller ve polifenoller gibi bitkisel yağların bileşenlerinin olumlu sağlık etkileri olabileceğini gösteren kanıtlar artmaktadır. Yağın beslenmede temel rolü, enerji sağlamaktır. Aynı zamanda esansiyel yağ asitleri sağlar ve yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) emilimini kolaylaştırır. Yağ aynı zamanda, birçok ürüne arzu edilen doku ve kıvam veren, aynı zamanda tatların taşıyıcısı olarak işlev gören önemli bir fonksiyonel bileşendir (45).

Yağ asitleri vücutta serbest (esterleşmemiş) veya trigliserit (TG) gibi moleküllerde yağ asidi esterleri olarak bulunurlar. Yağ asitlerinin genel kimyasal yapısında bir ucunda metil grubu, sonra uzun hidrokarbon zinciri, diğer ucunda ise karboksil grubu bulunur. Yağ asitleri karbon zinciri uzunluklarına göre kısa (4-6 C), orta (8-12 C) ve uzun (>12 C) zincirli yağ asitleri olarak adlandırılır. Yapısal olarak, hidrokarbon zinciri içinde çift bağ bulunmaması doymuş bir yağ asidinin, bir ya da daha fazla çift bağ bulunması ise doymamış yağ asidinin özelliğidir. Yağ asitleri karbonları arasında çift bağ içerme durumlarına göre ise; doymuş (DYA), tekli doymamış (TDYA) ve çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) olmak üzere 3 ana gruba ayrılırlar (46).

#### **4.2.1. Doymuş Yağ Asitleri**

Doymuş yağ asitlerindeki hidrokarbon zincirinde karbonlar arasında tekli bağ bulunur ve bütün karbon atomları hidrojenle doyurulmuştur. En sık rastlanan doymuş yağ asitleri 16-18 C atomlu olanlardır. Bütirik, kaproik, kaprilik, kaprik, laurik, miristik, palmitik, stearik, araşidik asit doymuş yağ asitlerindedir. Bu grupta yer

alan yağ asitlerinden kaproik, kaprilik ve kaprik asitler genellikle bir başka sınıflamaya göre orta zincirli yağ asitleri (OZYA) olarak sınıflandırılmaktadır (47).

#### 4.2.2. Doymamış Yağ Asitleri

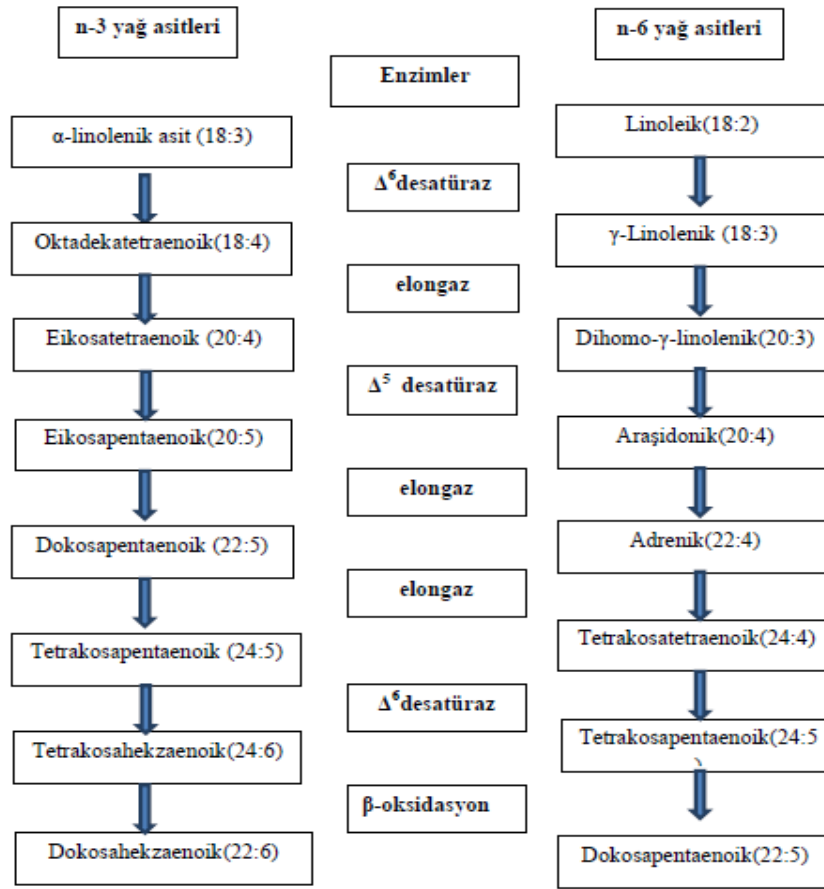
Doymamış yağ asitlerindeki hidrokarbon zincirleri arasında bir veya birden fazla çift bağ bulunmaktadır. Doymamış yağ asitleri, molekülde çift bağın sayısı ve bulunduğu yere göre dizgilenmektedir. Doymamış yağ asitleri, metil ucundaki terminal karbondan başlayarak ilk çift bağın pozisyonuna göre isimlendirilmektedir. Yağ asidi molekülünün sonundan başına doğru ilk çift bağın bulunması 'omega' veya kısaca 'n' yada "ω" ile belirtilir. Doymamış yağ asitleri sondan 3., 6. ve 9. karbonlarda çift bağ bulunup bulunmamasına göre omega-3, omega-6 ve omega-9 olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (6). Örneğin omega-3, (C18:3), 18 karbon atomu ve 3 adet çift bağ içeren, metil ucundan başlayarak ilk çift bağın 3. karbon atomu ile 4. karbon atomu arasında olan α-linolenik aside karşılık gelmektedir. Omega-6 ise 18 karbon atomu ve 2 adet çift bağ içeren, ilk çift bağı 6. ve 7. karbonlar arasında olan linoleik aside karşılık gelmektedir (5).

Çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) olarak da bilinen omega-3 ve omega-6 pozisyonundaki çift bağlar insan vücudunda sentezlenemediğinden, bu serilerin öncüleri olan linoleik asit ve α-linolenik asit esansiyel yağ asitleri olarak da adlandırılır. Hücre membranlarının asıl yapısal bileşenleri olan bu esansiyel yağ asitlerinin diyetle yeterli ve dengeli bir şekilde tüketilmesi gerekmektedir (48). Çoklu doymamış yağ asitleri, metil ucun sonundan itibaren ilk çift bağın yerleştiği yere göre omega-3 ve 6 çoklu doymamış yağ asitleri serilerine ayrılır. Omega-6 serisi yağ asitleri linoleik asit (LA) ve araşidonik asiti (AA) içerirken, omega-3 serisi yağ asitleri α-linolenik asit (ALA), eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozahekzaenoik asidi (DHA) içerir. Bu iki yağ asidi serisi her ne kadar aynı enzimlerle (elongazlar ve desatürazlar) metabolize olsa da aralarında rekabete dayalı bir etkileşim vardır (49). Diyetle linoleik ve α-linolenik asitler alınırsa bunlardan elongasyon yoluyla üçten çok çift bağlı yağ asitleri olan eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozahekzaenoik asit (DHA) sentez edilebilir (48).



**Tablo 4-3. Omega – 6 ve Omega – 3 yağ asitlerinin isimleri ve kısaltmaları**

Omega-6 Yağ Asitleri			Omega-3 Yağ Asitleri		
Adı	Kısaltması	C ve çift bağ sayısı	Adı	Kısaltması	C ve çift bağ sayısı
Linoleik Asit	LA	18:2	$\alpha$ - linolenik Asit	ALA	18:3
$\gamma$ - linolenik asit	GLA	18:3	Stearadonik Asit	SDA	18:4
Dihomo- $\gamma$ - linolenik asit	DGLA	20:3	Eikozatetraenoik Asit	ETA	20:4
Araşidonik Asit	AA	20:4	Eikozapentaenoik Asit	EPA	20:5
Adrenik Asit		22:4	Dokozapentaenoik Asit	DPA (n-3)	22:5
Tetrakozatetraenoik Asit		24:4	Tetrakozapentaenoik Asit		24:5
Tetrakozapentaenoik Asit		24:5	Tetrakozahekzaenoik Asit		24:6
Dokozapentaenoik Asit	DPA (n-6)	22:5	Dokozahekzaenoik Asit	DHA	22:6



Şekil 4.1. Omega yağ asitleri sentez yolağı

Onsekiz karbon (C) atomu taşıyan ÇDYA'lar ile daha fazla C atomu taşıyan ÇDYA'lar karşılaştırıldıklarında gerek buldukları kaynaklar açısından gerekse de sağlık etkileri açısından büyük farkların olduğu görülmesi, ÇDYA'lar içinde de adeta yeni bir sınıflamaya gidilmesine neden olmuş ve çok uzun zincirli doymamış yağ asidi alt grubunu ortaya çıkarmıştır (50). Omega-3 yağ asidi ailesine taşıdığı kaynaklar açısından bakılırsa  $\alpha$ -linolenik asit n-3 ailesinin önemli bir üyesi olmasına rağmen genellikle bitkisel kaynaklarda bulunmaktadır. Besin zincirinde, linoleik asit (18:2n-6) tohum yağları, fındık ve tahıllarda baskınken, ALA'nın dağılımı ve miktarı daha kısıtlıdır. Soya fasulyesi ve kolza tohumu yağları, sırasıyla ağırlıkça yaklaşık %7 ve %10 ALA içerir, fakat mısır, Hindistan cevizi, pamuk çekirdeğı, ayçiçeğı, zeytin ve hurma gibi diğer ana bitkisel yağların çoğunda %1'den daha azdır (45). ALA, keten tohumu, kenevir, ceviz ve koyu yeşil yapraklı sebzelerde de önemli

miktarlarda bulunur. EPA ve DHA ise hayvansal kaynaklı olup soğuk derin su balıkları, diğer deniz (bazı algler) ve balık ürünleri ile balık yağında bulunur. Balık, deniz yosunlarından daha fazla miktarlarda EPA, DHA ve dokozapentaenoik asit (22: 5n-3; n-3 DPA) biriktirir. Böylece, yağlı balık ve balık yağı tüketimi, uzun zincirli omega-3 ÇDYA'ya önemli bir katkı sağlayabilir (51).

**Tablo 4-4. Linoleik ve  $\alpha$  – Linolenik asidin besin kaynakları**

Besin	Porsiyon	Linoleik Asit (g)
Aspir yağı	1 yemek kaşığı	10,1
Ayçekirdeği, kavrulmuş	28,4 g	9,7
Çam fıstığı	28,4 g	9,4
Ayçiçek yağı	1 yemek kaşığı	8,9
Mısırözü yağı	1 yemek kaşığı	7,3
Soya yağı	1 yemek kaşığı	6,9
Susam yağı	1 yemek kaşığı	5,6
Besin	Porsiyon	$\alpha$ – Linolenik Asit (g)
Keten tohumu yağı	1 yemek kaşığı	7,3
Chia tohumu	28,4 g	5,1
İngiliz cevizi	28,4 g	2,6
Keten tohumu	1 yemek kaşığı	1,6
Soya yağı	1 yemek kaşığı	0,9
Siyah ceviz	28,4 g	0,6

**Tablo 4-5. EPA ve DHA'nın besin kaynakları**

Besin	Porsiyon (g)	EPA (g)	DHA (g)	1 g EPA+DHA sağlayan miktar (g)
Ringa balığı, Pasifik	85,1	1,1	0,8	42,5
Somon, chinook	85,1	0,9	0,6	56,7
Sardalya, Pasifik	85,1	0,5	0,7	70,9
Somon, Atlantik	85,1	0,3	0,9	70,9
Alabalık	85,1	0,4	0,4	99,2

### 4.2.3. Beslenmede Yağ Tüketim Önerileri

Toplam yağ alımı için kabul edilebilir makrobesin dağılım aralığının, Uzmanlar Komitesi tarafından günlük enerjinin %20 ila %35'i arasında değişebileceği bildirilmiştir. Esansiyel yağ asitleri ve enerjinin yeterli miktarda alınmasını sağlamak, ayrıca yağda çözünebilir vitaminlerin emilimini kolaylaştırmak için toplam yağ alımı, enerjinin %15'inden daha az olmamalıdır. Orta derecede fiziksel aktiviteli çoğu birey için maksimum %30 önerilirken, bu değer yüksek fiziksel aktiviteli kişiler için %35'e kadar çıkabilir (7, 46).

Tekli doymamış yağ asitleri (TDYA)'nin, DYA (C12:0 – C16:0) ile değiştirilmesinin LDL kolesterol konsantrasyonunu ve toplam/HDL kolesterol oranını düşürdüğüne, HDL kolesterol düzeylerini yükselttiğine ve insülin hassasiyetini arttırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Buna karşılık TDYA tüketimi ile kardiyovasküler veya kanser gibi kronik hastalıklar, vücut ağırlığı ve adipozite oranı ile diyabet gelişme riski arasında bir ilişki kurulmasına dair ise yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir. Diyetle TDYA alımı toplam yağ alımına ve diyet yağ asidi örüntüsüne bağlı olarak geniş bir aralık gösterebilir (7, 52).

Çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA)'nin, bunlar arasında temel olarak LA ve ALA'nın, insanlar tarafından sentezlenemedikleri için vazgeçilmez olduğu bilinmektedir. Ayrıca DYA'nin diyetle ÇDYA ile yer değiştirmesinin kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom ve kanser riskini azaltması ve esansiyel yağ asidi ihtiyacının karşılanabilmesi amacıyla LA ile ALA için önerilen alım düzeyleri belirlenmesi gerekmektedir. Yetersizlik semptomlarını önlenmesi amacıyla minimum alım seviyeleri, günlük enerjinin %2,5'i LA ve %0,5'inin ALA olması gerekliliği bildirilmiştir. Sağlığı koruyucu etkiler gösterebilmesi için ise ideal ÇDYA alım düzeyi günlük enerjinin %6-11'i olarak belirtilmiştir (7). Omega-3 ve n-6 ÇDYA, yağ dokusunda yağ asidi sentezi inhibe eder. ÇDYA ayrıca leptin geninin transkripsiyonunu baskılar. Leptin iştahı, vücut ağırlığını ve yağlanmayı düzenleyen bir hormondur. Artmış plazma leptin düzeyleri artan yağlanma ile korelasyon gösterirken, ağırlık kaybı plazma leptin düzeylerinde azalmaya neden olur. Ayrıca AA ve EPA'dan elde edilen eikosanoidler ve DHA'dan türetilen dokosanoidler inflamasyonun modüle edilmesini, platelet agregasyonunu, immün yanıtı, hücre büyümesini ve proliferasyonu ile düz kas hücrelerinin kasılmasını ve gevşemesini

içeren çeşitli biyolojik işlemlerde yer alır. Tüm bu etkiler doğrultusunda sağlıklı yetişkinler için önerilen günlük alım düzeyi enerjinin LA için %2'si, ALA için %0,7'si ve EPA+DHA için yaklaşık 0,250- 2 g olarak bildirilmiştir (8, 51, 52).

Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER)'nde yaş ve cinsiyete göre önerilen diyet yağı referans alım aralığı kadın ve erkek tüm yaş gruplarında günlük enerjinin %20-35'i olarak belirlenmiştir. Aynı şekilde doymuş yağ asitleri alımının mümkün olduğunca az ve EPA + DHA alımının ise 250 mg/gün olması gerektiğine yer verilmiştir (53).

#### **4.2.4. Dünya'da ve Türkiye'de Yağ Tüketimi**

Yağ asitleri, yağların temel bileşenidir ve besinlerde trigliserit formunda bulunur. Yağ asitleri genellikle doyma durumları (ör. tekli doymamış, doymuş vb) ile kategorilere ayrılrsa da, bu sınıflamaların sağlık üzerindeki rolünün anlaşılması önemlidir. Ayrıca yağ asitleri, diğer besin öğeleri ve bileşenleri de içeren besinlerin bir parçası olarak tüketilir (46). Güncel çalışmalarda bitkisel ve hayvansal yağ tüketiminin, dünya genelinde hızlı bir şekilde arttığı belirtilmektedir (49, 54, 55). Beslenme durumunun belirlendiği çalışmalarda, makro besin öğeleri arasında yağ tüketiminin hemen her zaman önerilerin üstünde olduğu bildirilmektedir (52). Geçmiş birkaç yıl boyunca, spesifik bazı yağ tiplerinin yararlı veya zararlı etkilerini ortaya koyan pek çok diyet-hastalık ilişkisi tanımlanmış, bu nedenle yağlar başlıca politika ve programların hedefi olmuştur. Bireysel düzeyde beslenme alışkanlıklarına dayanan bazı çalışmalarda, beslenmedeki katı ve sıvı yağ alımları değerlendirilmiş; 13 ve az sayıda ülke ise, tüketimine dair ulusal düzeyde temsili veriler yayınlamıştır (56, 57). Bu konuda Micha ve arkadaşlarının NutriCoDE çalışma grubu olarak 1990 ve 2010 yıllarında küresel, bölgesel ve ulusal tüketim düzeylerini araştırdıkları sistematik bir analizde, diyet yağlarının dünya genelinde alım miktarlarına dair önemli bilgiler sağlamıştır. İki yüz yirmi altı ülkeye özgü beslenme verileri içeren ve dünya nüfusunun %82'sini temsil eden bu çalışmaya göre, 2010 yılında yetişkinlerin günlük ortalama doymuş yağ alımı enerjinin %9,4'ünü oluşturmuştur. Samoa, Romanya, Malezya gibi ülkelerde en yüksek, Bangladeş, Nepal, Pakistan'da ise en düşük doymuş yağ alımı saptanmıştır. Dünya genelinde ortalama günlük trans yağ ve omega-6 alımının ise sırasıyla enerjinin %1,4 ve %5,9'unu oluşturduğu ve en yüksek alım düzeyinin ise Mısır ve Bulgaristan'da olduğu belirlenmiştir. Deniz ürünleri

kaynaklı omega-3 yağ asitleri alımının ortalama 163 mg/gün ve bitkisel kaynaklı omega-3 yağ asitleri alımının ise ortalama 1371 mg/gün olduğu bulunmuştur. Deniz ürünleri kaynaklı omega-3 yağ asitleri alımı Barbados, Seyşeller ve İzlanda'da; bitkisel kaynaklı omega-3 yağ asitleri alımı ise Jameika, Çin, İngiltere, Kanada gibi ülkelerde en yüksek düzeylerde saptanmıştır. Bu ülkelerin özellikle kanola yağı üretimi ve chia gibi tahıl ve çeşitli yağlı tohumların tüketiminin yüksek yerler olduğu belirtilmiştir. Yaş ve cinsiyete göre yağ tüketim miktarları tüm ülke ve gruplarda benzer bulunmuştur. Yıllara göre alım miktarları karşılaştırıldığında ise 1990'dan 2010'a doymuş yağ tüketimi anlamlı bir değişiklik göstermezken, omega-6 yağ asitleri alımı dünya genelinde günlük ortalama enerjinin %0,5'i kadar artmıştır. En yüksek artış ise Doğu Avrupa, Orta ve Doğu Asya bölgelerindedir. Deniz ürünleri omega-3 yağ asidi alımı ise 20 yıllık dönemde ortalama 24 mg/gün artmış, en yüksek artış Güneydoğu Asya, Avustralasya, Doğu ve Batı Avrupa bölgelerinde belirlenmiştir. Ülke bazında değerlendirildiğinde ise deniz ürünü kaynaklı omega-3 alımının en fazla Güney Kore, Endonezya ve Hırvatistan'da arttığı görülmüştür. Bitkisel kaynaklı omega-3 yağ asitleri alımı ise bu 20 yıllık dönemde ortalama 393 mg/gün artış göstermiştir. Okyanusya hariç tüm bölgelerde, en fazla ise Doğu Asya ve Doğu Avrupa'da artış olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, bölgeler ve ülkelerdeki yağ tüketiminde hem benzerlik hem de önemli çeşitlilik gösterdiğini ortaya koymaktadır (58). İngiltere'de yapılan sistematik bir karşılaştırmada ise 1960'larda ve 1970'lerde, İngiliz diyetindeki yağ oranının arttığı ve 1969'da enerjinin %42'sine (120 g) ulaştığı görülmüştür. Bununla birlikte, 1980'lerin sonundan beri toplam yağ tüketiminde önemli bir düşüş eğilimi olmuş ve enerji yüzdesi olarak yağ alımı, %35 olan hedef alıma yaklaşmıştır. Diyetin yağ asidi profili de 1970'lerden beri önemli ölçüde değişmiştir. İngiltere nüfusunun 2000'li yıllarda daha az doymuş yağ asidi tükettiği ve doymamış ürünlerden daha fazla enerji aldığı belirtilmiştir. Bu durumun oluşumunda tam yağlı süt, tereyağı, margarin ve yağlı etler yerine yarım yağlı süt, bitkisel yağlar, yağı azaltılmış margarinler, yağsız ve az yağlı et tüketimindeki artış etkili olmuştur (59). Ülkemizde yapılmış en kapsamlı ve güvenilir beslenme araştırmalarından biri olan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 (TBSA-2010) sonuç raporunda ise günlük ortalama yağ alımının 74,8 g (enerjinin %34,6'sı) olduğu; doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asidi alımının ise sırasıyla

24,5, 26,0, 19,2 g olduğu bildirilmiştir. Omega yağ asitleri alım miktarları ise günlük ortalama 1,3 g omega-3 ve 17,7 g omega-6 olarak saptanmıştır. Kişi başı katı yağ tüketimi ise erkeklerde ortalama 10,8 g/gün, kadınlarda 7,9 g/gün; sıvı yağ tüketimi ise sırasıyla 22,1 g/gün ve 20,4 g/gün olup, her iki cinsiyette tüketim ise toplam 61,2 g/gün olduğu belirlenmiştir (60).

#### 4.2.5. Yağlar ve Obezite

Obezitenin pek çok olumsuz sağlık etkisi vardır, ancak muhtemelen en önemlisi, körlük, böbrek yetmezliği, nöropati ve kardiyovasküler hastalık ile sonuçlanan uzun süreli sağlık problemleri ile ilişkili olan tip 2 diabetes mellitus geliştirme riskidir. Aşırı kilo ve obezite ayrıca kardiyovasküler hastalık ve bazı kanser tiplerinin riskini de artırmaktadır. Ağırlık kaybı, bu riskleri azaltmaktadır. Yağ alımını azaltan diyet önerilerinin derlendiği bir meta analizde, bu durumun vücut ağırlığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu görülmüştür (44, 59). Yağ dokusu, vücuttaki yağ depolarının ana bölgesini oluşturur ve depolanan yağ miktarı özellikle östrojen, testosteron ve insülin gibi çeşitli hormonlardan güçlü bir şekilde etkilenir. Ayrıca leptin ve adiponektin hormonlarını üreten bir dokudur ve vücuda alınan enerjiyi düzenleme mekanizmalarında yer alır. Yağ dokusunun yağ asidi bileşimi, özellikle de doymamış yağ asitleri, trans yağ asitleri ve dallı zincirli yağ asitleri gibi vücutta sentezlenmeyen yağ asitlerinin oranı, yağ alımını yansıtır (5). Obezitenin gittikçe yaygınlaştığı günümüz koşullarında yağ ve karbonhidrat alımını değerlendiren boylamsal kohort çalışmalarının sayısı oldukça azdır. Düşük yağlı bir diyetin uzun süreli randomize kontrollü bir çalışması olan Kadın Sağlığı Girişimi Çalışması'nda, düşük yağlı diyet uygulanan kadınların (n = 19,541), kontrol grubuna (n = 29,294) göre ilk yıl ortalama 2,2 kg ağırlık kaybettiğini göstermiştir, ancak 7,5 yıl sonra müdahale ve kontrol grupları arasındaki farkın 0,4 kg olduğu saptanmıştır (61). Yirmi sekiz klinik çalışmanın derlendiği bir meta-analizde ise, diyetle yağın azaltılmasının etkileri araştırılmış ve yağ tüketiminde %10 azalmanın, günde 16 g kilo kaybı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (62). Daha düşük bir enerji yoğunluğuna sahip olacak şekilde, işlenmiş gıdaların yeniden şekillendirilmesi büyük ilgi gören bir konudur. Bununla birlikte, yiyeceklerdeki yağ seviyesini azaltmanın enerji içeriği üzerindeki etkisi, yerine neyin konulduğuna da bağlıdır. Yağ, hava veya su ile yer değiştirilirse, enerji miktarındaki düşüş karbonhidrat veya protein ile değiştirilenden

daha fazladır. Görünür yağın etlerden ayrılması ya da yağı azaltılmış ürünlerin tercih edilmesi vücut ağırlığının kontrolü ve obezite ile mücadelede etkili seçenekler arasında kabul edilmektedir (8, 46, 52, 59).

### **4.3. Besin Alımının Düzenlenmesi**

#### **4.3.1. İştah ve Besin Alımı**

İştah, yemeğin duyuşsal ve niteliksel yönleri olarak tanımlanır ve hem fizyolojik hem de çevresel etkilere karşı duyarlılığı içerir (4). Yiyecek bulmak için güçlü bir biyolojik tahrik (açlık) ile sonuçlanan fizyolojik ve davranışsal süreçler arasındaki etkileşimin sonucudur ve yemek yutulduğunda, besin alımını başlatarak yemenin sonlandırmasına yol açar. Bu durum, doyma/doygunluk ve tokluk ile bir sonraki öğünün başlangıcının gecikmesini sağlar (12, 63). Açlık ise, yemek için fizyolojik ihtiyaç olarak tanımlanır ve kan şekeri düzeylerindeki düşüşe ve dolaşan hormonlardaki değişikliklere bağılı olarak etkilenir. Açlık ve iştah her zaman aynı anlamları taşıyan kavramlar değildir. Örneğin, hastalık döneminde bir birey açlık çekebilir ancak iştahsız olabilir. Tersine, besleyici bir öğünü tükettikten sonra bir tatlı yeme isteğı, iştahtan etkilenmekle birlikte açlıktan etkilenmemektedir. Bu durum, obezitenin gelişiminde de önemli bir rol oynamaktadır (64).

Doygunluk ve tokluk, besin alımının kontrolündeki iki önemli kavramdır (65). Doygunluk yeme sırasındaki doyma hissidir, yemekten sonra tatmin yaratan kısa süreli bir sinyal olarak tanımlanır. Yemeğin sonlandırılmasını ve miktarını belirleyerek doluluk hissi yaratır. Tokluk ise, yeme sonlandırıldıktan sonra bir sonraki açlık periyodu başlayana kadar geçen süredir (9, 10). Yeme sıklığını ve bireyin belli bir süre boyunca bir şey yememesini kontrol eder. İki öğün arasındaki süreyi uzatan bir besin, tokluk etkisi yüksek kabul edilmektedir (14, 66). Aşırı kilolu veya obez olan bireyler, yemek yedikten sonra doluluk ve doygunluk hislerini yaşamak için genellikle daha fazla miktarda yiyecek tüketir ve bu daha fazla enerjinin vücutta depolanmasıyla sonuçlanır. Obezite ile mücadelede en yaygın yöntem olarak enerji kısıtlaması kullanılır, ancak belki de daha etkili bir uzun vadeli çözüm besin alımı, açlık ve tokluğu düzenleyen hormonların salınmasını tetikleyebilen makro moleküller ile besinleri veya içecekleri güçlendirme, diyetlerin makro besin ögesi kompozisyonunun değiştirilmesi yoluyla bulunabilir (64, 67).





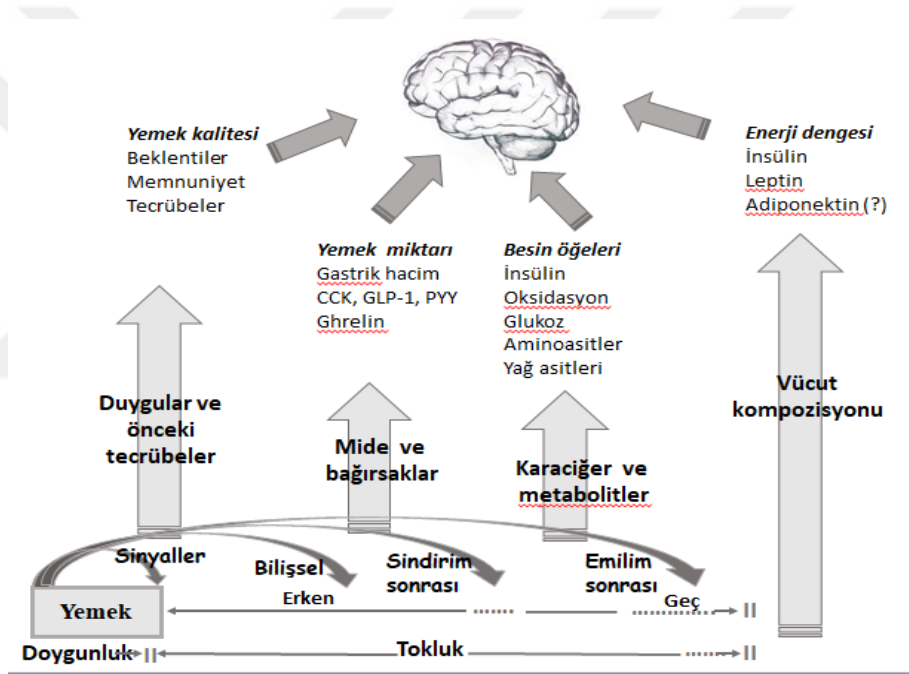
**Şekil 4.2. Tokluk etkisi yüksek besin tüketimine bağlı enerji alımının değişmesi**

Blundell ve Halford, iştah kontrolünün 3 temel basamaktan oluştuğunu bildirmiştir (68):

1. Fizyolojik (açlık duygusu, hedonik duygular vb.) ve davranışsal (öğünler, atıştırmalar, enerji ve makro besin ögesi alımı) olaylar
2. Periferik ve metabolik olaylar
3. Nörotransmitterler ve beyindeki metabolik etkileşimler

Tokluk Kaskadı olarak adlandırılan bu durum, yaklaşık 20 yıl önce Blundell ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve günümüzde geliştirilmeye devam

edilmektedir (4). Tokluk Kaskadı, yeme eyleminin sonlanmasını sağlayan doyumluk ile bir sonraki yemenin başlamamasına neden olan tokluk kavramlarını birbirinden ayırır. Bu kaskatta da belirtildiği üzere; makro besin öğeleri kompozisyonu, fizyolojik sensör kalitesi, enerji yoğunluğu ve besinin fiziksel yapısı gibi birçok faktör doyumluk ve tokluğu etkilemektedir (4, 69). Buna göre, bilişsel ve duyuşsal faktörlerin besin seçimine, yemek başlangıcına ve doyumluğun erken aşamalarına katkıda bulunduğunu ileri sürülürken; sindirim sonrası geribildirim ise doyumluğa, emilim sonrası geribildirimlerin ise tokluktan sonraki aşamalara katkıda bulunmaktadır (70).



Şekil 4.3. Tokluk kaskadı

Doyumluk yoluyla enerji alımının azaltılması yaklaşımları genellikle porsiyon boyutlarının küçültülmesi, hacmin veya enerjinin azaltılmasını kapsar. Yemek sonrası doyumluk hissi, zamanla gelişen bir dizi fizyolojik ve bilişsel faktör ile oluşur (71). Ancak, iştahı etkileyebilecek dış faktörleri de dikkate almak önemlidir. Bu faktörlere lezzet, çeşitlilik, porsiyon büyüklüğü, medyanın etkisi ve sosyal durumlar örnek verilebilir (72).

Son zamanlarda, tüketilen besinlerin doygunluk / tokluk değerini artırarak, besin alımında azalma sağlanabilecek bir teori geliştirilmiştir. Bu, bireylerin daha az yemek yemesine ve yine de tamamen tok hissetmelerine olanak sağlayabilir. Bununla birlikte önce, besin alımının belirlenmesinde birincil eksen olan besin-bağırsak-beyin ekseninin nasıl işlediğinin anlaşılması gereklidir. Bu, makro besin öğelerinin (yağlar, karbonhidratlar ve proteinler) ve buldukları formun (katı, sıvı, yarı-katı) etkisinin anlaşılmasıyla mümkün olur. Besinlerin tokluk değerinin pratikte, besin reformülasyonu kullanılarak artırılması teorisi sadece obezitenin tedavisinde değil önlenmesinde de bir yöntem olarak kullanılabilir (12).

#### **4.3.2. Besin Alımını Düzenleyen Mekanizmalar**

Obezitenin hızla artan insidansına rağmen, bireylerin enerji dengesi bir düzenleme mekanizmasına sahiptir. Çoğu insan için, yedikleri yemeğin miktarı ve bileşimi öğünden öğüne ve günden güne önemli ölçüde değişir, ancak zamanla enerji alımı enerji harcaması ile eşleştirilir ve vücut ağırlığı bir şekilde korunmaya çalışılır. İştahın kontrolü gastrointestinal sinyaller ile hormonlar, peptidler ve emilen besin öğelerinin hipotalamusta oluşturduğu yanıtlardan oluşan kompleks bir mekanizmadır. Bu mekanizmayı, afferent (periferden beyine taşıyan, getirici) ve efferent (beyinden perifere taşıyan, götürücü) sinyalleri içeren karmaşık bir düzenleyici sistem oluşturur. Afferent sinyaller, periferik olarak adipoz dokudan ve esas olarak bağırsaktan kaynaklanan tokluk sinyallerini içerir. Besin alımını düzenleyen efferent sinyaller ise, beyin merkezlerini etkileyen hipotalamik nöral etkileşimlerden oluşmaktadır (11, 73).

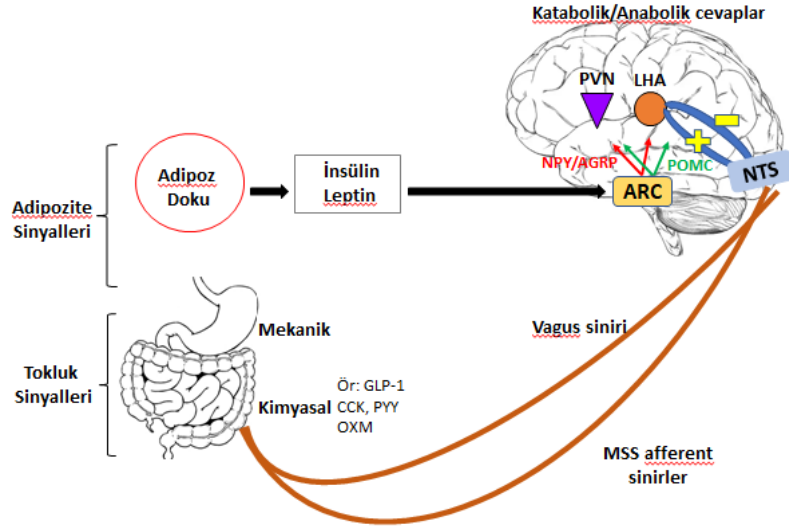
Merkezi sinir sistemi (MSS), vücudun enerji gereksinimini belirlemek ve ilgili davranışsal eylemleri başlatmak için çok sayıda sinyali bütünleştirir ve yorumlar. Dolaşımdaki hormonlar ise, duyuusal deneyimin yarattığı diğer faktörlerle birlikte yemek yeme (görme, koku, tat ve ağız hissi), besin tüketimi ve besin maddelerinin kullanımını başlatır. İştah ve enerji alımının düzenlenmesi, akut ve kronik enerji ihtiyacını düzenlemek için peptid hormonlar tarafından başlatılır. Bu peptidler, kısmen geçirgen kan-beyin bariyeri yoluyla beyindeki düzenleyici iştah merkezlerine sinyal vermek üzere mide, bağırsak, pankreas ve adipoz doku gibi periferal yapılardan dolaşıma salınır. Postrema ve nükleus bölgeleri, dolaşımdaki

hormonların (örn., GLP-1) hedefidir ve gastrointestinal yoldaki vagal sinirden beyin sapına doğru sinyaller ile nöral etkileşim yaratır. Bununla birlikte, hipotalamus içindeki arkuat nukleus (ARC), enerji durumu ve bağırsakta bulunan besin öğeleri ile ilgili mesajların anahtar konumudur (74).

#### **4.3.2.1. Besin Öğelerinin Bağırsak Tarafından Algılanması**

Ham ve işlenmiş besinlerin varyasyonu ve bir yemek oluşturabilecek sunum şekli potansiyel olarak sınırsızdır; ancak bağırsak, yutulan besinlerin içeriğini sindirebilir ve ayrıştırabilir. Dört ana bölgeden oluşan bağırsak, bir öğünün besin içeriğinin, bağırsak yolunun kıvrımlı yapısında yer alan bir enteroendokrin hücreler ağıyla ayırt edildiği birincil organdır. Yiyecekler yutulduğunda besinleri sindirmek ve emmek GI sisteminin birincil işlevidir. İkincisi ise yemeğin sona ermesi sürecinin başlayabilmesi için öğünün içeriği ve boyutu hakkında beyne mesaj iletmektir (75). Böylece yiyecekler, Berthoud tarafından anlatıldığı üzere iki ana yoldan, gastrik distansiyon ve enteroendokrin hücrelerden hormon salımı ile doymaya neden olur (76).

Bir yemeğin yutulmasını takiben besin, yutulan yiyeceğin neden olduğu rahatsızlığı hisseden, gerilime duyarlı mekanoreseptöre sahip merkezi duyu sinirleri ile kontrol edilen mideye ulaşır. Böylece beyne enerji dengesinin ana düzenleyicisine, tüketilen gıdaların hacmi hakkında ilk bilgi aktarımı sağlanır. Besin algılanması büyük ölçüde bağırsak yolunun bir işlevi olmasına rağmen, midenin bazı besinleri algılayabildiğini ve besin içeriği hakkında bilgi aktarılmasına katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar vardır. Mideden duodenuma girerken ve bağırsağın uzunluğu boyunca ilerlerken, bağırsak hormonlarını salgılayan özel enteroendokrin hücreler tarafından proteinler (di- veya polipeptidler), amino asitler, karbonhidratlar ve yağ asitleri algılanır. Bu hücrelerden salgılanan hormonlar, bağırsağın uzunluğunu kontrol eden, periferde veya beyinde doğrudan etki için dolaşıma giren merkezi duyu sinir kompleksinin sinir uçlarını aktive eder (77-79).



**Şekil 4.4. Bağırsak ve adipoz dokudan beyine doyumluk sinyallerinin iletimi**

Bağırsakta 20'den fazla farklı enteroendokrin hücre vardır. Bağırsak hormonlarının salgılanması, spesifik besin öğelerini algılayan sinyal bileşenlerinin regülasyonu ile gerçekleşir. Enteroendokrin hücreler, lümendeki besinleri (karbonhidratlar, trigliseritler veya protein) algılar ve salınan hormonlar geniş bir fizyolojik tepki dizisini başlatır. Yağ asitleri G-protein ilişkili reseptörler (GPCR) yoluyla hormonal salınımı uyarır. Uzun ve orta zincirli yağ asitleri FFA1 reseptörü, GPR84 ve GPR120 yoluyla, kısa zincirli yağ asitleri ise FFA2 ve FFA3 reseptörleri aracılığıyla tanınır (80).

#### 4.3.2.2. Periferik Sinyaller

Periferik sinyaller adipoz doku, pankreas ve gastrointestinal sistemden kaynaklanan ve enerji dengesini düzenlemek için vücudun beslenme durumu hakkında bilgi sağlayan sinyallerdir. Bilinen periferik sinyallerin tümü, gastrik bir hormon olan ghrelin haricinde anorektik etkilere sahiptir (81). Bağırsaktan salgılanan hormonal sinyaller kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptid (GLP-1), polipeptit YY (PYY), pankreatik polipeptid (PP), gastrin salımlı peptid, nöromedin B, enterostatin, somatostatin, apolipoprotein, amilin, glukagon, adiponektin ve ghrelin dir (67). Ancak bağırsaktaki enteroendokrin hücrelerden besin alımı sonucu salgılanan 30'dan fazla hormon olduğu bildirilmiştir. Enteroendokrin hücreler

bağırsak boyunca dağılır, sindirimi kolaylaştırıcı süreçte yer alan bir dizi biyoamin ve peptid hormonlarını sentezler, böylece bağırsak boyunca besinlerin geçişi, iştahın düzenlenmesi ve periferik dokulara besin öğelerinin alımını kolaylaştırır (12, 82).

- Kolesistokinin

Kolesistokinin (CCK) baskın olarak GI yolun duodenal ve jejunal mukozasının I hücrelerinde bulunur ve besinlere, özellikle diyet yağına yanıt olarak salınır. Bu hormon kemirgenlerde ekzojen periferik uygulamayı takiben gıda alımını inhibe ettiği belirlenen ilk bağırsak hormonudur ve insanlarda da besin alımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bir yemekten sonra, CCK'nın lokal olarak salgılandığı ve beş saate kadar kanda seviyelerini koruduğu belirlenmiştir (83). Kolesistokinin reseptörleri vagal sinirler ile hipotalamusa doyumluk mesajını bildirir. Ayrıca hipotalamusa mide ve bağırsak distansiyonunun mekanik sinyallerini arttırmak için de görev yapabilir (84). Safra kesesinin kasılması, pankreatik enzim sekresyonunu inhibe ederek bağırsaktan besin emilimine yardımcı olur. CCK proksimal bağırsaktan (duodenum) hızla salınır ve kısa bir biyoaktivite süresi vardır, bu sayede tek bir öğünü bitirecek şekilde kısıtlı yeme kontrolü sağlar (85). Besin öğelerinin emiliminin ardından plazma CCK seviyeleri de açlık ile negatif ve doyumluk ile pozitif korelasyon gösterir. Ancak CCK'nın gıda alımı ve vücut ağırlığı üzerindeki uzun vadeli etkileri belirsizdir. Bu hormonun uzun vadeli etkilerinin kısmen, CCK'nın doyumluğunu artıran, leptin gibi adipozite sinyalleri ile etkileşimden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (86).

- Ghrelin

Ghrelin, 28 aminoasitten oluşur ve bilinen tek iştah uyarıcı hormondur. Temel olarak midede P/D1 hücrelerinde, aynı zamanda duodenum, ileum, çekum ve kolon tarafından düşük seviyelerde üretilir (87). Düzeyleri yemekten önce ve açlık döneminde artarken, yemekten sonra azalır. Ghrelin, midede ve hipotalamusta bulunan büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS-R) olarak adlandırılan bir reseptörün ligandıdır (88). Kemirgenlerde ghrelin'in merkezi ve periferik uygulamasının, besin alımını ve vücut ağırlığını arttırdığı bildirilmiştir. Sağlıklı insanlarda ghrelin infüzyonunun, besin alımında ve açlık puanlarında artış sağladığı gösterilmiştir. Ghrelinin besin alımını stimüle etme mekanizmasının, hipotalamusta enerji

homeostaz yollarının modülasyonu yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu hormon kan-beyin bariyerini geçtikten sonra, nöropeptid-Y (NPY) üretimini teşvik eden NPY / agouti'ye bağlı protein (AgRP) nöronlarında ghrelin reseptörüne bağlanarak iştahı uyarabilir. Bu nedenle ghrelinin, periferik bir oreksijenik ve adiposite sinyali olarak hareket ettiği varsayılmaktadır (89, 90). Diyetle alınan yağın ghrelin'in salınımını baskıladığı ve bu nedenle açlık yanlısı etkilerini önlediği ise bildirilmemiştir (41). İnsanlarda ve kemirgenlerde ghrelin seviyelerinde diüurnal varyasyonlar görülür. Bazal seviyeler sabah saatlerinde en yüksek ve geceleri erkeklerde en düşük iken, kemirgenlerde aydınlık ve karanlık dönemlerin sonunda zirve yapmakta olup, bu seviyeler en yüksek besin alımı zamanına denk gelmektedir (91, 92). Dolaşımdaki ghrelin seviyeleri uzun vadeli enerji depolarını yansıtabileceği, bu durumun insanlarda adipozite ile ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (92). Ghrelin'in sıçanlarda periferik uygulamasının adipogenezini arttırdığı ve lipid oksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (93).

- Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)

Glukagon benzeri peptid-1, proglukagon geninin çeşitli bölünme ürünlerinden biridir ve baskın olarak ileum ve proksimal kolonun mukozası boyunca yer alan bağırsak L-hücrelerinde üretilir. Diğer bağırsak hormonları PYY ve oksintomodulin (OXM) ile aynı bölgede bulunur. GLP-1, postprandiyal glukoz bağımlı insülin salınımını fizyolojik olarak arttıran ve glukagon salgısını inhibe eden kuvvetli bir inkretindir. Ayrıca gastrik boşalmayı geciktirerek sindirimi modüle eder, bağırsak hareketliliğini azaltarak tokluk hissini artırır (94, 95). Diyetle alınan yağlar ve karbonhidratlar güçlü bir GLP-1 yanıtı üretirler. GLP-1, PYY ile birlikte besinlerin sindirim sürecinde geçişini yavaşlatan bir geri besleme yolu olan ileal frenleme mekanizmasında bir aracı olarak rol oynayabilir (96). GLP-1 için reseptörler beyinde, pankreas adacıklarında ve GI yolun birçok hücresinde bulunur. Baggio ve arkadaşları, GLP-1'in besin alımını ve iştahını merkezi ve periferik mekanizmaların bir kombinasyonu ile azalttığını ve bu eylemde beyin sapının önemli bir rol oynadığını ileri sürmektedir (95). Dolaşıma girdiğinde, dipeptidil peptidaz-4'ün (DPP-4) hızlı bozunmasına bağlı olarak yaklaşık 1-2 dakikalık bir yarı ömre sahiptir. GLP-1, kan beyin bariyerini geçtikten sonra, iştah bastırma etkisini arttırmak için pro-opiomelanocortin (POMC)/ alfa-melanosit uyarıcı hormon ( $\alpha$ -MSH) nöronlara

ve hipotalamik arkuat çekirdekler üzerindeki reseptörlere bağlanır (97, 98). Bu hormon ayrıca enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynar. GLP-1'in merkezi veya periferik uygulaması, kemirgenlerde besin alımını akut olarak inhibe eder. Periferik uygulamanın ayrıca insanlarda besin alımını da inhibe ettiği bildirilmiştir. GLP-1'in anorektik etkisinin, hipotalamik ve beyin sapı merkezleri aracılığıyla ve ayrıca gecikmiş mide boşalması yoluyla gerçekleşmesi olasıdır (99). Obez bireylerde GLP-1 sekresyonunun azaldığını ve kilo kaybının bu seviyeleri normalleştirdiğini gösteren çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada zayıf ve obez insanlarda intraventriküler doz-bağımlı GLP-1 infüzyonunun gıda alımını azalttığı gösterilmiştir (100).

- Peptid – YY

Peptid YY (PYY), Pankreatik Polipeptid (PP) peptid ailesinin bir parçası olan ve besin alımını inhibe eden bir bağırsak hormonudur. Pankreatik Polipeptid ailesi, NPY ile bağırsak hormonları PP ve PYY içerir (101). Bu hormon, ağırlıklı olarak pankreasta bulunur ve GI yolundaki besin öğelerinin, özellikle de uzun zincirli yağ asitlerinin, varlığına yanıt olarak distal intestinal endokrin hücrelerinden (L hücreleri) salınan 34 amino asitli bir peptiddir. Hem tokluk hem de açlık halinde de dolaşımda en fazla bulunan pankreatik polipeptittir (102, 103). PYY düzeyleri kademeli bir artış gösterir, midede proksimal olarak en düşük seviyelerde iken kolon mukozasında ve rektumda en yüksek konsantrasyondadır. Aynı zamanda MSS'de de bir miktar bulunur. Dolaşımdaki seviyeleri, bir yemekten 1-2 saat sonra zirveye çıkmakta ve yaklaşık 6 saat boyunca düzeyleri korunmaktadır (104, 105). PYY, bağırsak hareketliliğini etkiler, gastrik boşalmayı geciktirir ve pankreastan salınımını azaltır. GLP-1 gibi PYY de, MSS aracılı toklukta büyük bir rol oynayarak hem merkezi hem periferik olarak çalışır (106). Kemirgenlerde ve insanlarda PYY'nin eksojen infüzyonunun, iştah ve ad libitum enerji alımını azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, zayıf ve obez bireylerde de 90 günlük intravenöz PYY infüzyonu bitiminden 2 saat sonra, ad libitum öğünde enerji alımında ve açlık oranlarında %30 azalma sağlandığı görülmüştür (104, 107). Obez bireylerin azaltılmış toklukla ilişkili olarak dolaşımda daha düşük PYY3-36 seviyelerine sahip oldukları bildirilmiştir (104, 108). Yapılan bir çalışma obez hastaların, normal BKİ'leri olanlara göre anlamlı derecede



daha düşük PYY seviyeleri gösterdiklerini bildirmekle birlikte, bu sonuçları doğrulamayan başka çalışmalar da mevcuttur (108). Besin öğeleri içerisinde yağ ve proteinler, PYY salgısının en güçlü uyarıcılarıdır. Karbonhidrat ve proteine oranla yağ miktarı arttıkça L-hücrelerinin salgıladığı PYY miktarının yükseldiği gösterilmiştir (109).

- Leptin

Leptin hormonu; CCK, GLP-1 ve PYY'den farklı olarak, bağırsaktan değil beyaz adipoz dokudan salgılanan, besin tüketimine yanıt oluşturan ve uzun vadeli enerji depolarının sinyali gibi davranan bir hormondur (110). Bin dokuz yüz doksan dört yılında keşfedilen leptin, adipoz doku durumunu MSS'ye bildirmekten sorumlu olan en önemli adipoz doku sinyallerinden biri olarak tanımlanmıştır. Dolaşımdaki leptin seviyelerinin vücut yağ kütlesi ile orantılı olarak artması nedeniyle enerji homeostazı ve toklukta rol oynadığı düşünülmektedir (111). Dolaşıma giren leptin kan beyin bariyerini geçerek leptin reseptörlerine bağlanır ve POMC /  $\alpha$ -MSH nöronlarını aktive ederken, NPY / AgRP nöronlarını ise inhibe eder. Dolaşımdaki leptin seviyeleri, yağ kütlesi ile yakından ilişkilidir ve uzun süren açlık dönemlerinden sonra %50 kadar azalır (112). Plazma leptin seviyeleri ayrıca kısa süreli beslenme durumunu yansıtır. Leptin seviyeleri açlık ile dramatik şekilde düşerken, kemirgenlerde öğünden sonraki birkaç saat içinde ve insanlarda aşırı beslenmeden sonraki birkaç gün içinde yükselir (113). Bu nedenle, bir uzun dönemli açlıktan sonra leptin seviyelerindeki geçici düşüşün, enerji depoları önemli ölçüde tükenmeden önce beslenmeyi teşvik ederek ve enerji tüketimini azaltarak, vücut ağırlığını korumak için bir sinyal olarak hareket edebileceği ileri sürülmüştür (114). Leptin reseptörleri, nodöz gangliondaki vagal afferent hücre gövdelerinde bulunur. Hipotalamusta yaygın olarak eksprese edilen ancak özellikle ARC, ventromedial, dorsal ve lateral hipotalamus ile medial preoptik alanda bulunan leptin reseptörü Ob-Rb'nin uzun formu aracılığıyla beyinde sinyal oluşturur. Periferik leptin uygulaması, bu hipotalamik ve beyin sapı bölgelerinde nöronal aktiviteyi değiştirir. Beyinde bazı bölgelere ve en yüksek etkiyi gösteren ARC'a leptinin mikroenjeksiyonunun, sıçanlarda gıda alımını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca leptin eksikliği olan obez farelerde (ob/ob fare), leptin uygulamasının gıda alımını ve vücut kütlesini azalttığı belirtilmiştir (113, 115). Leptin eksikliğinin vücut ağırlığı üzerinde önemli etkileri

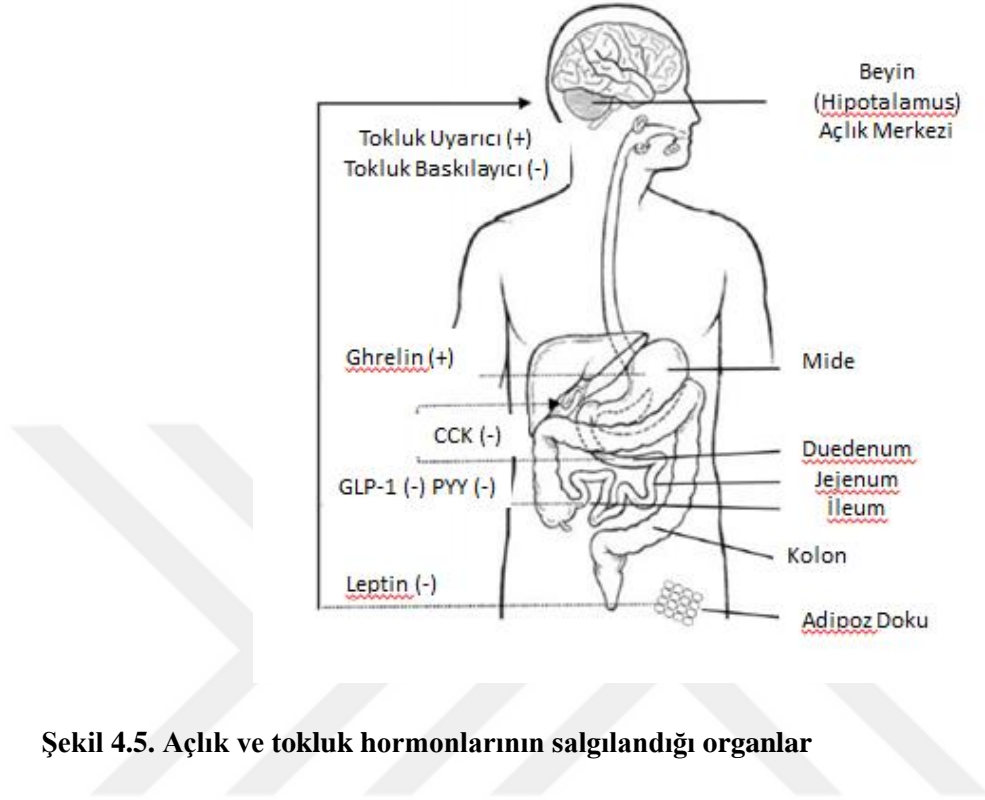
olmasına rağmen, obezitede izlenen leptin düzeylerinin ve leptinin terapötik uygulamasının etkisi, vücut ağırlığını geri kazandırmadaki etkisi düşüktür. Leptin direncinin ise mekanizması hala tartışılmaktadır, ancak yağ birikiminin leptinlerin kan beyin bariyerini geçme yeteneğini ve/veya hücrel leptin reseptör sinyallemedeki değişiklikleri önlediği öne sürülmüştür. Leptin ve / veya leptin reseptör mutasyonlarında aşırı yeme davranışı görüldüğü ve bunun obeziteyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (112, 115, 116).

- İnsülin

İnsülin, yemekten hemen sonra pankreasın Langerhans adacıklarının  $\beta$  hücreleri tarafından salgılanır (117). Uzun vadeli enerji rezervlerini beyne ileten bir adiposite sinyali olarak işlev gördüğü için birçok özelliği leptin ile benzerdir (118). İnsülinin, yağ ve karbonhidrat metabolizmasını düzenlediği ve glukozun vücutta kullanılmasını teşvik ettiği bilinmektedir. Ayrıca kan-beyin bariyerini geçerek besin alımını baskılamak için ARC'deki spesifik reseptörlerle etkileşir. İnsülin ve leptinin her ikisi de besin alımını azaltır, ancak insülin sekresyonu yemeklere akut yanıt olarak uyarılırken, leptin ise uyarılmaz (118, 119). Dolaşımdaki seviyeler vücut yağ içeriği ile orantılıdır. Bunun nedeni, salgılanan insülin seviyelerinin, hem total vücut yağına hem de yağ dağılımına bağlı periferik insülin duyarlılığına bağlı olması ve visseral yağın anahtar bir belirleyici olmasıdır (83, 118). İnsülinin intracerebroventriküler uygulanmasının, kemirgenlerde ve primatlarda gıda alımını ve vücut ağırlığını azalttığı bildirilmiştir (120). Başka bir çalışmada ise sıçanlarda hipotalamik POMC mRNA ekspresyonunu arttırdığı ve ARC'deki NPY mRNA ekspresyonundaki açlık ile indüklenen artışı önlediği bulunmuştur. Bu nedenle, insülinin etkilerinin, hem NPY hem de melanokortin sistemlerinin modülasyonu yoluyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Periferik insülin uygulaması ile ilgili çalışmalar, sonuçta ortaya çıkan hipoglisemi ile komplike hale gelmektedir (120, 121). Vücut ağırlığı arttıkça, insülin direncini telafi etmek için insülin sekresyonunun da artması gerekir, böylece hiperglisemi, obezite ve tip-2 diyabete zemin hazırlanır (119).

Tokluk, karmaşık bir kaskattan ve GI kanalda besin alımı sonrasında salınan sinyallerin etkileşiminden kaynaklanır. Bu durum hacim ve makro besin ögesi içeriği

ile de ilişkilidir. Bu sinyallerin, kısa ve uzun süreli doyumluk etkisine besinlerin formunun ve makro besin ögesi içeriğinin nasıl etki ettiği ise hala açık değildir (12).



Şekil 4.5. Açlık ve tokluk hormonlarının salgılandığı organlar

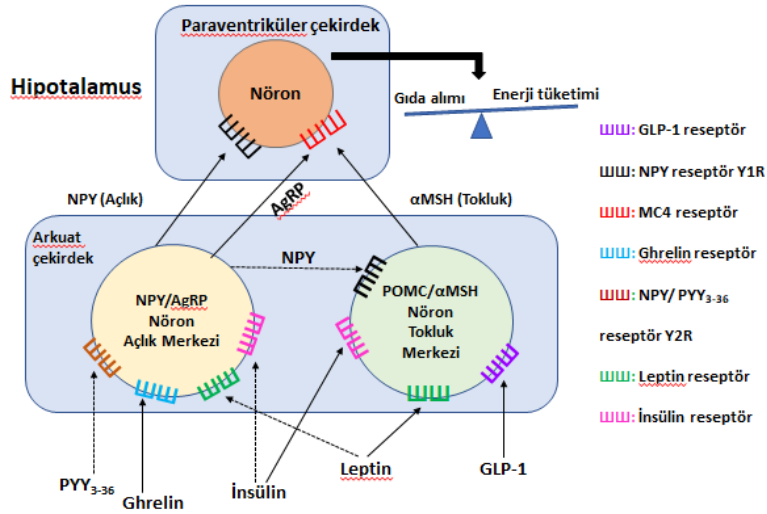
#### 4.3.2.3. Hipotalamik Sinyaller

Besinin yutulması ile bağırsaktan ve periferden doyumluk ve tokluk meydana getirmek için bir hormonal sinyal dizisi başlar. Bu hormonlar, beyin sapı yoluyla çekirdeğe bağlanan veya dolaşım yoluyla beyne erişebilen merkezi duyuşal lifler üzerinde etkilidir. Bağırsak-beyin yolunun afferent lifleri, bağırsaktan beyne bilgi iletmek için vagal ve spinal (sempatik) sinirleri kullanır. Vagus siniri, afferent nöronlardan çok sayıda girdi alır ve bu nedenle bir seferde çok miktarda karmaşık bilginin işlenmesini sağlar. Sonuç olarak, merkezi duyuşal sinirler, besin alımı ve metabolik sinyallerin entegrasyonu için gerekli olan spesifite ve duyarlılığı sağlayarak hızla yanıt verir (122, 123).

Yutma davranışı ve iştahdan sorumlu pek çok beyin bölgesi bulunurken; hipotalamus, bazal gangliyon, amigdala ve prefrontal korteks'ten oluşan dört bölgenin ana kontrollere sahip olduğu düşünülmektedir. Hipotalamus, bazal ganglia ve amigdala, beynin limbik sisteminin bir parçası iken prefrontal korteks karmaşık

bilişsel davranışlar, kişilik ifadesi, karar verme ve doğru sosyal davranışların yönetiminden sorumlu bir beyin bölgesidir (124, 125).

Hipotalamus, talamusun altında yer alır ve üçüncü serebral ventrikülün tabanını oluşturur. Hipotalamus, otonomik yanıtları ve endokrin fonksiyonu ile davranışları, özellikle günlük yaşamın temel homeostatik gereksinimleri ile ilgili davranışları (kan basıncını kontrol etme, vücut ısısını düzenleme, strese karşı acil tepkileri kontrol etme, üremeyi düzenleme ve enerji metabolizmasını kontrol etme) beslenme, sindirim ve metabolik hızı düzenleyerek kontrol eder. Beynin ve omuriliğin tüm temel bölümlerinde aktiviteyi hissetmesine ve etkilemesine izin veren ana sinir ağı sistemleri ile geniş bağlantılara sahiptir (125, 126). Hipotalamusun, ilk olarak 1940 yılında Hetherington ve Ranson tarafından yapılan deneylerle besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (127). Son yıllardaki araştırmalar, hipotalamustaki düzenleyici nöropeptitlerin merkezi bölgelerini tanımlamıştır (125, 128).



Şekil 4.6. Hipotalamusta hormonların etki ettiği nöron ve reseptör bölgeleri

İlk lezyon çalışmalarında tanımlanan ventromedial nükleus (VMH) ve lateral hipotalamik alana (LHA) ek olarak, hipotalamusun diğer önemli bölgeleri paraventricüler nükleus (PVN), supraoptik nükleus (SON), dorsomedial hipotalamus (DMN) ve ARC'tır (129). Doyma merkezi olarak adlandırılan ventromedial

hipotalamus (VMH), ventromedial çekirdek ve ARC'tan oluşur (130). İştah ve besin alımı ile ilgili en önemli kısım ise ARC'tır. Arkuat çekirdek, üçüncü serebral ventrikülün her iki tarafında hipotalamusun tabanında yer alan, yay şeklindeki, uzun bir nöronal hücre gövdesi topluluğudur. Bu bölge enerji dengesinin düzenlenmesinde bütünleyici bir rol oynamaktadır. Enerji dengesinin düzenlenmesinde rol alan birçok hormon ve nöropeptid için reseptör olan anoreksijenik (gıda alımını inhibe eden) ve oreksijenik nöropeptidler (gıda alımını uyarır), ARC'de yüksek oranda bulunur. Burada, kan-beyin bariyeri yoktur ve her ikisi de yağ dokunun sinyalleri olarak kabul edilen insülin ve leptin de dahil olmak üzere, dolaşımdaki peptidlerin ve proteinlerin girişine izin veren sinir sistemi bölgelerinden biridir (39, 122, 131).

Enerji dengesinin düzenlenmesinde ARC'de iki nöron grubu özellikle önemlidir. Bunlar oreksijenik nöropeptidler olan NPY ile AgRP ve anoreksijenik nöropeptidler olan POMC, kokain ve amfetaminle düzenlenmiş transkript (CART) ve bunların bölünmesinden türetilmiş  $\alpha$ -MSH'dır (132). Bu nöropeptidler, ARC'den paraventriküler nükleusun (PVN) yanı sıra dorsomedial nükleus, lateral hipotalamik alan ve ventromedial hipotalamik nükleus dahil olmak üzere diğer hipotalamik çekirdeklere sinyal verir. Her iki nöropeptid grubu da, MSS'de açlık veya tokluk uyarılarının iletilmesinden sorumludur (133).

- NPY/AgRP nöronları

Açlık merkezi olarak bilinen NPY/AgRP eksprese eden nöronlar, enerji gereksinimlerine yanıt olarak açlık durumunda sentezlenen NPY ve AgRP'nin üretilmesinden sorumludur. NPY, pankreatik polipeptit ailesinin 36 aminoasitten oluşan bir üyesidir ve gıda alımının en güçlü uyarıcısı olarak tanımlanmıştır. NPY, açlık uyarılarını MSS'ye iletecek olan paraventriküler çekirdekte yer alan nöronlara bağlanarak açlık yaratır (134, 135). Açlığa yanıt olarak ARC'de NPY ekspresyonu arttığı ve hipotalamus içine NPY enjeksiyonunun aşırı yeme ve vücut ağırlığı artışı ile sonuçlandığı bildirilmiştir (136). AgRP ise, NPY ile eşzamanlı olarak sentezlenir (yaklaşık %90) ve POMC /  $\alpha$ MSH nöronlarının etkisini inhibe eder (137). Melanokortin MC3 ve MC4 reseptörlerinin endojen antagonisti olan agouti ile ilgili peptit (AgRP), aynı zamanda besin alım uyarımında rol oynar. Nöropeptid Y'nin nispeten kısa ömürlü etkisinin aksine, kemirgenlere AgRP'nin merkezi uygulamasının besin alımını arttırma etkisi 7 güne kadar sürebilir. Hem NPY hem de

AgRP nöronlarının ghrelin tarafından uyarıldığı ve leptin ile insülin tarafından baskılandığı bildirilmiştir (138, 139).

- POMC/  $\alpha$ -MSH nöronları

$\alpha$ -melanosit uyarıcı hormon ( $\alpha$ -MSH) üretimi ve salımı yoluyla öncü molekül POMC'den türetilen melanokortinler, önemli anoreksijenlerden biri olarak sınıflandırılır (134). Bu nöropeptidler tokluk merkezi olarak bilinen POMC /  $\alpha$ MSH eksprese eden nöronlardan salınır.  $\alpha$ -MSH, paraventriküler nükleustaki nöronlar üzerinde yer alan melanokortin reseptörlerine (MC4) bağlanmak üzere etki gösterir, bu da iştahı baskılayıcı uyarıyı MSS'ye iletir. AgRP,  $\alpha$ MSH'nin MC3 ve MC4 reseptörlerine bağlanmasını önleyerek işlev görür. MC4 reseptörlerindeki mutasyonlar obezite ile ilişkilendirilmiştir (140). Huszar ve arkadaşları, MC4 nakavt farelerde,  $\alpha$  -MSH'ye karşı duyarsızlık olduğunu ve yüksek adipozite ile hiperfaji görüldüğünü bildirmiştir (141). MC4 reseptörü mutasyonlarının, ağır çocukluk dönemi obezitesi teşhisi konulan yetişkinlerin % 4'ünde belirgin olduğuna dikkat çekilmektedir (142). Başka bir çalışmada ise PYY 3-36'nın periferik uygulamasının POMC'nin ekspresyonunu arttırdığı ve NPY'yi inhibe ettiği bulunmuştur (104). Kokain ve amfetamin ile ilişkili transkript (CART) eksprese eden nöronlar da, enerji harcanmasını artırırken iştahı ve besin alımını azaltan nöropeptidlerin ekspresyonunu uyarmaktadır (11, 74). CART nöropeptidleri hipotalamik çekirdeklerde yüksek oranda eksprese edilir ve beslenme davranışının düzenlenmesinde rol oynar. CART'ın ekspresyonu leptin, ghrelin ve CCK dahil olmak üzere birçok periferik hormon tarafından düzenlenir (143).

Hem NPY/AgRP hem de POMC/ $\alpha$ MSH nöronları, enerji homeostazını sürdürmek ve tokluğu ve açlığı düzenlemek için nörotransmitter veya hormonlar şeklinde spesifik hücre içi etkileşimler ve hücre dışı uyarılara gereksinim duyar. Mide, ince bağırsak, pankreas ve yağ dokusundan, her iki nöron grubuyla etkileşime giren hormonlar üretilir (144). Bunlar enerji dengesini korumaktan sorumlu ana hormonlar olan ghrelin, leptin, kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) ve Peptit YY (PYY)'dir. Örneğin, açlık hormonu ghrelin, NPY / AgRP nöronlarının aktivatörü olarak işlev görürken, tokluk hormonları leptin ve GLP-1,

POMC /  $\alpha$ MSH nöronlarının aktivatörleri olarak işlev görür. Leptin ve PYY3-36 ise, NPY / AgRP nöronlarının inhibitörleri olarak yer alır (11, 145).

#### **4.4. Makro Besin Öğelerinin İştah ve Besin Alımına Etkisi**

Enerji alımını ve vücut ağırlığını kontrol etmek için etkili bir yönteme duyulan ihtiyaç nedeniyle, farklı makro besin öğelerinin iştah regülasyonu üzerine etkisini inceleyen araştırmalar giderek artmaktadır (13). Aynı kalori içerikli besinler ve daha spesifik olarak makro besin öğeleri, kalori değerlerinden bağımsız olarak doyma ve tokluk üzerinde farklı etkiler gösterir (14). Besinlerin makro besin öğesi bileşiminin doyumluk, tokluk ve onu takip eden açlık üzerinde etkili olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (9, 13, 14, 16). Bu çalışmalardan elde edilen veriler, üç ana makro besin öğesi arasında protein > karbonhidrat > yağ şeklinde bir tokluk hiyerarşisi olduğunu göstermektedir (15-17, 146). Makro besin öğelerinin etkisi üzerine yapılan çalışmalar proteinlerin, kısa süreli doyumluk etkisinin, karbonhidrat ve yağdan daha büyük olduğunu ve bir sonraki öğünde daha az kalori alımına yol açtığını bildirmiştir. Örneğin, genç yetişkinlerde 240 kkal'lık yüksek protein (%77), yüksek karbonhidrat (%84) veya yüksek yağ (yağdan %58 oranında enerji) içeren bir ara öğünün, doyumluğu arttırdığı ve akşam yemeği isteğini sırasıyla 60 dk, 34 dk ve 25 dk geciktirdiği bildirilmiştir (15). Yetişkinlerde yapılan başka bir çalışmada ise öğle yemeğinden bir saat önce her üç makro besin öğesinden biri azaltılmış ve ana öğünde besin alımında en fazla azalışın yağlardan sonra karbonhidrat kısıtlamasında meydana geldiği görülmüştür. Toplam günlük enerji alımı ise kontrol ile karşılaştırıldığında, karbonhidrat ve protein arasında önemli bir fark bulunmaksızın yağ alımında daha yüksektir (147). Bununla birlikte, besin öğelerinin spesifik olarak tokluğa etkisi hakkında hala bazı belirsizlikler vardır (13, 14, 71). Aslında, kısa vadeli besin alımını düzenli olarak inceleyen çalışmalardan makro besin öğelerinin, besin alımının önemli bir belirleyicisi olduğu anlaşılmaktadır (148).

##### **4.4.1. Proteinler ve Besin Alımı**

Yüksek proteinli bir diyetin açlık hissini, karbonhidrat veya yağ oranı yüksek olan bir diyetle göre daha etkili bir şekilde baskılayabileceğini ve bunun bir sonraki öğünde enerji alımında azalmaya yol açabileceğini destekleyen güçlü kanıtlar vardır (149, 150). Yüksek proteinli bir öğün, yüksek karbonhidrat veya yağ ile

karşılaştırıldığında, anoreksijenik bağırsak hormonlarından PYY, GLP-1 ve CCK'nın daha fazla salınmasını teşvik ettiği ve bu şekilde tokluğun artmasını destekleyebileceği söylenebilir (151). Ayrıca proteinlerin, beynin iştah düzenleyici merkezlerinin nöronal aktivasyonu üzerinde daha büyük bir uyarıcı etkiye sahip olabileceğini gösteren kanıtlar vardır (149). Halton ve Hu tarafından protein alımı, tokluk ve kilo kaybı üzerine yapılan bir derlemede, kısa ve uzun vadeli birçok çalışmanın sonuçları incelenmiş ve 14 çalışmanın on birinde protein yüklemesinin tokluk derecelerini anlamlı olarak arttırdığı, daha sonraki öğünde enerji alımını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (152). Düşük ve yüksek miktarda protein yüklemesinin tokluğa etkilerini inceleyen çalışmalar devam ederken, Weigle ve arkadaşları ise yüksek proteinli diyeti, izokalorik olarak yağdan zengin diyetle karşılaştırmışlardır. Araştırmada, bireylere düşük protein (%15 protein, %35 yağ, %50 karbonhidrat) veya yüksek protein (%30 protein, %20 yağ, %50 karbonhidrat) içeren bir diyet verilmiştir. Yüksek proteinli diyet alan bireylerin 12 hafta sonra daha yüksek tokluk hissi ve vücut ağırlığında önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (153). Proteinlerin tokluk ve besin alımı üzerindeki etkisi kaynağına, sindirim ile emilim özelliklerine ve aminoasit profiline bağlıdır. Peynir altı suyu ve soya gibi hızla sindirilip emilen proteinler kısa süreli besin alımını, kazein ve yumurta albümini gibi yavaş emilen proteinlerden daha büyük ölçüde bastırır (154, 155). Bununla birlikte, protein kaynağının besin alımı üzerindeki bu etkileri zamana bağlıdır. Yapılan bir çalışmada peynir altı suyu, soya proteini ve kazein alımından sonra ad libitum besin alımı 3 saat sonra değerlendirildiğinde, iştah düzenleyici hormon yanıtlarında farklılıklar olmasına rağmen, toklukta farklılık görülmediği bildirilmiştir (155). Dallı zincirli aminoasitleri ve biyoaktif peptitleri içeren proteinler besin alımını azaltmaya katkıda bulunur. Bu durumun insülin, CCK, GLP-1, PYY ve GIP de dahil olmak üzere tokluk kaskadında yer alan birkaç hormonun salınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (148).

#### **4.4.2. Karbonhidratlar ve Besin Alımı**

Karbonhidratlar, insanların beslenmesindeki başlıca kaynaklardır. Sindirilebilirlik özelliklerine bağlı olarak, farklı fizyolojik yanıtlar ortaya çıkarırlar. Karbonhidratlar, diyet lifi, şekerler ve nişastalar (dirençli nişasta dahil) olarak 3 ana kategoride incelenebilir. Çözünür ve çözünmez olmak üzere diyet lifleri tokluk,



glisemi, bağırsak mikrobiyotasını ve lipit profili üzerindeki etkileri ile insan sağlığına fayda sağlar (156). Şekerler ve nişastalar tokluk ve kısa süreli besin alımını, esas olarak kan glukozu ve insülin yanıtları aracılığıyla etkiler. Kompleks karbonhidratlar bağırsak enzimleri tarafından basit şekere parçalanır. Odak noktası esas olarak glukoz üzerindedir. İncretin hormonları, glukozun hücrelere taşınmasına yardımcı olarak plazma glukozunu azaltmak amacıyla insülin üretimini teşvik eder (157). Alınan glukozunun kısa süreli besin alımının durdurulması üzerine olan etkisi; yüksek kan şekeri, artmış tokluk ve besin alımının durdurulması ile ilişkili olan glukostatik teori ile tutarlılık göstermektedir (79, 158). Diyet lifinin etkisi ise mide distansiyonu, inkretinlerin salgılanması ve hidrojen, metan ve kısa zincirli yağ asitleri (KZYA)'nin üretimi yoluyla gerçekleşir. Dirençli nişastalar gibi sindirilemeyen karbonhidratlar, kolonda fermentasyon yoluyla iştahı ve besin alımını baskılar. Hidrojen, metan ve KZYA'ların üretimi, glukoz ve lipitlerin metabolizmasını da düzenlemektedir (159). Besin alımının azalması, düşük ve yüksek glisemik yanıtlar üreten karbonhidratlar ile ilişkili bulunmaktadır. Genellikle kısa süreli besin alımı, hızlı sindirilen yüksek glisemik indeksli karbonhidrat alımından 1-2 saat sonra, yavaş sindirilen düşük glisemik indeksli karbonhidrat alımından ise 2-6 saat sonra azalır. Glisemik indeks karbonhidratlı besinlerin kan glukozuna potansiyel etkisini sınıflandırmak için kullanılmasına rağmen, karışık bir öğünde karbonhidratların tokluğa ve besin alımına etkisini değerlendirmek için yararlı değildir (160). Yapılan bir çalışmada 240 kcal ve 50g karbonhidrat içeren fırınlanmış patateslerin (GI: 117), makarna (GI: 108) ve kahverengi pirince (GI: 132) göre daha düşük yeme isteği yarattığı bildirilmiştir (161). Düşük glisemik indeksli yiyecekler, uzamış sindirim ve emilim zamanına, böylece GI sistemdeki tokluk sinyallerini uyaran reseptörlerle daha uzun bir temas süresine sahiptir. Bağırsaklar karbonhidratlara (özellikle glukoz) maruz kaldıktan sonra, özellikle L hücreleri tarafından hormonal yanıtlar tetiklenir. Önemli bir hormon olan GLP-1'in, karbonhidratla ilgili toklukta yer aldığı varsayılmaktadır. Bu nedenle iştah yanıtlarının emilim özelliklerine göre oluşması muhtemeldir (162, 163). Glukoz, fruktoz, sükroz, yüksek fruktozlu mısır şurubu ve laktoz gibi şekerlerin tokluk üzerindeki etkisi, bir yemekten önce veya yemeklerin bir parçası olarak tüketilmelerine göre bazı kısa dönem klinik çalışmalar ile araştırılmaktadır. Sükroz

ve yüksek fruktozlu mısır şurubu, içeceklerde bulunan en yaygın iki tatlandırıcıdır. Pek çok çalışma ile tokluk üzerine etkileri incelenmesine karşın, karbonhidratların bu iki formu arasında tokluk veya enerji alımında önemli bir fark bulunamamıştır (164-166). Birkaç kısa süreli çalışma, karbonhidratların besin alımını baskıladığını ve diğer makro besin ögesi kaynakları gibi, bunu hormonal ve metabolik sinyalleri aktive ederek yaptığını göstermiştir (163, 165, 167). Bir insan çalışmasında ise sağlıklı genç erkeklere, yemekten önce sükröz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren içecekler tüketirilmiş; öznel iştahın, besin alımının ve açlık hormonu ghrelin düzeylerinin, 80 dakika sonra azaldığı görülmüştür (165). Tüm bu nedenlerle azalmış besin alımının, yüksek glukoz ve fruktoz oranlarına sahip içecekler ile oluşan yüksek plazma glukoz cevabı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (148). Diğer makro besin öğeleri gibi karbonhidratların etkisi de kaynağı, yapısı, miktarı ve öğün aralıklarına göre değişmektedir (165).

#### **4.4.3. Yağlar ve Besin Alımı**

Yağların toklukta oynadığı rol tartışmalıdır; genellikle proteinler veya karbonhidratlardan daha az tokluk verici bir rol oynadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte yağlar, protein veya karbonhidratlardan (4 kcal/g) çok daha fazla enerji yoğunluğuna (9 kcal/g) sahiptir (21, 63, 168). Yüksek yağ içeren diyetlerin insanlarda, pasif aşırı tüketim ve kilo alımına yol açtığına ilişkin gözlemler aşırı yağ alımını önlemek için zayıf inhibitör mekanizmaların olduğu görüşünü ortaya koymaktadır (169). Yapılan bir çalışmada, bireylerin ad libitum besin alımları karşılaştırıldığında yüksek yağlı besinler seçenlerin yüksek karbonhidratlı besinler seçenlere kıyasla daha fazla enerji aldığı görülmüştür. Bu durumun yağların doyumluk özelliklerinin diğer makro besin öğeleri kadar güçlü olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Günümüzde besinler yağ içeriği bakımından zengindir ve yağlı besinleri daha fazla tercih etmenin vücut yağı yüzdesi ile pozitif olarak ilişkili olduğu gözlemi bu makro besin ögesinin lezzetinin, aşırı tüketimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (170). Yapılan bir çalışmada zayıf erkek katılımcıların, standart kahvaltısına karbonhidrat veya yağ takviyesi eklenmesinin enerji alımı üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Karbonhidrat takviyesi alan grupta enerji alımında kısa süreli azalma görülürken, yağ takviyesi alan grupta herhangi bir değişiklik olmamıştır (171). Bir başka çalışmada yüksek protein, yüksek

karbonhidrat veya yüksek yağlı kahvaltıların iştahı ve enerji alımı üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda yüksek proteinli kahvaltının gün boyunca iştahı bastırmakta en etkili, yüksek yağlı kahvaltının ise en az etkili olduğu bildirilmiştir (172). Ghrelin, GLP-1 ve PYY'nin öğün sonrası fizyolojik yanıtlarını araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada ise protein oranı aynı, yağ ve karbonhidrat oranı farklı iki öğünün etkisi karşılaştırılmıştır. Erken (0-60 dk) ve geç (60-180 dk) dönem tokluk yanıtlarının incelendiği bu çalışmada GLP-1 ve peptid YY yanıtlarının yüksek yağlı diyet alan grupta daha fazla arttığı, ancak ghrelin yanıtlarının her iki grupta da benzer olduğu görülmüştür (173). Yukarıda sözü edilen çalışmalarda zincir uzunluğu ve doymamışlık derecesi gibi faktörler çoğunlukla dikkate alınmamıştır, ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar zincir uzunluğu ve doymamışlık derecesinin de tokluk hislerini etkileyebileceği göstermektedir (19-21, 174, 175). Diyetin yağ asidi kompozisyonunun vücuttaki fizyolojik tepkileri farklı şekilde etkileyebileceği öne sürülmüştür. Örneğin, sıçanlarda yapılan bir çalışmada kısa zincirli bir yağ asidi olan asetatın MSS'de iştahı doğrudan etkileyerek besin alımını azalttığı bildirilmiştir (176). Kısa ve uzun zincirli yağ asitlerinin gastrointestinal hormon salınımı üzerine etkisini hücre bazda inceleyen bir başka çalışmada ise uzun zincirli yağ asitlerinin GLP-1 ve GLP-2 salınımını uyardığı ancak, PYY üzerine anlamlı etki göstermediği; kısa zincirli yağ asitlerinin ise bu hormonların hiçbirinin salınımını uyarmadığı sonucu ortaya konmuştur (177). Yağ asitlerinin farklı zincir uzunluğunun besin alımı ve tokluk belirteçleri üzerindeki etkilerini karşılaştıran çalışmalar olmasına karşın, doyma derecesinin etkilerine ilişkin araştırmaların sayısı oldukça azdır (178-180). Yapılan bir çalışmada, obez kadınlarda, tekli doymamış (TDYA), çoklu doymamış (ÇDYA) veya doymuş yağ asitleri (DYA) bakımından zengin olan yüksek yağlı öğünlere, subjektif ve fizyolojik iştah yanıtları araştırılmıştır. Çoklu doymamış yağ asitleri zengin olan grupta anlamlı olarak ghrelin seviyesinde düşüş ve peptid YY seviyesinde artış olduğu bildirilmiştir (181). Zayıf erkeklerde yapılan başka bir çalışmada ise bireylere kahvaltıda DYA (toplam yağın % 65'i), ÇDYA (%76) veya TDYA (%76) yağ asitlerinden zengin 2 tuzlu kek verilmiş ve iştah yanıtları visual analog skala (VAS) ile değerlendirilmiştir. Kahvaltıdan sonraki 3,5 saatin karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (182). Omega-3 yağ asidi takviyesinin leptin seviyelerine etkisini

araştıran bir meta analizde ise 14 randomize kontrollü klinik çalışma incelenmiş, obez olmayan yetişkinlerde dolaşımdaki leptin seviyelerini düşürdüğü sonucuna varılmıştır (20). Farklılıklar olsa da, yağ asitlerinin tokluk ve enerji alımına olan etkisinin yalnızca akut olabileceği düşünülmektedir (170, 183).

Kennedy 1953 yılında, besin alımının hipotalamik kontrolünün aşırı yağ depolanmasını önlemek için tasarlanmış bir lipostatik mekanizma tarafından düzenlendiğini öne sürmüştür. Fareler ile yıllar boyunca yapılan çalışmalar, vücut ağırlığını uzun vadede düzenleyen ve yağ kütlesi ile doğrudan orantılı olarak salgılanan bir dolaşım faktörü olduğunu kanıtlamışlardır. Kısa bir süre sonra, dolaşımdaki leptinin konsantrasyonlarının, hem kemirgenlerde hem de insanlarda yağ kütlesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, bu durum leptinin lipostatik düzenleme teorisindeki dolaşım faktörü olduğunu destekler niteliktedir (18, 184, 185).

Yağların beslenme davranışını ve sindirim sürecini etkilediği bildirilen endokrin mekanizmalara, ağız boşluğunda başlayan sinyaller aracılık eder. İnsanlarda oral yağ maruziyeti gastrin, gastrik asit ve ghrelin salgısına neden olduğu ve gastrik boşalmayı arttırdığı bildirilmiştir. Bunlara ek olarak oral maruziyet, bağırsak peptidlerinin (örneğin CCK ve GLP-1) salınmasını da uyarır (186). Aynı zamanda yağ asidi oksidasyonu ile kısa süreli besin alımını destekleyen kanıtlar da bulunmaktadır. Mitokondriyal  $\beta$ -oksidasyon inhibe edildiğinde, orta (%18) yağlı bir diyet ile beslenen farelerde besin alımında önemli bir artış görülürken, düşük (%3,3) yağlı bir diyet ile beslenen farelerde herhangi bir etki gözlenmemiştir (187). Ayrıca, kemirgenler ve insanlarda yapılan çalışmalarda, orta zincirli yağ asitleri (OZYA) açısından zengin bir diyet tüketilmesinin besin alımını azalttığı bildirilmiştir. Orta zincirli yağ asitleri, portal vene doğrudan girebilen 8-C ve 10-C'lik doymuş yağ asitleri içeren ve karaciğerde hızla oksitlenen yağ asitleridir (63, 188). Hem normal kilolu hem de obez bireylerde yapılan çeşitli çalışmalarda ise, orta ve uzun zincirli yağ asitleri ile bir öğünün takviye edilmesinin, bir sonraki öğünde besin alımı veya iştah değerlendirmesi üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir (189, 190). Obez kadınlarda yapılan uzun süreli bir çalışmada, gruplara dört hafta boyunca orta veya uzun zincirli yağ asitleri ile takviye edilen çok düşük enerjili diyet uygulanmış, sadece ilk iki haftada yemeğin ardından 5. ve 40. dakikalarda, OZYA takviyesi alan grupta açlık puanları düşük ve tokluk puanları ise yüksek bulunmuştur. Bu bulgular,

OZYA'ların besin alımı ve tokluk üzerine çok kısa süreli etkileri olabileceğini düşündürmektedir, ancak bu etkiler sonraki öğünlere yansımamaktadır ve eğer OZYA'lar düzenli olarak tüketilirse vücudun bu değişimlere uyum sağlayabileceği düşünölmektedir (170).

Tüm kanıtlar bir arada değerlendirildiğinde, yağların doyurucu etkilere sahip oldukları bildirilen bağırsak peptidlerinin salgılanmasını uyardığını, ancak uzun süreli enerji alımı üzerinde sınırlı bir etkiye sahip olduklarını göstermektedir. İlk olarak, yağlar öncelikle porsiyon büyüklüğüne etki eder, ancak genellikle öğün sıklığı üzerinde etkili değildir. Yüksek yağlı diyetler genellikle pozitif enerji dengesi ve ağırlık kazanımı ile ilişkilidir. Bu durum, yüksek yağlı diyetin uzun süreli tüketimi ile bağırsak cevabının toleransı veya adaptasyonuna bağlanmışır. İkincisi, çalışmalar alt grupların farklılıklarından (cinsiyet, BKİ vb...) etkilenmektedir. Üçüncüsü, bir popölyasyondaki yaşam biçimleri ve koşullar, bazı durumlarda belirli bağırsak peptidlerini birincil belirleyici yapabilir, ancak bazı durumlarda ise bu gerçekleşmeyebilir. Dördüncü olarak, bazı durumlarda diğer fizyolojik sistemler bağırsak peptidlerinden tokluk sinyallerini etkisiz kılabilir. Tüm bu nedenlerle, standart diyet koşullarında, bağırsak lipid sinyalleri ve peptid sekresyonunun iştah ve enerji alımına olan etkisi sınırlıdır (170, 191-195). Yağların zayıf tokluk etkisi, yüksek enerji yoğunluğu ve/veya lezzeti arttırıcı etkileri ile açıklanabilir. Yağlar birçok besinde tadı, aromayı ve dokuyu iyileştirilir, bu durumda da nispeten zayıf tokluk etkisi nedeniyle aşırı besin tüketimi uyarılır (173).

## **4.5. Çalışmada Kullanılan Yöntemler**

### **4.5.1. ELISA Yöntemi**

ELISA yönteminin genel çalışma prensibi, analiz edilecek peptid veya proteinin spesifik antikora bağlanması temeline dayanır. Kit içinde yer alan plaka, ölçümü yapılmak istenen proteinlere spesifik olan antikor ile kaplıdır. Standart ve numunelerde bulunan proteinler bu antikorlara bağlanır. Bağlanmayan maddeler yıkama işlemleri ile uzaklaştırıldıktan sonra ölçümü yapılacak proteinlere özel antikorlar kuyucuklara eklenir ve yıkama işlemi tekrarlanır. Substrat solösyonu ve ardından stop (durdurma) solösyonu eklenir. Ölçümü yapılmak istenen proteinlerin

miktarı ile doğru orantılı olarak oluşan renk yoğunluğu kantitatif olarak ELISA okuyucusunda ölçülür (196).

#### **4.5.2. c-Fos ile Aktivasyon Tayini**

İmmünohistokimyasal boyama, hücrelerde yerleşmiş olan bir moleküle spesifik olarak hazırlanan işaretli antikolar kullanılarak hücre içinde yerleşik olan molekülün yerini göstermeye yarayan hassas ve özgün bir şekilde sonuç veren, temeli işaretlenmiş antikor ile antijenin birleşmesi reaksiyonu olan bir yöntemdir. İmmünohistokimyasal boyama 3,3'-diaminobenzidine (DAB) ile gerçekleştirilebilir. Bu boyama metodunda, öncelikle primer antikorun antijenine bağlanır ve antijene bağlanan primer antikora bağlanmak üzere işaretlenmiş olan sekonder antikor devreye sokulur. Sekonder antikor, bu kompleksi “antijen” olarak kabul eder ve bağlanır.

c-Fos proteini bir nöronal aktivasyon belirtecidir, özellikle nöron aktivasyonu artışına bağlı olarak düzeyinin yükseldiği bilinmektedir (197, 198). c-Fos geninin transkripsiyonu, ilk kez 1984 yılında Mike E. Greenberg ve Ed B. Ziff tarafından büyüme faktörleri (growth faktörler) ile stimüle ettikleri fibroblastlarda gösterilmiştir (199). Bu genin transkripsiyonu ile, hücrelerde büyüme ve farklılaşmayı sağlayan çok sayıda etken tarafından hızla ve geçici olarak sağlanır. Bu yüzden c-Fos geni hücrede herhangi bir uyarana karşı ilk yanıt veren genlerdendir (Immediate-Early Gene, IEG veya EarlyResponses Gene, ERG). Immediate-Early Gen (IEG) grubundan olan c-Fos geni çekirdeksel bir transkripsiyon faktörüdür. Fos proteinleri bu c-Fos geninin ürünü olan çekirdek proteinleridir. Bunların hücredeki ekspresyonu ve birikimi herhangi bir etki olmaksızın görülebilir ancak bu ekspresyonu ve birikim çeşitli uyarılara yanıt olarak hücre aktivasyonu ile birlikte artar (200). c-Fos bazı uyarı çeşitlerini takiben ilgili nöron topluluklarının çekirdeklerinde Fos proteinlerini uyarır. Bu yüzden c-Fos gibi IEG“lerin ekspresyonunun merkezi sinir sisteminde nöronal aktiviteyi yansıtan bir model olduğu düşünülür ve nöronal aktivite göstergesi olarak kullanılırlar. Bu özelliğinden hangi etkinin, merkezi sinir sistemindeki hangi nöronlarda aktivite değişikliği yaptığının saptanmasında yani nöronal haritalama yönteminde yararlanılır. c-Fos hücrelerin hücre dışı değişikliklere vereceği yanıtın büyüklüğünü saptamada da fonksiyonel bir gösterge (marker) olarak yaygın kullanılır (197, 199, 201).

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma hayvanlar üzerinde randomize kontrollü klinik bir çalışma olarak planlanmış ve yürütülmüştür. Yapılan hayvan deneylerine ilişkin etik kurul raporu (EK-2) İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (17/04/2017, Sayı: 38828770-604.01.01-E9718). Bu çalışma ile sıçanlarda, omega yağ asitlerinin besin alımında kısa süreli olarak; plazma glukoz düzeylerine, açlık ve tokluk ile ilişkili bazı hormonların yanıtlarına ve hipotalamustaki uyarımlara olan etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

### 5.1. Sıçanların Temini, Beslenme ve Barınma Durumları

Bu çalışmada 8-10 haftalık 60 adet Sprague–Dawley dişi sıçan (200-250 g) kullanıldı. Sıçanlar, çalışmadan bir hafta öncesinden  $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ ' de sabit oda ısısında, doğal gece-gündüz siklusları korunup, ad libitum olarak taze içme suyu ve standart laboratuvar yemi verilerek bakıldı. Tüm sıçanların bakımları, deney süresince bir kafeste maksimum 10 sıçan olacak şekilde randomize olarak 42 x 26 cm boyutunda metal kafeslerde İstanbul Medipol Üniversitesi Rejeneratif ve Restoratif Tıp Merkezi (REMER) ve İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi (MEDİTAM) bünyesinde gerçekleştirildi. Çalışmanın yapılacağı günün 12 saat öncesinde aç bırakılan sıçanların, sadece suya serbest erişimlerine izin verildi.

Çalışma; sıçanların plazma glukoz düzeylerinin, ince bağırsaktan salınan açlık-tokluk hormonlarının, hipotalamusta uyarılan nöropeptidlerin değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasının yer alacağı 3 bölümden oluştu.

### 5.2. Yağ Asitlerinin Temini ve İçeriği

Çalışmada kullanılan yağ asitleri, istenen konsantrasyonu en yüksek düzeyde sağlayan trigliserit formdaki ürünler arasından seçilerek temin edildi. Linoleik asit (LA) içeriğinin doğal olarak yüksek olduğu bilinen, besinsel kaynak olarak ayçiçek yağı alındı (min. %70 LA). Diğer gruplara verilen ürünler ve yağ asidi içerikleri Tablo 5.1'de gösterildiği gibidir.

**Tablo 5-1. Ürünlere ait bilgiler**

Yağ asidi	Ürünün Adı	Üretici Firma	İçerdiği yağ asidi miktarı (Min.)
Alfa linolenik asit (ALA)	Nature Wise Organic Flaxseed Oil	NatureWise, Ashland, OR 97520, USA	% 60
Eikozapentaenik asit (EPA)	Pharmepa Restore, Pure EPA 1000mg	PharmepaInc., San Diego, CA 92126, USA	% 87
Dokosahekzaenik asit (DHA)	Nordic Naturals Pro DHA 1000	NordicNaturalsInc., Watsonville, CA 95076, USA	% 60

### 5.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Sıçanlar randomize olarak 6 gruba ayrıldı. Her biri 10 sıçandan oluşan çalışma grupları aşağıda belirtildiği gibidir (Tablo 5.2):

**Tablo 5-2. Deney grupları ve kısaltmaları**

Grup no.	Grup Adı	Kısaltması
1. Grup	Başlangıç grubu	BAŞ
2. Grup	Serum fizyolojik verilen grup	SF
3. Grup	Linoleik Asit verilen grup	LA
4. Grup	Alfa-Linolenik Asit verilen grup	ALA
5. Grup	Eikozapentaenik Asit verilen grup	EPA
6. Grup	Dokosahekzaenik Asit verilen grup	DHA

### 5.4. Sıçanlara Yağ Asitlerinin Verilmesi

Literatürdeki benzer çalışmalar baz alınarak LA, ALA, EPA ve DHA'nın 400 mg/kg dozunda verilmesi planlandı (202-205). Belirlenen dozda yağ asidi içeriği



hesaplanıp, sıçanların mide kapasitesini geçmeyecek hacimlerde verildi (yaklaşık 1,0-1,3 mL). Açlık profilini yansıtmaya amacıyla randomize olarak seçilen 10 sıçan Başlangıç Grubu olarak ayrıldı, kan ve beyin dokusu örnekleri alındı. Kontrol grubuna ise yine oral gavaj yoluyla aynı hacimde serum fizyolojik (SF) verildi. Kısa süreli tokluğun değerlendirilmesinde, belirlenen parametrelerde 0 – 120 dakikalar arası değişimler araştırıldı.

**Tablo 5-3. Deney akış şeması**

Gruplar	0. dk	15. dk	30. dk	60. dk	120. dk
<b>BAŞ</b>	1 mL kan alımı + beyin dokusunun çıkarılması	-	-	-	-
<b>SF</b>	-	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı + beyin dokusunun çıkarılması
<b>LA</b>	-	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı + beyin dokusunun çıkarılması
<b>ALA</b>	-	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı + beyin dokusunun çıkarılması
<b>EPA</b>	-	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı + beyin dokusunun çıkarılması
<b>DHA</b>	-	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı	1 mL kan alımı + beyin dokusunun çıkarılması

### 5.5. Kan Alınması ve Beyin Dokusunun Çıkarılması

Hormon düzeylerinin analizi için anestezi altında sıçanlardan 15., 30., 60. ve 120. dk'ların sonunda subklavial venden 1 mL olmak üzere, bir uzman veteriner hekim tarafından kan alındı. Elde edilen kan, pıhtılaşmanın engellenmesi için sodyum sitratlı tüplere konuldu (0.3 mL, 0.109 M (%3,2) Na<sub>3</sub>-Sitrat).



**Şekil 5.1. Sıçanlardan kan alınması**

Kalbin sol ventrikülünden bir kanül vasıtasıyla önce kanın pıhtılaşmasını önleyen 1ml'lik heparin ve ardından serum fizyolojik verildi. Kalbin sağ atriuma bir kesi atılarak kanın tamamen akıtılması sağlandı. Sıçanın tüm kanı akıtılıp serum fizyolojik görülünce ve ilgili bölgeler (örneğin böbrek ve karaciğer) beyazlaşınca kadar işleme devam edildi, ardından %4 paraformaldehitfiksatif (PFA) verilerek dokuların tespiti için perfüzyon işlemi tamamlandı. Kafa derisi yüzüldü ve yBOS içinde kafatası üzerindeki kaslar uzaklaştırılarak temizlenmesi sağlandı. Daha sonra kafa sagittal düzlem boyunca ortadan ikiye kesildi ve beyin dokusu çıkarılarak %4'lük PBS solüsyonu içine alındı. Kesit alınma işlemine kadar saklamak üzere, beyinler önce 4°C'de 4 saat %4'lük PFA içinde, sonra 4°C'de %30'lük sükröz çözeltisi içinde bekletildi.

### **5.6. Plazma Glukoz Düzeylerinin Ölçülmesi**

Sıçanların plazma glukoz düzeyleri deney prosedüründe belirtilen sürelerin sonunda yapılan kan alma işlemi sırasında OneTouch Select (LifeScanInc, CA, 2009) marka glukometre ile mg/dL cinsinden ölçüldü.



**Şekil 5.2. Sıçanların plazma glukoz düzeylerinin ölçümü**

### **5.7. Hormonların Analizi**

Kan örnekleri 15., 30., 60. ve 120. dk'ların sonunda subklavialvenden 1 mL olmak üzere, bir uzman veteriner hekim tarafından alındı. Alınan kan örnekleri +4<sup>0</sup>C de 3000 rpm 10 dakika santrifüj edildi. Tüpün üst kısmında bulunan kan serumları ependorf tüplerine pipet yardımıyla alınarak ependorf tüpleri analize kadar -80<sup>0</sup>C de saklandı.

Ghrelın, leptın, CCK, GLP-1, peptid YY ve insülin hormonlarının analizleri kantitatif olarak ELISA tekniği ile her biri hormona özđün kitler (Elabscience Biotechnology Co.,Ltd) yardımıyla gerçekleştirildi. Bu şekilde her bir hormonun kantitatif olarak konsantrasyonu belirlendi.

Analizden bir gün önce serumlar +4 <sup>0</sup>C'ye alındı. Analiz günü serumlar ve kitler oda sıcaklığına gelene kadar 15 dakika bekletildi. Analizler için serumlar ¼ oranında seyreltildi. Bu işlemdede 27 µl serum ile 73 µl tampon çözelti ayrı bir ependorf tüpünde birleştirildi. Uygulanan prosedür Tablo 5.4'te belirtildiği gibidir.

**Tablo 5-4. ELISA işlem basamakları**

İşlem sırası	Yapılan işlem
1. basamak	Her bir kuyucuğa 100 µl standart veya örnek eklenir. 37 <sup>0</sup> C’de 90 dk inkübe edilir.
2. basamak	Standartlar veya örnekler uzaklaştırılır. Her bir kuyucuğa 100 µl Biotinli solüsyon eklenir. 37 <sup>0</sup> C’de 1 saat inkübe edilir.
3. basamak	Solüsyon uzaklaştırılır. Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır.
4. basamak	Her bir kuyucuğa 100 µl HRP konjuge solüsyonu eklenir. 37 <sup>0</sup> C’de 30 dk inkübe edilir.
5. basamak	Solüsyon uzaklaştırılır. 5 kez yıkama yapılır.
6. basamak	Her bir kuyucuğa 90 µl Substrat Reagent solüsyonu eklenir. 37 <sup>0</sup> C’de 15 dk inkübe edilir.
7. basamak	Her bir kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu eklenir. Hızlıca mikro plate okuyucu ile 450 nm’de okunur.
8. basamak	Sonuçlar hesaplanır.

## **5.8. Nöron Aktivasyonunun Değerlendirilmesi**

Nöron aktivasyonlarındaki değişim 0. ve 120. dakikaların sonunda sakrifiye edilen sıçanlardan uzman biyolog tarafından alınan hipotalamus kesitlerinde immünohistokimyasal boyama yöntemi ile araştırıldı.

### **5.8.1. Kesitlerin Alınması**

Sıçanlara 120. dk’nın sonunda sırasıyla fosfat tamponlu tuz çözeltisi ve %4 paraformaldehit fiksatif (PFA) ile kardiyak perfüzyon yapıldı. Sakrifiye edilen sıçanların beyinleri çıkarıldı. Beyinler önce 4°C’de 4 saat %4’lük PFA içinde, sonra 4°C’de 24 saat %30’luk sükröz çözeltisi içinde bekletildi. VT1000S vibratom ile 75 µm kalınlığında kesitler alındı.

### **5.8.2. İmmünohistokimyasal Boyama**

Hipotalamusun arkuat çekirdek bölgesini içeren beyin kesitleri anti-cFos immünohistokimyasal boyamalar için gruplandırıldı. Bir grup kesit ise, negatif kontrol olması bakımından ayrıldı. Beyin kesitleri, 30 dakikalık fosfat tamponlu tuz çözeltisiyle yıkanmasının ardından, 1 saat oda sıcaklığında 1x PBS’te 0,1% Triton-X-100 ve %15 keçi serumu içeren bloklama çözeltisinde bekletildi. Gruplarına göre, 1x PBS, %0,1 Triton-X-100 ve %5 keçi serumu içeren çözeltiye 1:5000 oranında anti-cFos antikoru (2250S, Cell Signaling) katılarak antikor karışımı hazırlandı. Bu

karışım beyin kesitlerine eklendi. Negatif kontrol olan kesitlere ise aynı karışım, antikorsuz olarak eklendi. Kesitler gece boyunca 4°C’de çalkalayıcıda bekletildi ve 3 defa 20’şer dakika boyunca PBS ile yıkandı. Sekonder antikor boyaması için 1:500 oranında Goat anti-RabbitIgG (H+L) SecondaryAntibody, AlexaFluor® 488 (A-11008, ThermoScientific) yeşil sekonder antikorunu içeren 1x PBS, %0,1 Triton-X-100 ve %5 keçi serumu çözeltisinde seyreltilti. Sekonder antikor karışımı negatif kontrol kesitlerine de eklendi. Kesitler 3 defa 20’şer dakika boyunca PBS ile yıkandı ve lamlara aktarıldı. Kesitlerin kurummasının ardından kapatma maddesi (mounting medium) eklendi ve lameller ile üstleri kapatıldı.

### **5.8.3. Floresan Görüntüleme**

Immünohistokimya boyamasının ardından floresan görüntüleme Zeiss LSM 780 Konfokal Mikroskop ile yapıldı. Yeşil anti-MCH antikorunu görüntüleyebilmek için 488 nm dalga boyu kullanıldı. Konfokal mikroskop ile alınan görüntüler hücre sayımı yapmak için ImageJ programına aktarıldı.

### **5.9. İstatistiksel Analiz ve Raporlama**

Çalışmanın başında, geniş etki büyüklüğü (%50) % 5 hata ve % 80 güç ile her grupta 7, toplamda 42 hayvan olması gerektiği belirlenmiştir. Uygulanacak işlemler sırasında olabilecek hayvan kayıpları da göz önünde bulundurularak, her grupta en fazla 10 adet sıçan olacak şekilde, toplam hayvan sayısı 60 adet olarak saptanmıştır. Çalışma sonunda yapılan güç analizinde ise, toplam 60 hayvan için geniş etki büyüklüğü (0.52) %5 hata ile %85 güç hesaplanarak, çalışma tamamlanmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılıma uygunluk analitik ve grafiksel yöntemler kullanılarak test edildi. Bağımsız gruplar için Tek yönlü ANOVA kullanıldı ve gruplar arasındaki farklılıklar post-hoc testleri ile incelendi. Bağımlı gruplarda Tekrarlı ölçümlerde ANOVA kullanıldı. Analizler IBM SPSS 22.0 ve Microsoft Office Excel 2010 kullanıldı, sonuçlar % 5 anlamlılık seviyesinde yorumlandı.

### **5.10. Çalışmanın Sınırlılıkları**

Bu çalışma, bir hayvan deneyi olarak yürütülmüştür. Elde edilen verilerin insanlarda yapılan klinik ve kohort çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Kullanılan yağ asitlerinin saflığının %60-90 aralığında olması da verileri etkileyebilecek bir sınırlılık oluşturmaktadır. Hipotalamusta araştırılan nöron aktivasyonu bir ön bulgu olarak düşünülmüş olup, her grubun %25'inde analizler yapılmıştır.



## 6. BULGULAR

Bu çalışmada sıçanlarda açlık-tokluk metabolizması ile ilişkili bazı parametreler üzerine omega yağ asitlerinin kısa süreli olarak etkisi araştırılmıştır.

### 6.1. Plazma Glukoz Seviyelerinin (PG) Değerlendirilmesi

**Tablo 6-1. Grupların 60. dakikadaki plazma glukozu seviyeleri**

Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (mg/dL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
BAŞ	105,60 $\pm$ 8,04			
SF	101,10 $\pm$ 13,08	- 4,50	0,867	0,509
LA	109,50 $\pm$ 19,61	+ 3,90		
ALA	109,10 $\pm$ 16,84	+ 3,50		
EPA	99,60 $\pm$ 14,63	- 6,0		
DHA	109,10 $\pm$ 14,44	+ 3,50		

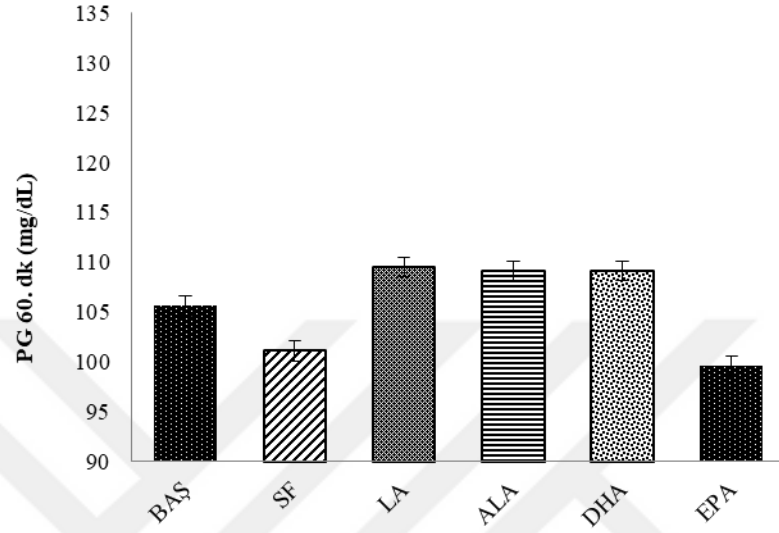
**Tablo 6-2. Grupların 120. dakikadaki plazma glukozu seviyeleri (mg/dL)**

Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (mg/dL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
BAŞ	105,60 $\pm$ 8,04			
SF	117,00 $\pm$ 18,52	+ 11,40	3,304	0,011**
LA	104,80 $\pm$ 15,78	- 0,80		
ALA	124,50 $\pm$ 27,12	+ 18,90		
EPA	105,70 $\pm$ 19,98	+ 0,10		
DHA	128,10 $\pm$ 13,22	+ 22,50		

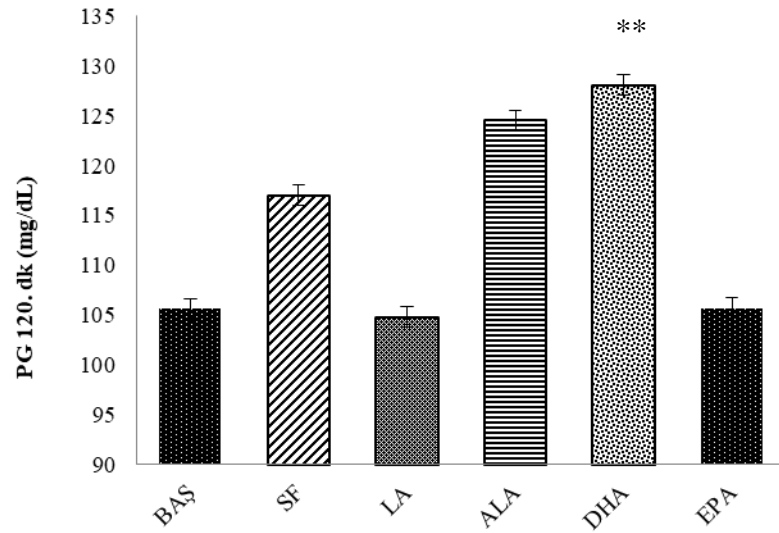
\*\* p<0.01

Sıçanların başlangıca göre 60. dk ve 120. dk'daki plazma glukoz seviyeleri Tablo 6.1 ve Tablo 6.2'de gösterilmiştir. Başlangıç ile karşılaştırıldığında 60.dk plazma glukoz düzeylerinde SF ve EPA gruplarında, 120. dk plazma glukoz düzeylerinde ise sadece LA grubunda düşüş olduğu; diğer tüm gruplarda artış olduğu

gözenmiştir. Grupların 60. dk plazma glukoz düzeyleri değişimleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, 120. dk'da DHA grubunun plazma glukoz düzeylerindeki başlangıca göre artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ) (Şekil 6.1 ve 6.2).



Şekil 6.1. Grupların 60.dk'daki PG değerleri



Şekil 6.2. Grupların 120.dk'daki PG değerleri



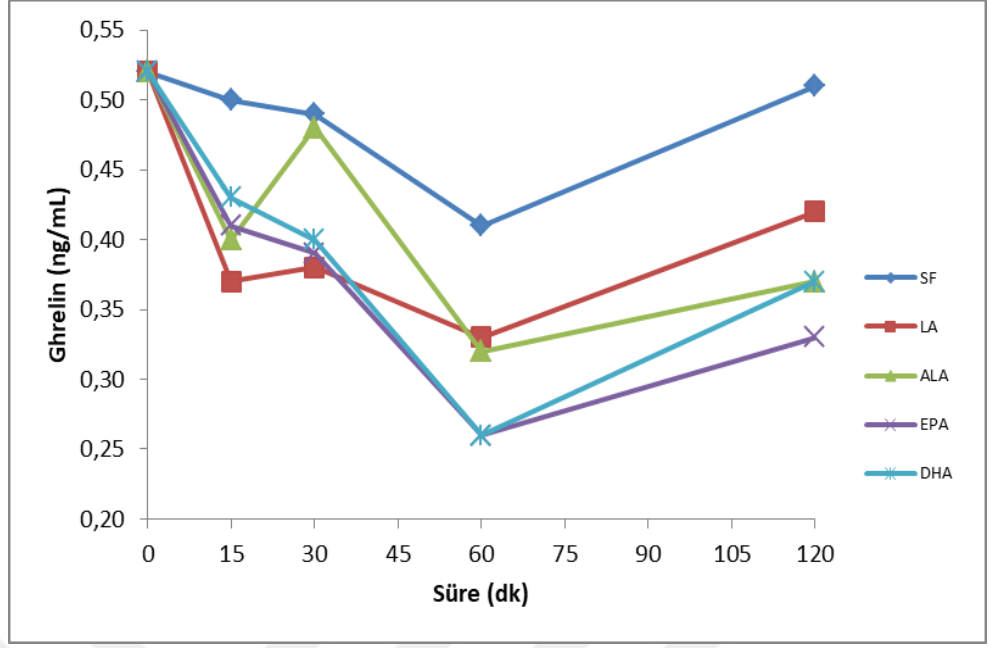
## 6.2. Hormon Düzeylerinin Zamana Bağlı Olarak Değerlendirilmesi

Tablo 6-3. Grupların zamana bağlı ghrelin hormon düzeyleri (ng/mL)

Gruplar	Başlangıç	15. dk	30. dk	60. dk	120. dk	F Değeri	p Değeri
SF		0,50 ± 0,05	0,49 ± 0,17	0,41 ± 0,11	0,51 ± 0,07	1,31	0,295
LA		0,37 ± 0,10 <sup>c,d</sup>	0,38 ± 0,10	0,33 ± 0,12	0,42 ± 0,03	4,60	0,006**
ALA	0,52 ± 0,05	0,40 ± 0,10	0,48 ± 0,06 <sup>a</sup>	0,32 ± 0,08 <sup>a</sup>	0,37 ± 0,06	8,41	0,001***
EPA		0,41 ± 0,07 <sup>c,d</sup>	0,39 ± 0,11 <sup>a</sup>	0,26 ± 0,07 <sup>a</sup>	0,33 ± 0,08 <sup>a</sup>	9,71	0,001***
DHA		0,43 ± 0,14 <sup>c,d</sup>	0,40 ± 0,14	0,26 ± 0,06 <sup>g</sup>	0,37 ± 0,06	6,63	0,011*

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, <sup>a</sup> Başlangıca göre p<0.05, <sup>b</sup> 15. dk ile 30. dk p<0.05, <sup>c</sup> 15. dk ile 60. dk p<0.05, <sup>d</sup> 15. dk ile 120. dk p<0.05, <sup>e</sup> 30. dk ile 60. dk p<0.05, <sup>f</sup> 30. dk ile 120. dk p<0.05, <sup>g</sup> 60. dk ile 120. dk p<0.05.

Tablo 6.3'te grupların zamana bağlı ghrelin hormon düzeylerindeki değişim gösterilmiştir. LA grubunda 15. dk'daki ghrelin düzeyinin, 60. dk ve 120. dk'daki düzeylerine göre anlamlı olarak farklı olduğu saptanmıştır (p<0.05). ALA ve DHA gruplarında ise başlangıç düzeyi ile karşılaştırıldığında 30. dk ve 60. dk'daki ghrelin düzeyleri anlamlı olarak düşmüştür (p<0.05). Ghrelin hormonunda en fazla düşüşün ise EPA grubunda olduğu belirlenmiştir. Bu grupta hormon düzeyindeki azalış, tüm zaman aralıkları arasında istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).



**Şekil 6.3. Grupların ghrelin hormon düzeyleri**

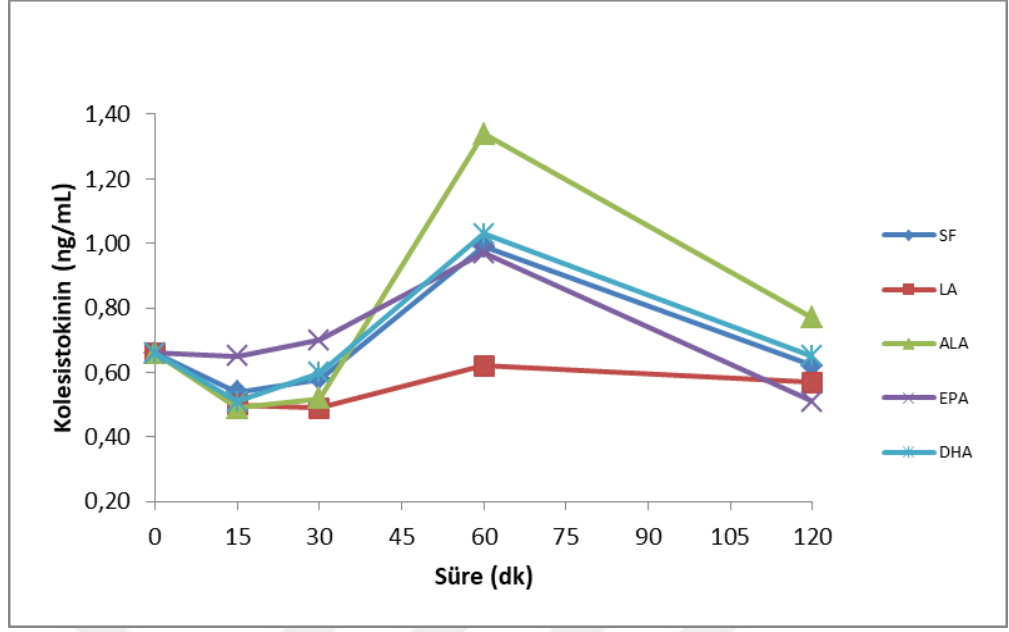
Şekil 6.3. grupların ghrelin hormon düzeylerinin zamana bağlı değişimini göstermektedir. En fazla düşüş EPA alan grupta iken, omega-3 yağ asitleri olan ALA, EPA ve DHA gruplarındaki düşüşün, omega-6 yağ asidi olan LA'dan fazla olduğu görülmüştür.

**Tablo 6-4. Grupların zamana bağlı kolesistokinin hormon düzeyleri (ng/mL)**

Gruplar	Başlangıç	15. dk	30. dk	60. dk	120. dk	F Değeri	p Değeri
SF		0,54 ± 0,11a	0,58 ± 0,17	0,99 ± 0,29 <sup>a,c,e</sup>	0,62 ± 0,16	36,545	0,001***
LA		0,50 ± 0,06	0,49 ± 0,18 <sup>e</sup>	0,62 ± 0,12	0,57 ± 0,13	2,969	0,034
ALA	0,66 ± 0,09	0,49 ± 0,08	0,52 ± 0,15	1,34 ± 0,08 <sup>a,c,e,g</sup>	0,77 ± 0,14 <sup>d,f</sup>	83,135	0,001***
EPA		0,65 ± 0,12	0,70 ± 0,14	0,97 ± 0,13 <sup>a,c,e,g</sup>	0,51 ± 0,11	16,953	0,001***
DHA		0,51 ± 0,10	0,60 ± 0,18	1,03 ± 0,20 <sup>a,c,e,g</sup>	0,65 ± 0,13	15,040	0,001***

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, <sup>a</sup> Başlangıca göre p<0.05, <sup>b</sup> 15. dk ile 30. dk p<0.05, <sup>c</sup> 15. dk ile 60. dk p<0.05, <sup>d</sup> 15. dk ile 120. dk p<0.05, <sup>e</sup> 30. dk ile 60. dk p<0.05, <sup>f</sup> 30. dk ile 120. dk p<0.05, <sup>g</sup> 60. dk ile 120. dk p<0.05.

Grupların zamana bağlı olarak kolesistokinin hormon düzeyleri Tablo 6.4'te gösterilmiştir. LA grubu kolesistokinin düzeyinde 30.dk'da büyük bir düşüş olduğu ve 60. dk'da tekrar yükseldiği görülmüştür (p<0.05). EPA ve DHA gruplarının ise 60. dk'da kolesistokininin en yüksek düzeye ulaştığı ve bunun tüm zaman aralıklarından anlamlı olarak farklı olduğu bulunmuştur (p<0.05). En yüksek kolesistokinin düzeyi ise 60.dk'da ALA grubundadır, bu düzey diğer zaman aralıklarındaki düzeylerden anlamlı olarak yüksektir (p<0.05).



**Şekil 6.4. Grupların kolesistokinin hormon düzeyleri**

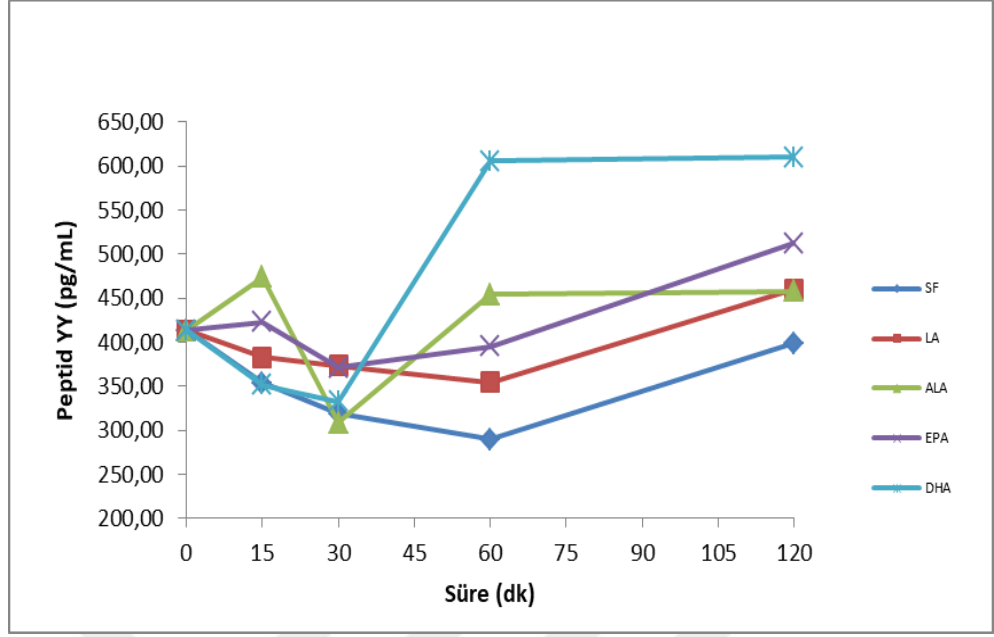
Kolesistokinin hormonu düzeyi tüm gruplarda 60. dk'da pik yaparken, en yüksek düzey ise ALA grubunda belirlenmiştir. Omega-3 yağ asitleri gruplarının daha yüksek kolesistokinin yanıtına neden olduğu, LA'nın ise kolesistokinin düzeylerinde en az değişime yol açtığı bulunmuştur (Şekil 6.4.).

**Tablo 6-5. Grupların zamana bağlı peptid-YY hormon düzeyleri (pg/mL)**

Gruplar	Başlangıç	15. dk	30. dk	60. dk	120. dk	F Değeri	p Değeri
SF		353,32 ± 69,67	318,58 ± 44,43	289,78 ± 58,38	398,89 ± 136,20	2,998	0,329
LA		382,73 ± 46,78	373,18 ± 47,90	354,16 ± 76,12	459,98 ± 129,20	2,134	0,099
ALA	413,57 ± 108,07	473,73 ± 97,57 <sup>b</sup>	308,32 ± 38,05	453,92 ± 100,98	457,82 ± 91,68	4,248	0,007**
EPA		422,84 ± 138,77	371,15 ± 55,53	395,30 ± 102,66	512,23 ± 64,58	2,438	0,067
DHA		351,56 ± 104,93 <sup>c,d</sup>	332,46 ± 60,65 <sup>e,f</sup>	605,42 ± 71,02 <sup>a</sup>	610,29 ± 76,16 <sup>a</sup>	22,062	0,001***

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, <sup>a</sup> Başlangıca göre p<0.05, <sup>b</sup> 15. dk ile 30. dk p<0.05, <sup>c</sup> 15. dk ile 60. dk p<0.05, <sup>d</sup> 15. dk ile 120. dk p<0.05, <sup>e</sup> 30. dk ile 60. dk p<0.05, <sup>f</sup> 30. dk ile 120. dk p<0.05, <sup>g</sup> 60. dk ile 120. dk p<0.05.

Peptid-YY hormonu düzeylerinin zamana bağlı değişimi Tablo 6.5’de gösterilmiştir. Omega-6 yağ asidi olan LA grubunda peptid-YY düzeylerinde zamana göre anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (p>0.05). Buna karşılık omega-3 yağ asidi grubu içerisinde ALA’nın 30. dk’da düzeyindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken (p<0.05), zamana bağlı olarak peptid-YY düzeyinde en fazla değişim DHA alan grupta belirlenmiştir. DHA grubunun peptid-YY düzeyleri 30. dk’da 332,46 ± 60,65 pg/mL’ye düşmüş ve 120. dk’da 610,29 ± 76,16 pg/mL’ye kadar yükselmiş olup bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).



**Şekil 6.5. Grupların peptid-YY hormon düzeyleri**

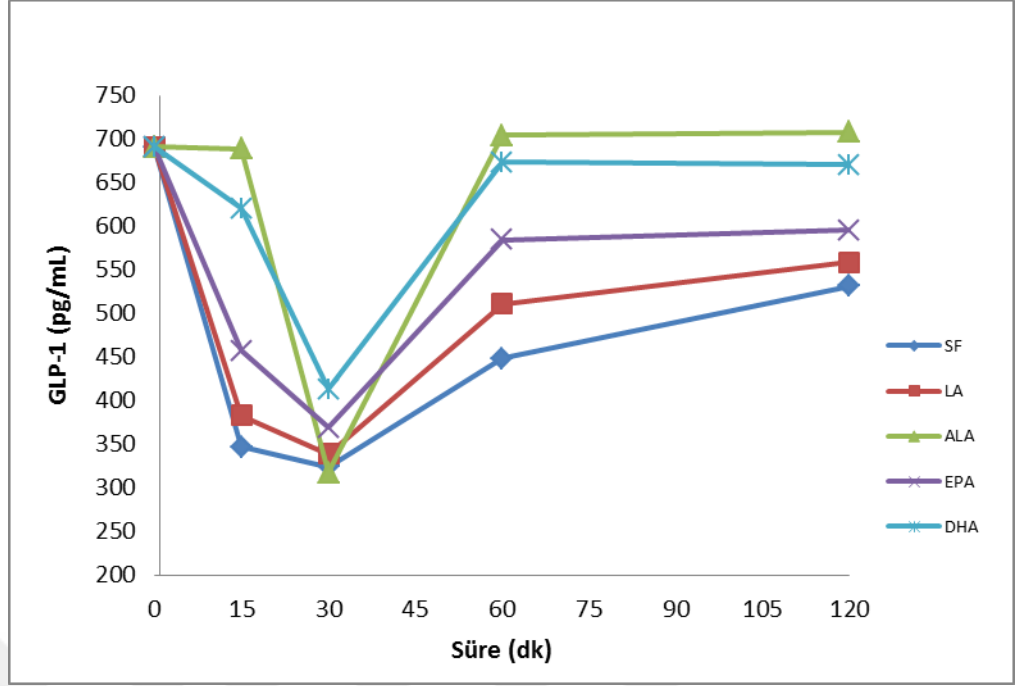
Zamana bağlı olarak peptid-YY hormon düzeylerine bakıldığında 30. dk ile 60. dk arasında omega-3 yağ asitleri gruplarında artış, LA grubunda ise düşüş olduğu ve 120. dk'nın sonunda en yüksek düzeylerin DHA ve EPA gruplarında görüldüğü, LA ve ALA gruplarının düzeylerinin ise yaklaşık aynı olduğu belirlenmiştir (Şekil 6.5).

**Tablo 6-6. Grupların zamana bağlı GLP-1 hormonu düzeyleri (pg/mL)**

Gruplar	Başlangıç	15. dk	30. dk	60. dk	120. dk	F Değeri	p Değeri
SF		347,07 ± 103,42 <sup>a,d</sup>	323,83 ± 141,76 <sup>a</sup>	448,14 ± 136,70 <sup>a</sup>	531,58 ± 162,83	11,838	0,001***
LA		382,87 ± 80,43 <sup>a</sup>	339,15 ± 122,90 <sup>a,f</sup>	510,57 ± 194,31	558,71 ± 126,57	10,793	0,001***
ALA	690,63 ± 70,25	688,61 ± 85,22	317,70 ± 97,06 <sup>a,b,e,f</sup>	704,37 ± 48,26	707,58 ± 116,71	46,344	0,001***
EPA		457,08 ± 210,49	368,66 ± 144,24 <sup>a,f</sup>	584,10 ± 109,15	595,19 ± 120,05	6,343	0,001***
DHA		620,16 ± 217,39	413,35 ± 200,19 <sup>a,f</sup>	673,10 ± 66,33	670,05 ± 111,04	5,075	0,003**

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, <sup>a</sup> Başlangıca göre p<0.05, <sup>b</sup> 15. dk ile 30. dk p<0.05, <sup>c</sup> 15. dk ile 60. dk p<0.05, <sup>d</sup> 15. dk ile 120. dk p<0.05, <sup>e</sup> 30. dk ile 60. dk p<0.05, <sup>f</sup> 30. dk ile 120. dk p<0.05, <sup>g</sup> 60. dk ile 120. dk p<0.05.

Grupların zamana bağlı olarak GLP-1 hormon düzeylerine bakıldığında, 30. dk'da ALA grubunun GLP-1 düzeylerinin  $317,70 \pm 97,06$  pg/mL ile diğer tüm zaman aralıklarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Diğer omega-3 yağ asitleri olan EPA ve DHA gruplarının 30. dk'daki GLP-1 düzeyleri başlangıca ve 120. dk'daki düzeylere göre anlamlı olarak düşüktür ( $p<0.001$ ). LA grubunun ise ilk 30 dk'daki GLP-1 düzeyleri başlangıca göre anlamlı olarak düşük bulunurken ( $p<0.001$ ), 120. dk'nın sonunda  $558,71 \pm 126,57$  pg/mL olduğu saptanmıştır (Tablo 6.6).



**Şekil 6.6. Grupların GLP-1 hormonu düzeyleri**

Şekil 6.6’da grupların zamana bağlı GLP-1 hormon düzeylerindeki değişim gösterilmiştir. ALA grubun 30. dk’da GLP-1 düzeyinin en fazla düşüş gösterdiği, buna karşılık 60. dk ve 120. dk’daki GLP-1 düzeylerin diğer tüm gruplardan yüksek olduğu saptanmıştır. Omega-6 yağ asidi LA grubunun, omega-3 yağ asitleri gruplarından daha düşük bir GLP-1 yanıtı meydana getirdiği belirlenmiştir.

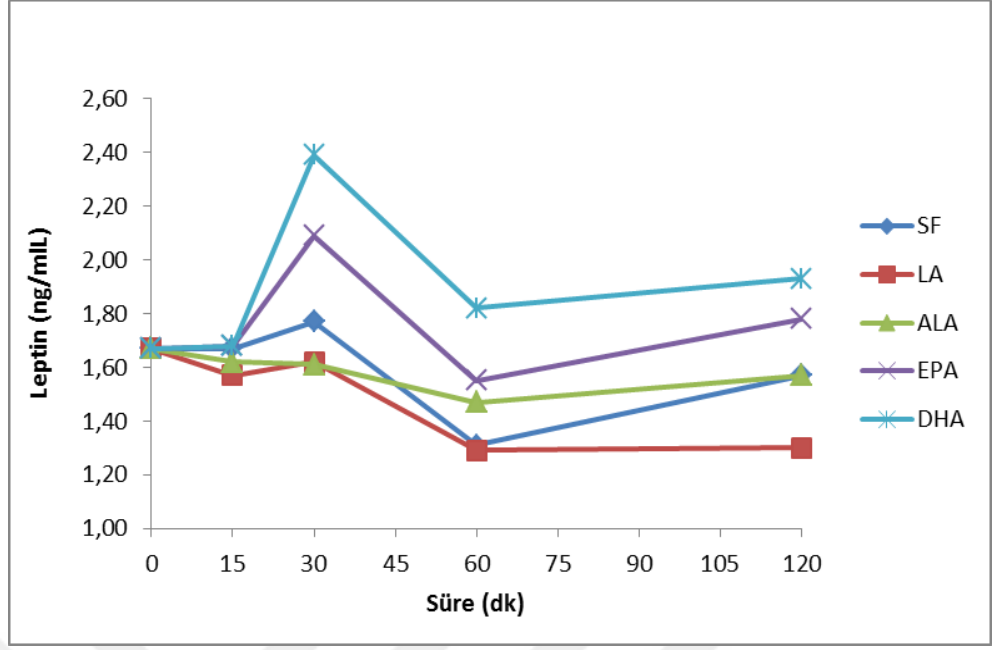


**Tablo 6-7. Grupların zamana bağlı leptin hormon düzeyleri (ng/mL)**

Gruplar	Başlangıç	15. dk	30. dk	60. dk	120. dk	F Değeri	p Değeri
SF		1,67 ± 0,25	1,77 ± 0,28 <sup>e</sup>	1,31 ± 0,17	1,57 ± 0,18	4,772	0,004**
LA		1,57 ± 0,48	1,62 ± 0,26 <sup>e</sup>	1,29 ± 0,17 <sup>a</sup>	1,30 ± 0,14	3,299	0,023
ALA	1,67 ± 0,24	1,62 ± 0,20	1,61 ± 0,20	1,47 ± 0,13	1,57 ± 0,12	1,445	0,242
EPA		1,68 ± 0,18	2,09 ± 0,43	1,55 ± 0,22	1,78 ± 0,93	1,554	0,246
DHA		1,68 ± 0,17	2,39 ± 0,91	1,82 ± 0,23	1,93 ± 0,64	2,600	0,055

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, <sup>a</sup> Başlangıca göre p<0.05, <sup>b</sup> 15. dk ile 30. dk p<0.05, <sup>c</sup> 15. dk ile 60. dk p<0.05, <sup>d</sup> 15. dk ile 120. dk p<0.05, <sup>e</sup> 30. dk ile 60. dk p<0.05, <sup>f</sup> 30. dk ile 120. dk p<0.05, <sup>g</sup> 60. dk ile 120. dk p<0.05.

Zamana bağlı olarak leptin hormonu düzeyleri karşılaştırıldığında; yalnızca LA grubunun 60.dk'daki leptin düzeyinin en düşük olduğu, bu grubun başlangıç ve 30.dk'daki leptin düzeyine göre anlamlı olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır (p<0.01). Omega-3 yağ asitleri gruplarının leptin düzeylerinde zamana bağlı olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05) (Tablo 6.7).



**Şekil 6.7. Grupların leptin hormon düzeyleri**

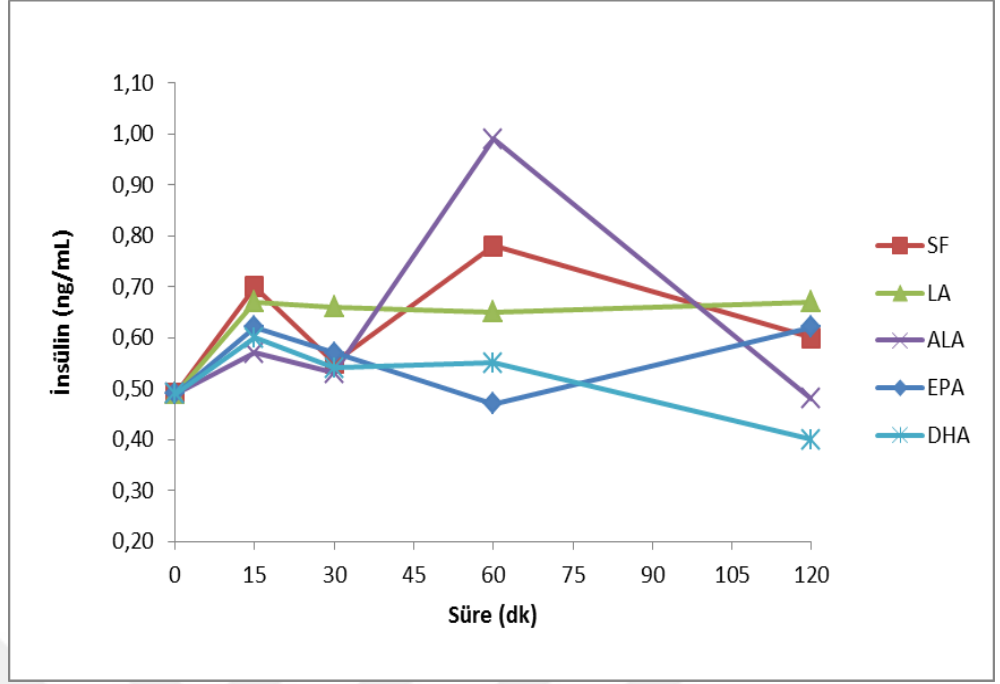
Grupların leptin düzeylerindeki zamana bağlı değişimler Şekil 6.7’de gösterilmiştir. İki saatlik sürenin sonunda LA grubunun leptin düzeyi en düşük iken, başlangıca göre en az değişimin ALA grubunda olduğu saptanmıştır. Omega-3 yağ asitleri arasında en yüksek leptin düzeylerine ise DHA grubunun sahip olduğu bulunmuştur.

**Tablo 6-8. Grupların zamana bağlı insülin hormon düzeyleri (ng/mL)**

Gruplar	Başlangıç	15. dk	30. dk	60. dk	120. dk	F Değeri	p Değeri
SF		0,70 ± 0,21	0,55 ± 0,11 <sup>e</sup>	0,78 ± 0,12 <sup>a</sup>	0,60 ± 0,16	4,912	0,003**
LA		0,67 ± 0,18	0,66 ± 0,17	0,65 ± 0,22	0,67 ± 0,34	1,032	0,406
ALA	0,49 ± 0,12	0,57 ± 0,20	0,53 ± 0,28	0,99 ± 0,19 <sup>a,e,g</sup>	0,48 ± 0,11	11,409	0,001***
EPA		0,62 ± 0,07	0,57 ± 0,17	0,47 ± 0,11 <sup>g</sup>	0,62 ± 0,09	2,791	0,043*
DHA		0,60 ± 0,26	0,54 ± 0,12	0,55 ± 0,09	0,40 ± 0,09	2,206	0,091

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, <sup>a</sup> Başlangıca göre p<0.05, <sup>b</sup> 15. dk ile 30. dk p<0.05, <sup>c</sup> 15. dk ile 60. dk p<0.05, <sup>d</sup> 15. dk ile 120. dk p<0.05, <sup>e</sup> 30. dk ile 60. dk p<0.05, <sup>f</sup> 30. dk ile 120. dk p<0.05, <sup>g</sup> 60. dk ile 120. dk p<0.05.

Grupların zaman bağlı insülin düzeylerine bakıldığında, LA grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken (p>0.05), en büyük değişimin 60.dk'daki ALA grubunda olduğu belirlenmiştir (Tablo 6.8). ALA grubunun 60.dk'daki düzeyi 0,99 ± 0,19 ng/mL olarak belirlenmiş olup, diğer tüm zaman aralıklarından istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksektir (p<0.01). Diğer iki omega-3 yağ asidi arasında, yalnızca EPA grubunun 60.dk ve 120.dk düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0.05).



**Şekil 6.8. Grupların insülin hormon düzeyleri**

Zamana bağlı olarak grupların insülin düzeylerindeki değişim incelendiğinde, tüm grupların 15. dk ve 30. dk'larda insülin düzeylerinin arttığı, en fazla pik değerinin 60. dk'da ALA grubunda olduğu saptanmıştır. En düşük insülin düzeylerinin ise 120. dk'nın sonunda DHA ve ALA grubunda olduğu belirlenmiştir (Şekil 6.8).

### 6.3. Hormon düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması

**Tablo 6-9. Grupların 15. dakikadaki ghrelin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (ng/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	0,51 $\pm$ 0,05			
2	SF	0,50 $\pm$ 0,05	- 0,01		
3	LA	0,37 $\pm$ 0,10	- 0,13	2,755	0,042*
4	ALA	0,40 $\pm$ 0,10	- 0,11		
5	EPA	0,41 $\pm$ 0,08	- 0,10		
6	DHA	0,43 $\pm$ 0,15	- 0,08		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 1-3 için p<0.05

Grupların 15. dk'daki ghrelin düzeyleri Tablo 6.9'da gösterilmiştir. Başlangıca göre en düşük düzeyin LA grubunda olduğu (0,37  $\pm$  0,10 ng/mL) saptanmıştır. LA grubu ghrelin düzeyinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak diğer tüm gruplardan düşük olduğu belirlenmiştir (p<0.05).

**Tablo 6-10. Grupların 30. dakikadaki ghrelin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (ng/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	0,51 $\pm$ 0,05			
2	SF	0,49 $\pm$ 0,17	- 0,01		
3	LA	0,37 $\pm$ 0,09	- 0,13	2,392	0,051
4	ALA	0,48 $\pm$ 0,06	- 0,03		
5	EPA	0,39 $\pm$ 0,11	- 0,12		
6	DHA	0,40 $\pm$ 0,14	- 0,10		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

Ghrelin hormonunun 30. dk'daki düzeyleri incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 6.10).

**Tablo 6-11. Grupların 60. dakikadaki ghrelin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (ng/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	0,51 $\pm$ 0,05			
2	SF	0,41 $\pm$ 0,11	- 0,10		
3	LA	0,33 $\pm$ 0,11	- 0,18	10,866	0,001***
4	ALA	0,32 $\pm$ 0,07	- 0,18		
5	EPA	0,26 $\pm$ 0,07	- 0,24		
6	DHA	0,26 $\pm$ 0,06	- 0,25		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 1-3, 1-4, 1-5 ve 1-6 için p<0.05.

Grupların 60. dk'daki ghrelin seviyeleri karşılaştırıldığında; başlangıca göre LA, ALA, EPA ve DHA gruplarındaki değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0.001). En fazla değişimin ise DHA grubunda olduğu (0,26  $\pm$  0,06 ng/mL;  $\Delta$ = - 0,25) saptanmıştır (Tablo 6.11).

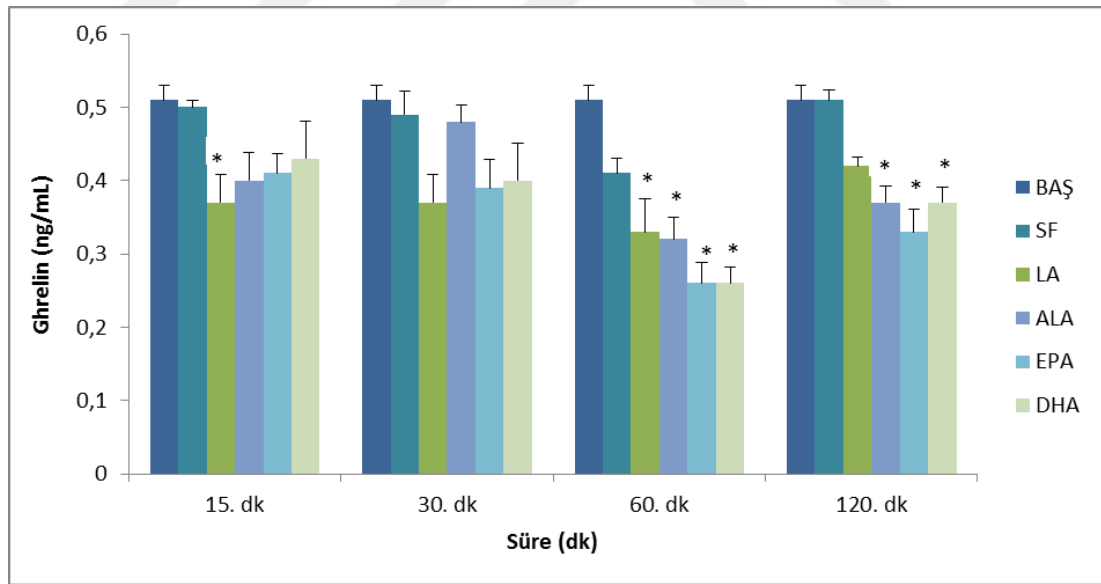
**Tablo 6-12. Grupların 120. dakikadaki ghrelinin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (ng/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	0,51 $\pm$ 0,05			
2	SF	0,51 $\pm$ 0,07	0		
3	LA	0,42 $\pm$ 0,03	- 0,08	12,621	0,001***
4	ALA	0,37 $\pm$ 0,05	- 0,14		
5	EPA	0,33 $\pm$ 0,08	- 0,17		
6	DHA	0,37 $\pm$ 0,06	- 0,14		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 1-4, 1-5 ve 1-6 için p<0.05; B. 2-4, 2-5 ve 2-6 için p<0.05; C. 3-5 için p<0.05.

Ghrelinin hormonunun 120. dk'daki düzeylerine bakıldığında, omega-3 yağ asitleri gruplarında başlangıca göre anlamlı düzeyde bir düşüş olduğu (p<0.001), en fazla değişimin ise EPA grubunda olduğu belirlenmiştir (Tablo 6.12 ve Şekil 6.9).



\* Başlangıca göre p<0.05

**Şekil 6.9. Grupların ghrelinin seviyeleri**

**Tablo 6-13. Grupların 15. dakikadaki kolesistokin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (ng/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	0,66 $\pm$ 0,09			
2	SF	0,64 $\pm$ 0,11	- 0,02		
3	LA	0,50 $\pm$ 0,07	- 0,16	5,139	0,001***
4	ALA	0,49 $\pm$ 0,09	- 0,17		
5	EPA	0,65 $\pm$ 0,12	- 0,01		
6	DHA	0,51 $\pm$ 0,11	- 0,15		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 1-3, 1-4 ve 1-6 için p<0.05; B. 4-5 için p<0.05.

Grupların 15. dk'daki kolesistokin düzeyleri Tablo 6.13'te gösterilmiştir. Başlangıç seviyesi ile SF ve EPA gruplarının kolesistokin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmazken (p=1,00); LA, ALA ve DHA grupları ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0.05). En düşük kolesistokin düzeyinin ALA grubunda (0,49  $\pm$  0,09 ng/mL) olduğu saptanmıştır.



**Tablo 6-14. Grupların 30. dakikadaki kolesistokin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (ng/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	0,66 $\pm$ 0,09			
2	SF	0,53 $\pm$ 0,10	- 0,13		
3	LA	0,49 $\pm$ 0,18	- 0,17	3,094	0,017*
4	ALA	0,52 $\pm$ 0,15	- 0,14		
5	EPA	0,70 $\pm$ 0,14	+ 0,04		
6	DHA	0,60 $\pm$ 0,18	- 0,06		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 3-5 için p<0.05.

Grupların 30. dk'daki kolesistokin düzeylerine bakıldığında, başlangıca göre sadece EPA grubunun kolesistokin düzeyinde artış, diğer tüm grupların kolesistokin düzeyinde azalış olduğu saptanmıştır (Tablo 6.14). En düşük değer LA grubunda (0,49  $\pm$  0,18 ng/mL) belirlense de başlangıca göre grupların kolesistokin düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Gruplar arası bakıldığında ise, LA grubunun kolesistokin düzeyleri EPA grubundan anlamlı olarak düşüktür (p<0.05).

**Tablo 6-15. Grupların 60. dakikadaki kolesistokin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (ng/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	0,66 $\pm$ 0,09			
2	SF	0,78 $\pm$ 0,10	+ 0,11		
3	LA	0,62 $\pm$ 0,12	- 0,04	38,614	0,001***
4	ALA	1,34 $\pm$ 0,08	+ 0,67		
5	EPA	0,97 $\pm$ 0,13	+ 0,31		
6	DHA	1,03 $\pm$ 0,20	+ 0,37		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 1-4, 1-5 ve 1-6 için p<0.05; B. 2-4, 2-5 ve 2-6 için p<0.05; C. 3-4, 3-5 ve 3-6 için p<0.05; D. 4-5 ve 4-6 için p<0.05.

Kolesistokin düzeylerinin başlangıca göre değişimi gruplar arası karşılaştırıldığında; sadece LA grubunda düşüş olduğu, en fazla artışın ALA grubunda olduğu (1,34  $\pm$  0,08 ng/mL,  $\Delta$ = +0,67) saptanmıştır (Tablo 6.15). Başlangıca göre omega-3 yağ asitleri gruplarının kolesistokin yanıtındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı iken (p<0.05), ALA grubunun kolesistokin düzeyinin diğer tüm gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0.001). Omega-6 yağ asidi olan LA grubunun kolesistokin düzeyi (0,62  $\pm$  0,12 ng/mL) ise diğer tüm omega-3 yağ asidi gruplarından anlamlı seviyede düşüktür (p<0.001).

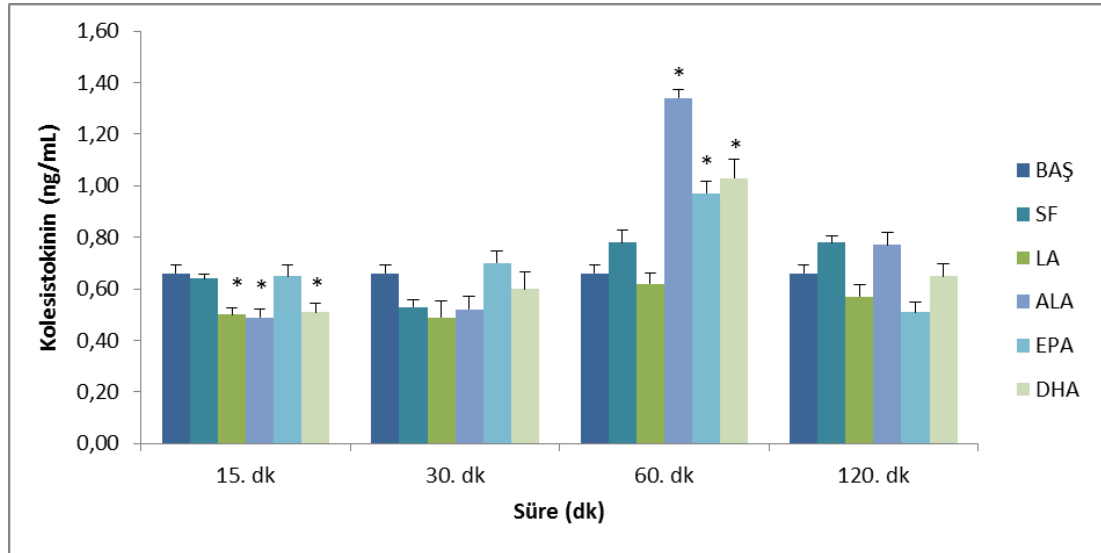
**Tablo 6-16. Grupların 120. dakikadaki kolesistokinin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (ng/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	0,66 $\pm$ 0,09			
2	SF	0,78 $\pm$ 0,21	+ 0,11		
3	LA	0,57 $\pm$ 0,13	- 0,09	4,789	0,001***
4	ALA	0,77 $\pm$ 0,14	+ 0,11		
5	EPA	0,51 $\pm$ 0,11	- 0,15		
6	DHA	0,65 $\pm$ 0,13	- 0,01		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 2-5 ve 4-5 için p<0.05.

Grupların 120. dk'daki kolesistokinin düzeyleri incelendiğinde ise; başlangıca göre diğer tüm grupların kolesistokinin düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05). En yüksek kolesistokinin düzeyinin ALA grubunda (0,77  $\pm$  0,14 ng/mL), en düşük ise EPA grubunda (0,51  $\pm$  0,11 ng/mL) olduğu ve bu iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 6.16 ve Şekil 6.10).



\* Başlangıca göre p<0.05

**Şekil 6.10. Grupların kolesistokinin düzeyleri**

**Tablo 6-17. Grupların 15. dakikadaki peptid YY düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (pg/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	413,57 $\pm$ 108,07			
2	SF	353,32 $\pm$ 74,48	- 60,25		
3	LA	382,73 $\pm$ 50,01	- 30,83	1,615	0,177
4	ALA	473,73 $\pm$ 104,31	+ 60,16		
5	EPA	422,84 $\pm$ 148,35	+ 9,27		
6	DHA	351,56 $\pm$ 112,18	- 62,01		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

Grupların 15. dk'daki peptid YY seviyeleri Tablo 6.17'de gösterilmiştir. En az değişimin EPA grubunda ( $\Delta= + 9,27$ ), en fazla değişimin ise DHA grubunda ( $\Delta= - 62,01$ ) olduğu belirlense de başlangıca göre ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6-18. Grupların 30. dakikadaki peptid YY düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (pg/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	413,57 $\pm$ 108,07			
2	SF	318,58 $\pm$ 44,43	- 94,98		
3	LA	373,18 $\pm$ 47,90	- 40,39	3,580	0,017**
4	ALA	308,32 $\pm$ 38,05	- 105,25		
5	EPA	371,15 $\pm$ 55,53	- 42,42		
6	DHA	332,46 $\pm$ 60,65	- 81,11		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 1-4 için p<0.05.

Peptid YY hormonunun 30. dk'da gruplar arası düzeyleri karşılaştırıldığında, başlangıca göre ALA grubunun en fazla düşüş gösterdiği ( $308,32 \pm 38,05$  pg/mL,  $\Delta= - 105,25$ ) ve yalnızca bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p<0.01$ ) (Tablo 6.18).

**Tablo 6-19. Grupların 60. dakikadaki peptid YY düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (pg/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	413,57 $\pm$ 108,07			
2	SF	289,78 $\pm$ 58,38	- 123,78		
3	LA	354,16 $\pm$ 76,12	- 59,41		
4	ALA	453,92 $\pm$ 100,98	+ 40,35	13,299	0,001***
5	EPA	395,30 $\pm$ 102,66	- 18,27		
6	DHA	605,42 $\pm$ 71,02	+ 191,84		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 1-6, 2-6, 3-6, 4-6 ve 5-6 için p<0.05.

Grupların 60. dk'daki peptid YY hormonu düzeyleri incelendiğinde (Tablo 6.19), başlangıca göre en fazla değişim DHA grubunda belirlenmiş ( $\Delta$ = + 191,84), bu aralıktaki peptid YY düzeyleri 605,42  $\pm$  71,02 pg/mL olarak saptanmıştır. Bu grubun hem başlangıca göre hem de diğer gruplara göre peptid YY düzeyleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

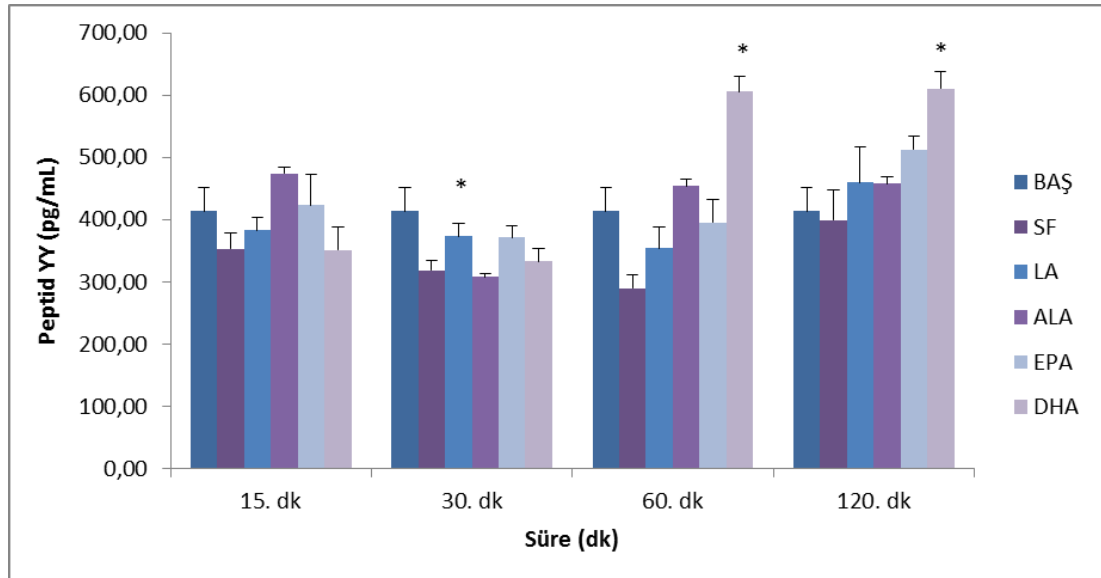
**Tablo 6-20. Grupların 120. dakikadaki peptid YY düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (pg/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	413,57 $\pm$ 108,07			
2	SF	398,89 $\pm$ 136,20	- 14,67		
3	LA	459,98 $\pm$ 129,20	+ 46,40		
4	ALA	457,82 $\pm$ 91,68	+ 44,25	4,924	0,001***
5	EPA	512,23 $\pm$ 64,58	+ 98,65		
6	DHA	610,29 $\pm$ 76,16	+ 196,71		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 4-6 için p<0.05.

Peptid YY hormonunun 120. dk'daki düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında ise, en fazla DHA grubunun düzeylerinin artış gösterdiği (610,29  $\pm$  76,16 pg/mL,  $\Delta$ = +196,71) ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p<0.001) (Tablo 6.20). Diğer grupların peptid YY düzeylerinde başlangıca göre anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05). EPA ve DHA gruplarının 120.dk'daki peptid YY düzeyleri, ALA ve LA gruplarından yüksek iken; düzeyi en düşük olan ALA grubu (457,82  $\pm$  91,68 pg/mL) ile DHA grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05).



\* Başlangıca göre p<0.05

**Şekil 6.11. Grupların peptid YY düzeyleri**

**Tablo 6-21. Grupların 15. dakikadaki GLP-1 düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (pg/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	690,63 $\pm$ 70,25			
2	SF	347,07 $\pm$ 110,56	- 343,55		
3	LA	382,87 $\pm$ 85,98	- 307,75	8,720	0,001***
4	ALA	688,61 $\pm$ 91,10	- 2,01		
5	EPA	457,08 $\pm$ 225,03	- 233,54		
6	DHA	620,16 $\pm$ 232,40	- 70,46		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 1-2 ve 1-3 için p<0.05; B. 2-4 ve 3-4 için p<0.05.

Grupların 15. dakikadaki GLP-1 düzeyleri Tablo 4.21’de gösterilmiştir. Başlangıca göre LA grubundaki düşüş ( $\Delta = - 307,75$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001). En az değişimin ise ALA grubunda (688,61  $\pm$  91,10 pg/mL,  $\Delta = - 2,01$ ) olduğu, ALA ile LA grubu düzeyleri arasındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 6.21).

**Tablo 6-22. Grupların 30. dakikadaki GLP-1 düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (pg/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	690,63 $\pm$ 70,25			
2	SF	303,23 $\pm$ 171,40	- 366,80		
3	LA	339,15 $\pm$ 122,90	- 351,47	0,710	0,687
4	ALA	262,06 $\pm$ 156,03	- 372,93		
5	EPA	368,66 $\pm$ 144,24	- 321,97		
6	DHA	349,00 $\pm$ 249,81	- 277,27		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

GLP-1 hormonu düzeylerinin 30. dk'daki gruplar arası farkına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmazken ( $p>0.05$ ), başlangıç düzeylerine göre tüm grupların GLP-1 düzeylerindeki düşüşün anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0.001$  ve  $p<0.05$ ). En düşük GLP-1 düzeyi 262,06  $\pm$  156,03 pg/mL ile ALA grubunda ve en yüksek GLP-1 düzeyi 349,00  $\pm$  249,81 pg/mL ile DHA grubundadır (Tablo 6.22).

**Tablo 6-23. Grupların 60. dakikadaki GLP-1 düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (pg/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	690,63 $\pm$ 70,25			
2	SF	448,14 $\pm$ 136,70	- 242,48		
3	LA	510,57 $\pm$ 194,31	- 180,05	7,523	0,001***
4	ALA	704,37 $\pm$ 48,26	+ 13,74		
5	EPA	584,10 $\pm$ 109,15	- 106,52		
6	DHA	673,10 $\pm$ 66,33	- 17,52		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 1-2, 2-4 ve 2-6 için p<0.05.

GLP-1 hormonu düzeyi 60. dk'da gruplar arası karşılaştırıldığında, başlangıca göre anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 6.23). ALA grubunun GLP-1 düzeyi 60. dk'da artarken ( $\Delta = +13,75$ ), diğer tüm gruplarda düşüş olduğu görülmüştür.



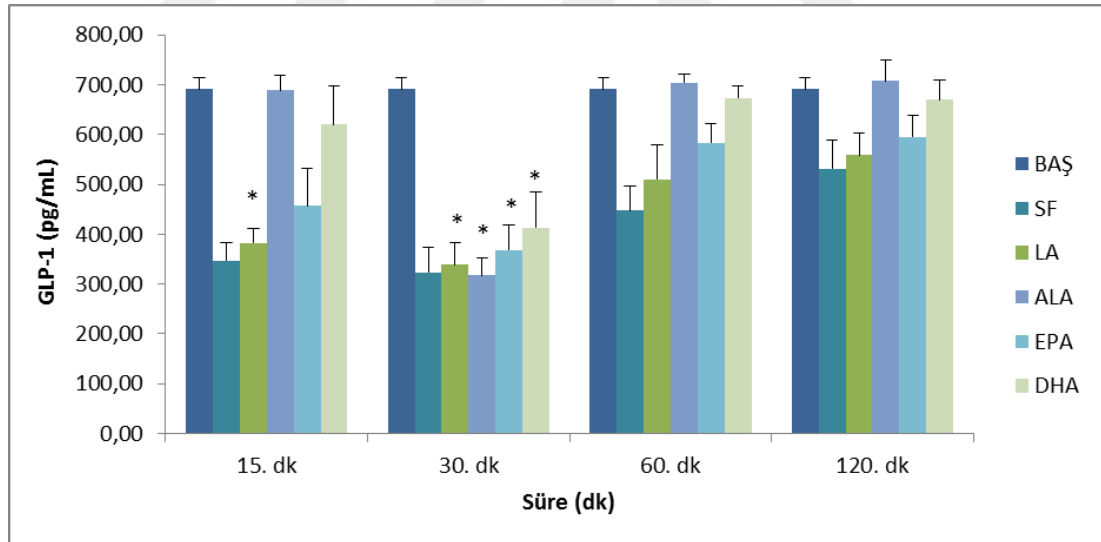
**Tablo 6-24. Grupların 120. dakikadaki GLP-1 düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (pg/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	690,63 $\pm$ 70,25			
2	SF	531,58 $\pm$ 162,83	- 159,05		
3	LA	558,71 $\pm$ 126,57	- 131,91		
4	ALA	707,58 $\pm$ 116,71	+ 16,95	3,340	0,011*
5	EPA	595,19 $\pm$ 120,05	- 95,43		
6	DHA	670,05 $\pm$ 111,04	- 20,57		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 2-4 için p<0.05.

Grupların 120. dakikadaki GLP-1 düzeyleri incelendiğinde ise, başlangıca göre gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05). ALA grubunun GLP-1 düzeyi 120. dk'da artarken ( $\Delta$ = +16,95), diğer tüm gruplarda düşüş olduğu görülmüştür (Tablo 6.24 ve Şekil 6.12).



\* Başlangıca göre p<0.05

**Şekil 6.12. Grupların GLP-1 düzeyleri**

**Tablo 6-25. Grupların 15. dakikadaki leptin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (ng/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	1,67 $\pm$ 0,24			
2	SF	1,67 $\pm$ 0,27	0		
3	LA	1,57 $\pm$ 0,51	- 0,10	0,191	0,984
4	ALA	1,62 $\pm$ 0,21	- 0,05		
5	EPA	1,68 $\pm$ 0,19	+ 0,01		
6	DHA	1,68 $\pm$ 0,19	+ 0,01		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

Grupların 15. dakikadaki leptin düzeyleri Tablo 6.25'te gösterilmiştir. Leptin düzeyleri başlangıca göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05).

**Tablo 6-26. Grupların 30. dakikadaki leptin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (ng/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	1,67 $\pm$ 0,24			
2	SF	1,77 $\pm$ 0,28	+ 0,09		
3	LA	1,62 $\pm$ 0,26	- 0,05	4,152	0,045*
4	ALA	1,61 $\pm$ 0,20	- 0,06		
5	EPA	2,09 $\pm$ 0,43	+ 0,41		
6	DHA	2,39 $\pm$ 0,91	+ 0,71		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 1-6, 3-6 ve 4-6 için p<0.05.

Grupların 30. dakikadaki leptin düzeylerine bakıldığında, en yüksek leptin düzeylerine DHA grubunun (2,39  $\pm$  0,91 ng/mL), ikinci sırada ise EPA grubunun (2,09  $\pm$  0,43 ng/mL) sahip olduğu bulunmuştur (Tablo 6.26). Başlangıca göre sadece DHA grubunun leptin düzeylerindeki değişimin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir (p<0.05).

**Tablo 6-27. Grupların 60. dakikadaki leptin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (ng/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	1,67 $\pm$ 0,24			
2	SF	1,31 $\pm$ 0,17	- 0,36		
3	LA	1,29 $\pm$ 0,17	- 0,38	9,464	0,001***
4	ALA	1,47 $\pm$ 0,13	- 0,20		
5	EPA	1,55 $\pm$ 0,22	- 0,12		
6	DHA	1,82 $\pm$ 0,23	+ 0,14		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 1-2 ve 1-3 için p<0.05; B. 2-6, 3-6 ve 4-6 için p<0.05.

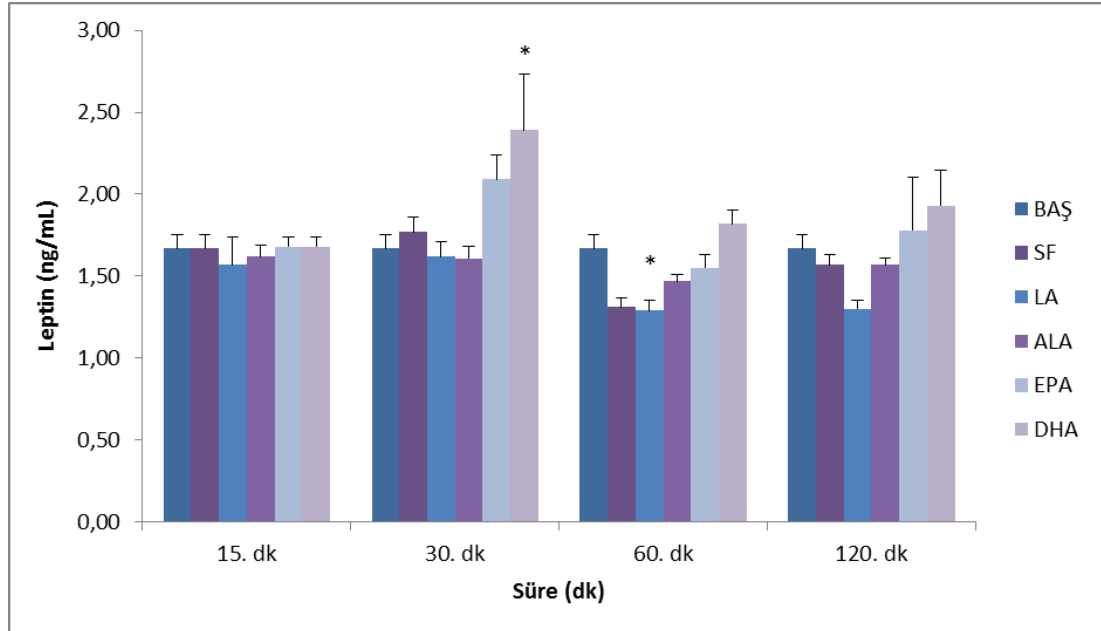
Leptin hormonunun 60. dk'daki düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında, sadece DHA grubunda artış olduğu (1,82  $\pm$  0,23 ng/mL,  $\Delta$ = + 0,14), diğer grupların düzeylerinde ise düşüş olduğu belirlenmiştir (Tablo 6.27). Başlangıca göre ise yalnızca omega-6 yağ asidi olan LA grubunun leptin düzeyinde anlamlı farklılık olduğu (p<0.05), gruplar arası karşılaştırıldığında ise DHA grubu ile LA ve ALA gruplarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu saptanmıştır (p<0.05).

**Tablo 6-28. Grupların 120. dakikadaki leptin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (ng/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	1,67 $\pm$ 0,24			
2	SF	1,57 $\pm$ 0,18	- 0,10		
3	LA	1,30 $\pm$ 0,14	- 0,37		
4	ALA	1,57 $\pm$ 0,12	- 0,10	1,758	0,140
5	EPA	1,78 $\pm$ 0,93	+ 0,11		
6	DHA	1,93 $\pm$ 0,64	+ 0,25		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

Grupların 120. dakikadaki leptin düzeyleri incelendiğinde ise, en yüksek düzeylerin omega-3 yağ asitlerinden DHA ve EPA gruplarında olduğu (1,93  $\pm$  0,64 ng/mL ve 1,78  $\pm$  0,93 ng/mL); ancak başlangıca göre veya gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadığı saptanmıştır (p>0.05) (Tablo 6.28 ve Şekil 6.13).



\* Başlangıca göre p<0.05

**Şekil 6.13. Grupların leptin düzeyleri**

**Tablo 6-29. Grupların 15. dakikadaki insülin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (pg/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	0,49 $\pm$ 0,12			
2	SF	0,70 $\pm$ 0,22	+ 0,21		
3	LA	0,67 $\pm$ 0,19	+ 0,18	1,196	0,327
4	ALA	0,57 $\pm$ 0,21	+ 0,08		
5	EPA	0,62 $\pm$ 0,07	+ 0,13		
6	DHA	0,60 $\pm$ 0,28	+ 0,11		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

Grupların 15. dakikadaki insülin düzeyleri Tablo 6.29’da gösterilmiştir. Bu zaman aralığında başlangıca göre ve gruplar arasında insülin düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05).

**Tablo 6-30. Grupların 30. dakikadaki insülin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (pg/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	0,49 $\pm$ 0,12			
2	SF	0,55 $\pm$ 0,11	+ 0,06		
3	LA	0,66 $\pm$ 0,17	+ 0,17	1,014	0,420
4	ALA	0,53 $\pm$ 0,28	+ 0,04		
5	EPA	0,57 $\pm$ 0,17	+ 0,08		
6	DHA	0,54 $\pm$ 0,12	+ 0,04		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

İnsülin hormonunun 30. dk’daki düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında, omega-3 yağ asitlerine göre LA grubunun insülin düzeylerinin daha yüksek olduğunun (0,66  $\pm$  0,17 pg/mL) belirlendiği, ancak gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur (p>0.05) (Tablo 6.30).

**Tablo 6-31. Grupların 60. dakikadaki insülin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (pg/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	0,49 $\pm$ 0,12			
2	SF	0,78 $\pm$ 0,12	+ 0,28		
3	LA	0,65 $\pm$ 0,22	+ 0,16		
4	ALA	0,99 $\pm$ 0,19	+ 0,50	15,268	0,001***
5	EPA	0,47 $\pm$ 0,11	- 0,02		
6	DHA	0,55 $\pm$ 0,09	+ 0,06		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 1-2 için p<0.05; B. 1-4, 2-4, 3-4, 4-5 ve 4-6 için p<0.05.

Grupların 60. dakikadaki insülin düzeyleri incelendiğinde, en düşük düzeyin EPA grubunda (0,47  $\pm$  0,11 pg/mL) ve en yüksek düzeyin ALA grubunda (0,99  $\pm$  0,19 pg/mL) olduğu saptanmıştır (Tablo 6.31). ALA grubunun 60. dk'daki insülin düzeyinin, hem başlangıca göre hem de diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu belirlenmiştir (p<0.001).

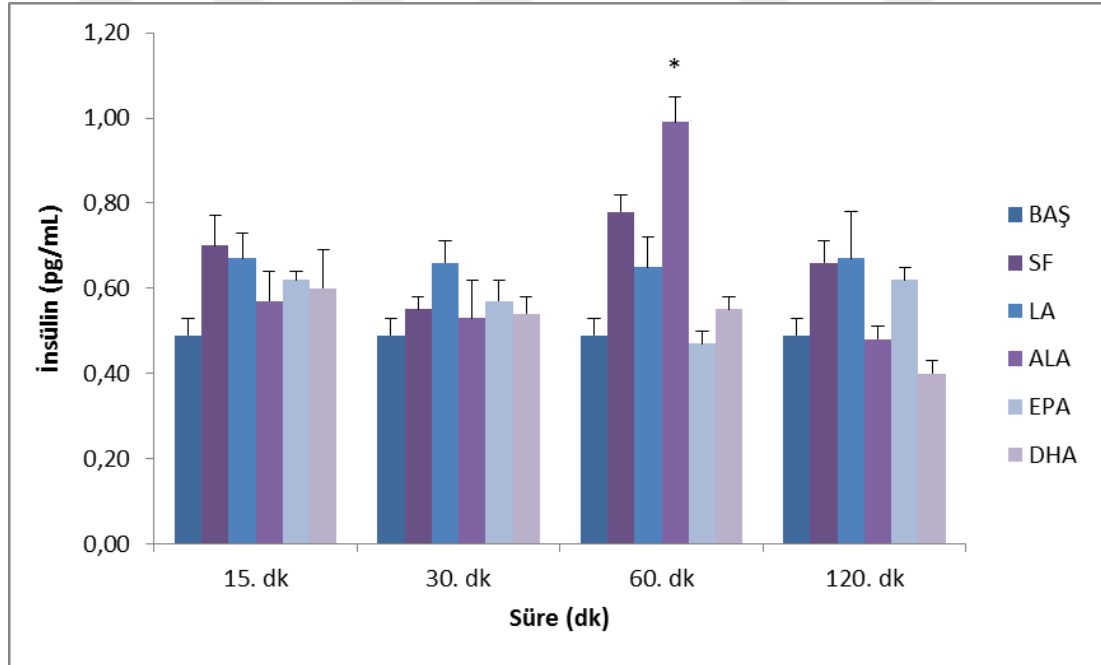
**Tablo 6-32. Grupların 120. dakikadaki insülin düzeyleri**

Grup No.	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS (pg/mL)	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	F Değeri	p Değeri
1	BAŞ	0,49 $\pm$ 0,12			
2	SF	0,60 $\pm$ 0,16	+ 0,11		
3	LA	0,67 $\pm$ 0,34	+ 0,18		
4	ALA	0,48 $\pm$ 0,11	- 0,01	2,855	0,025*
5	EPA	0,62 $\pm$ 0,09	+ 0,13		
6	DHA	0,40 $\pm$ 0,09	- 0,09		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

A. 5-6 için p<0.05.

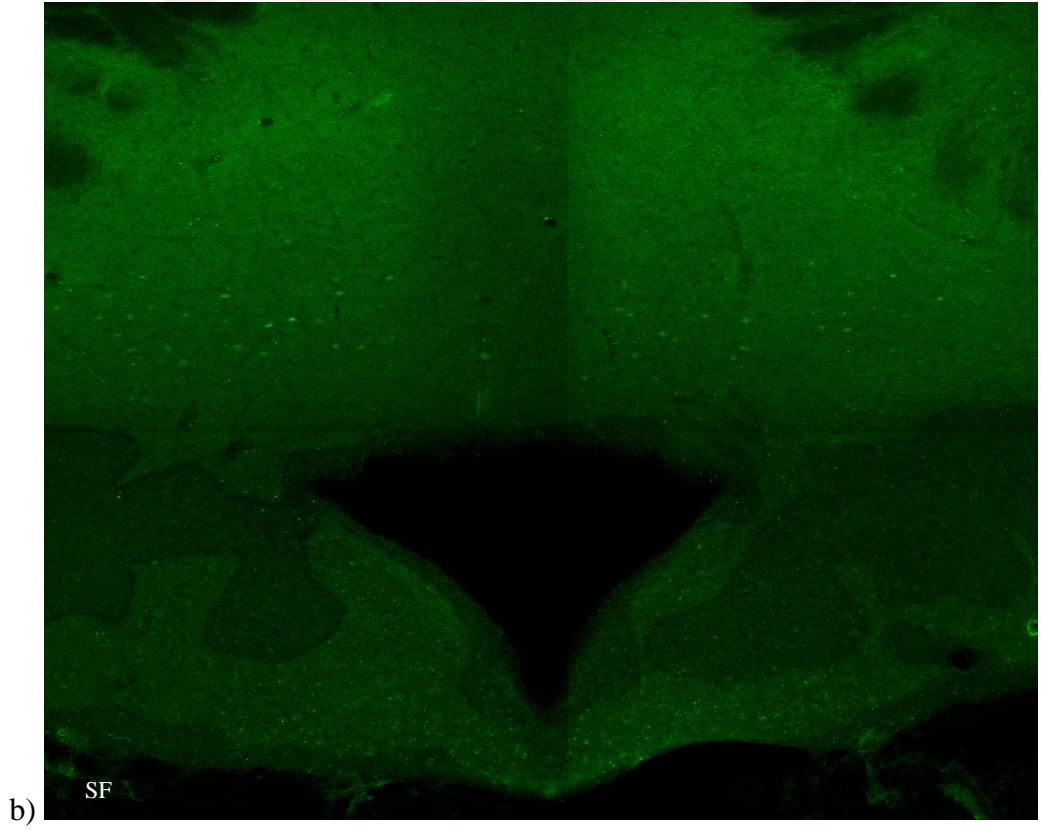
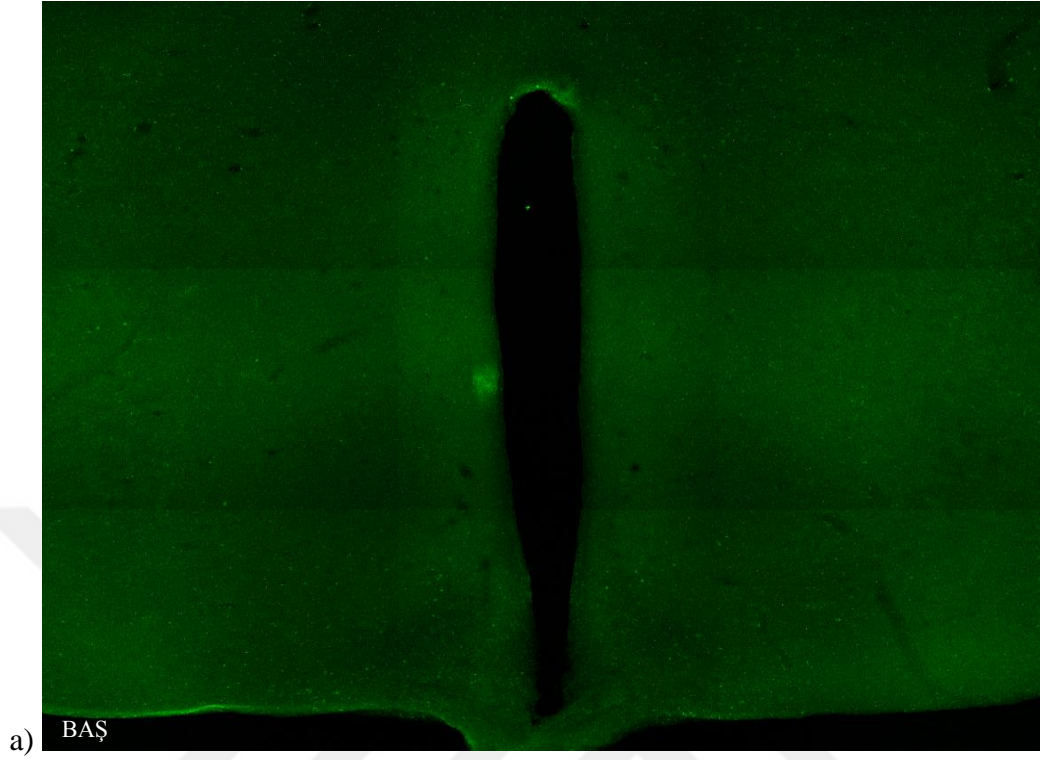
İnsülin hormonunun 120. dk'daki düzeylerine gruplar arası bakıldığında ise, başlangıca göre anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (p>0.05). Buna karşılık EPA ve DHA gruplarının insülin düzeyleri (0,62  $\pm$  0,09 pg/mL ve 0,40  $\pm$  0,09 pg/mL) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05) (Tablo 6.32 ve Şekil 6.14).



\* Başlangıca göre p<0.05

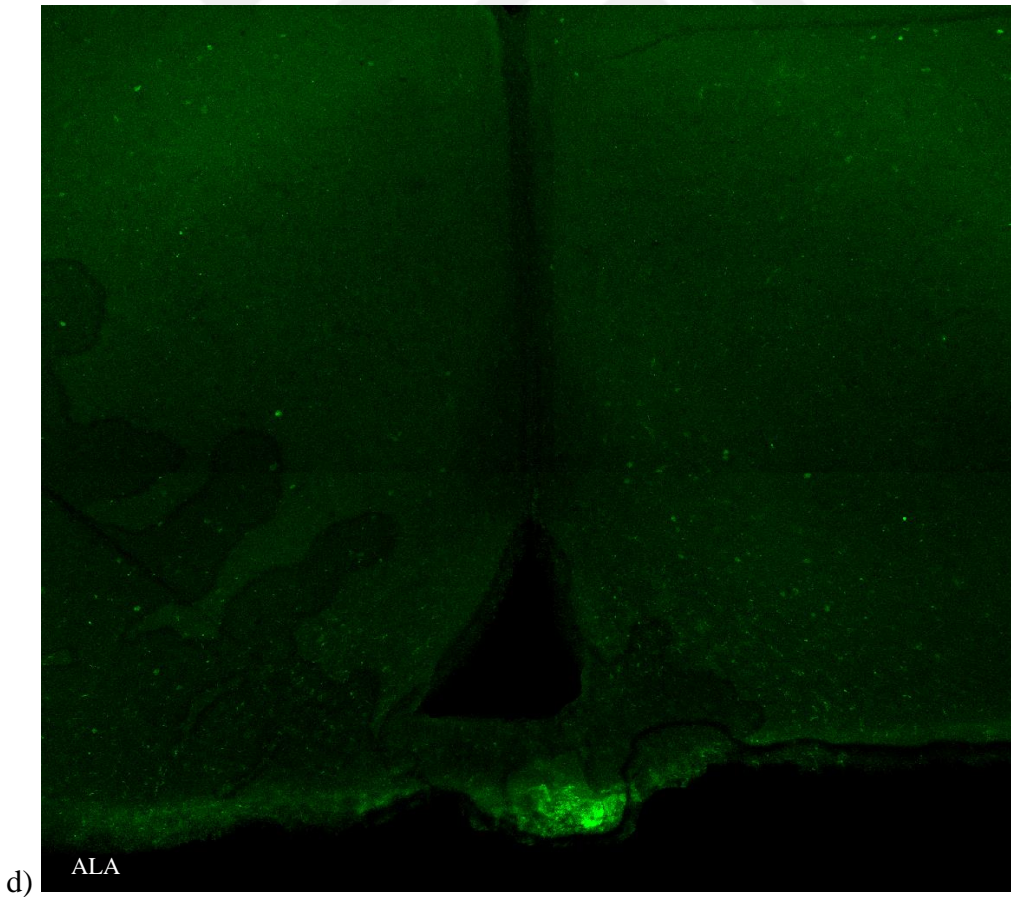
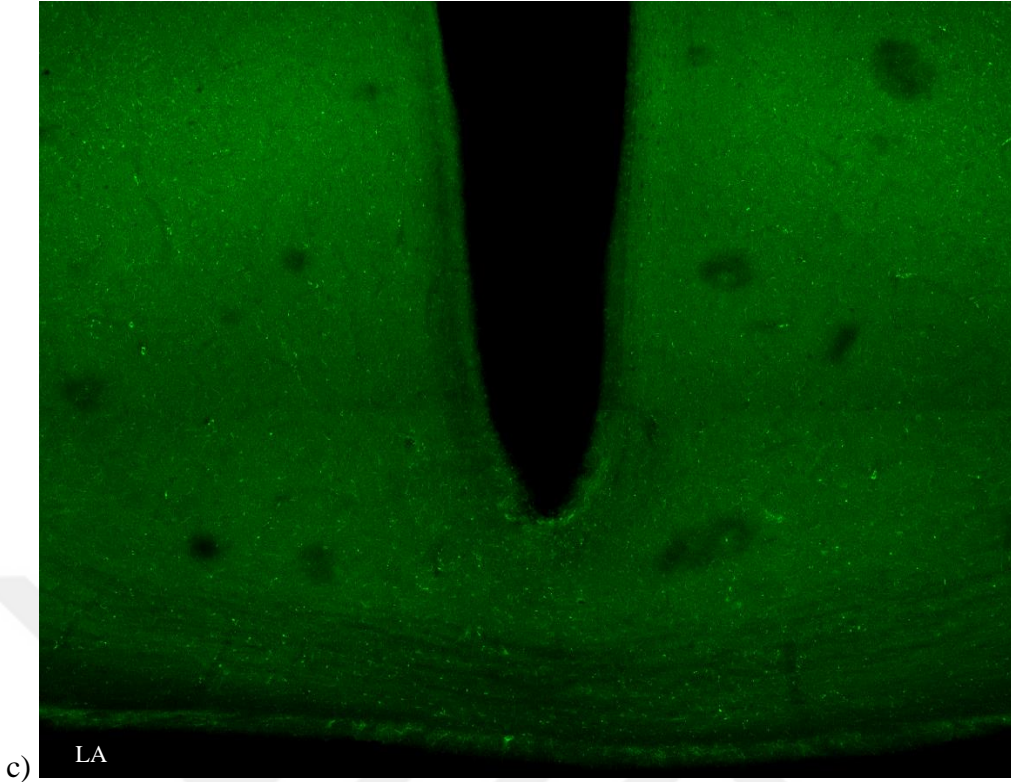
**Şekil 6.14. Grupların insülin düzeyleri**

#### 6.4. Hipotalamusta Meydana Gelen Nöron Aktivitesi

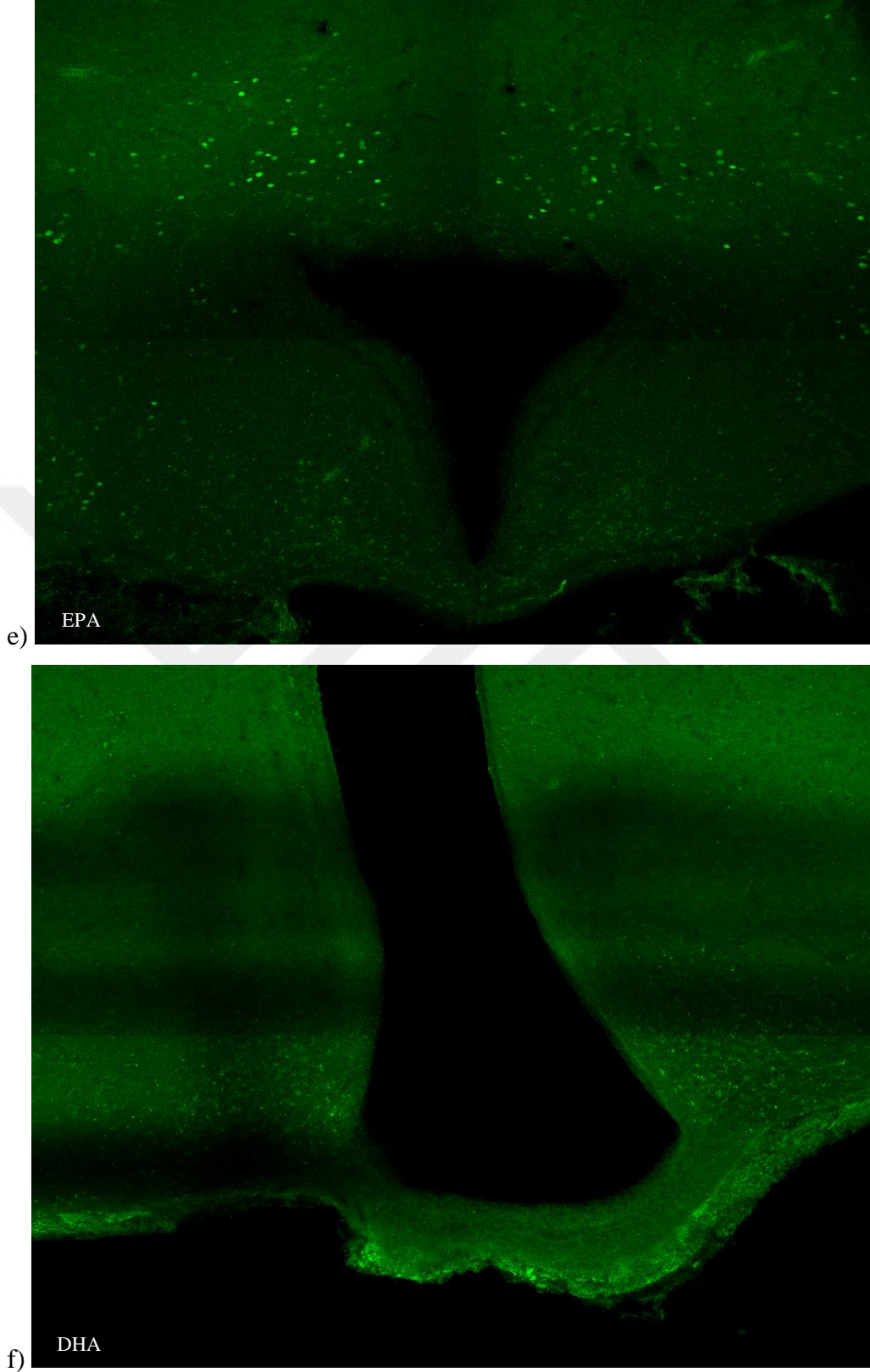




Şekil 6.15 (devamı)



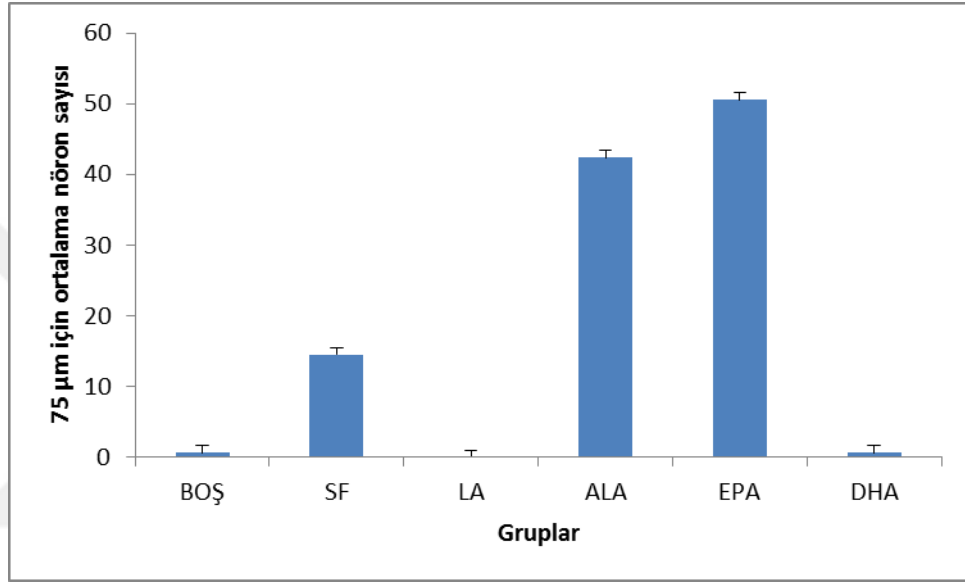
Şekil 6.15 (devamı)



Şekil 6.15. Grupların hipotalamus bölgelerindeki cFos ifadenmesi ile gösterilen nöron aktivitesi

a)BAŞ b) SF c) LA d) ALA e) EPA f) DHA

Şekil 6.15 ve 6.16’da grupların hipotalamus bölgelerindeki cFos ifadenmesi ile gösterilen nöron aktivitesi ve 75 µm için ortalama nöron sayıları gösterilmiştir. İki saatin sonunda hipotalamusta en fazla aktivitenin EPA ve onu takiben ALA gruplarında olduğu saptanmıştır. Omega-6 yağ asidi LA grubuna benzer şekilde, DHA grubunda da herhangi bir aktivite belirlenmemiştir.



Şekil 6.16. Grupların 75 µm’lik kesitlerdeki ortalama nöron sayıları

## 7. TARTIŞMA

Modern yaşamda beslenme alışkanlıklarındaki değişimler, fiziksel aktivitenin azalması gibi faktörlerin de yoğun etkisiyle, obezite ve neden olduğu sağlık sorunlarıyla mücadele gittikçe artmaktadır (24). Enerji alımını ve vücut ağırlığını kontrol etmek için etkili bir yönteme duyulan ihtiyaç nedeniyle, farklı makro besin öğelerinin iştah regülasyonu üzerine etkisi giderek daha fazla ilgi duyulan bir araştırma konusu olmuştur (13). Besinlerin makro besin öğesi bileşiminin doygunluk, tokluk ve onu takip eden açlık üzerinde etkili olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Ancak yağların, özellikle omega yağ asitlerinin, vücuttaki fizyolojik tepkisi ve tokluk yanıtına olan etkisi hala net değildir (21). Bu çalışmada bazı omega yağ asitlerinin kısa süreli tokluktaki (0-120 dk'lar arası) plazma glukozu değişimleri, ghrelin, kolesistokinin, peptid YY, GLP-1, leptin ve insülin gibi besin alımını etkileyen hormon yanıtları ve hipotalamustaki nöronların aktivasyonuna olan etkileri incelenmiştir.

### 7.1. Plazma Glukoz ve İnsülin Düzeylerindeki Değişim

Üst ince bağırsaktaki yağ asitlerinin varlığı, glukoz homeostazının kontrolünde rol oynayan, açlığın başlamasını geciktiren ve besin alımını inhibe eden bir bağırsak-beyin-karaciğer nöral eksenini tetikler. Besin emilimi sonrasında tokluk durumuna ulaşma süreci, kandaki insülin, glukoz ve amino asit düzeyleri ile karaciğerde besinlerin oksidasyon mekanizmalarının kontrolü ile belirlenir (148). İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, omega-3 yağ asitleri alımının, obezite gelişimini olumlu yönde etkileyerek obezite ilişkili metabolik hastalıkları engellediği, serum TG düzeylerini düşürdüğü, lipid oksidasyonunu artırarak depo yağlarını azalttığı gösterilmiştir. Ancak insülin ve glukoz homeostazı üzerine etkileri konusundaki sonuçlar halen tartışmalıdır (206). Roh ve arkadaşlarının bir derlemesinde (207), uzun zincirli yağ asitlerinin alımı ile birlikte beyin besine ulaştığı bilgisiyle periferik glukoz metabolizmasını yönlendirdiği, hipotalamik nöronlarda UZYA-CoA düzeyleri artışının endojen glukoz üretimini baskıladığı, yağ asitlerinin hipotalamusta esterleşmesi inhibe edildiğinde hepatik glukoz üretiminin arttığı bildirilmiştir (208-210).

Çalışmamızda omega yağ asitlerinin plazma glukoz düzeyine etkilerinin farklı olduğu görülmüştür. Yağ asitlerinin alımı sonrasında başlangıç seviyelerine göre kan glukoz seviyesinde düşüş tespit edilen EPA (60. dk) ve LA (120. dk) olarak belirlenmiştir. Bunların dışındaki tüm ölçümlerde plazma glukoz seviyesi artmıştır. Bunlar arasında sadece DHA verilen sıçanlarda 120. dk'daki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ). Hem omega-6 hem de diğer omega-3 yağ asitlerinden farklı olarak sadece DHA'daki bu sonucun, bu yağ asidinin post absorbtif dönemde tokluk süresini pozitif etkileyebildiğine dair önemli bir sonuç olduğu düşünülmüştür. Ayrıca gavaj yoluyla besin verilmesinin sıçanlarda stres oluşturabileceği ve stresin plazma glukoz seviyesini arttırabileceği de göz önüne alınmalıdır (211).

Besin alımı sonrası insülin düzeylerinin yükselmesi, bu hormonun anoreksijenik bir aktivitesi olduğunu göstermektedir (212). Aslında, emilim sonrası sefalik faz (görme, koku, tatma ile başlayan uyarılar) insülin konsantrasyonları ile anlamlı şekilde ilişkilidir. Ancak, iştahın düzenlenmesinde plazma glukoz ve insülinin rolleri tartışmalıdır (213). Çalışmamızda plazma glukoz seviyesindeki artışa neden olan yağ asitlerinin insülin düzeyinde de artışa neden olması beklenirdi. DHA verilen sıçanlarda 120. dk da glukoz düzeyi anlamlı artış göstermekle birlikte insülin düzeyi başlangıç değerinin altında (başlangıçta  $0,49 \pm 0,12$ ;  $0,40 \pm 0,09$  pg/mL) kalmıştır. Tekrarlı ANOVA analizi sonucunda gruplar arasında anlamlı fark ( $p < 0.001$ ) sadece ALA verilen sıçanların 60. dk'sında gözlenmiştir. Omega yağ asidi verilen sıçanlarda plazma glukoz ve insülin düzeyleri arasındaki ilişki dikkatli ele alınmalıdır. Kısa süreli (7 gün) ÇDYA ile beslenen yetişkinlerle yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre ise, açlık durumuna kıyasla bireylerin insülin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (214). Başka bir çalışmada ise, 14 sağlıklı kadına kahvaltıda yağdan zengin bir öğün verilmiş ve ilk bir saatlik sürede plazma insülin konsantrasyonunda artış görülmüştür (215). Farklı yağ çeşitlerinin iki saatlik sürede insülin sekresyonuna etkisinin incelendiği bir çalışmada ise DYA, TDYA ve ÇDYA içeren öğünler oral olarak verilmiş ve en fazla TDYA, en az ise DYA'ların insülin sekresyonunu uyardığı sonucuna ulaşılmıştır (216). Benzer dizayn edilen başka bir çalışmaya göre ise, tereyağı, kanola ve ayçiçek yağı ile hazırlanan yağdan zengin öğünler ile doymamışlık derecesinin tokluğa etkisi araştırılmış ve iki saatlik postprandiyal insülin yanıtlarında gruplar arası anlamlı bir farklılık



belirlenmemiştir (217). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, omega-3 ve omega-9 yağ asidi verilmesiyle beyinde insülin sinyal yollarının anlamlı bir şekilde uyarıldığı bulunmuştur (218). Sprague Dawley cinsi sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada ise LA ve ALA'dan zengin bir diyetle beslenen sıçanların hipotalamusundaki insülin sinyalizasyonunun LA alan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür (219). Bizim çalışmamızda ise zaman bağlı insülin düzeylerine bakıldığında, LA grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ( $p>0.05$ ), ALA grubunun 60.dk'daki düzeyi  $0,99 \pm 0,19$  ng/mL olarak belirlenmiş olup, diğer tüm gruplardan anlamlı olarak yüksektir ( $p<0.01$ ). İki saatin sonunda ise grupların başlangıca göre insülin düzeylerinde bir fark yok iken, EPA ve DHA grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıdır. Buna göre; 60 dk'lık sürede ALA grubunun, 120 dk'lık süre sonunda ise EPA'nın en yüksek insülin yanıtı ile en fazla tokluk etkisi sağlayabileceği, omega-6 grubunun ise insülin kaynaklı tokluğa bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. İnsülin yanıtlarındaki değişimin az olması, uygulanan yağ asitlerinin saflığının düşük olması nedeniyle olabilir.

## **7.2. Diğer Hormon Yanıtlarındaki Değişimler**

Adipoz doku (leptin, adiponektin ve resistin), mide (ghrelin ve obestatin), pankreas (insülin) ve bağırsak (kolesistokinin, PYY ve glukagon benzeri peptid-1 ve gastrik inhibitör peptid içeren inkretinler) ile ilgili sinyaller enerji dengesini düzenlemek üzere beyne gönderilir (220). Normal fizyolojik koşullar altında, ince bağırsaklara yağ girişi ile; kolesistokinin (CCK), peptid YY (PYY) ve glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) gibi bağırsak peptidlerinin lipid aracılı salınımına kısmen etkisi ile gıda alımının baskılanması, gastrik boşalmanın yavaşlatılmasıyla sonuçlanır. Bu sinyallerin farklı omega yağ asitlerine verdikleri yanıtlar, çalışmamızın temel araştırma sorusudur.

Ghrelin, midenin fundusundaki hücreler tarafından salınan ve besin alımını uyarıcı, düzeyi yemekten önce yükselen bir peptiddir. Normal ağırlıktaki bireylerde bile, yağdan zengin bir öğün tüketiminin, karbonhidrattan zengin öğüne kıyasla, plazma ghrelin konsantrasyonunu baskılayıcı bir etkisi olduğu belirtilmiştir. Ancak şimdiye kadar, diyet yağ asidi profilinin ghrelin düzeylerine etkisini bildiren bir çalışmaya ise literatürde rastlanamamıştır (220). Büyük öğünlerin küçük öğünlere

oranla ghrelin seviyesini daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir (221, 222). Çalışmamızda da, ghrelin SF verilen sıçan grubunda 60 dakikaya kadar başlangıç değeri olan 0,52 ng/mL'den 0,41 ng/mL'ye düşmüş ve 120. dakikada tekrar başlangıç değerinde yakın 0,51 ng/mL değerine ulaşmıştır. Besin alımı olmaksızın gerçekleşen bu değişimlerin 1,2 mL serum fizyolojik verilmesiyle mide hacminin genişlemesi sonucu oluşan uyarılardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Farelerde yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek yağlı diyetin ghrelin düzeylerine etkisi ile ilgili sonuçlar değişkenlik göstermektedir, farklı yağ çeşitlerinin akut etkisi ile ilgili çalışmalar ise kısıtlıdır. Bazı çalışmalarda yüksek yağlı diyetin mide ghrelin gen ekspresyonunu arttırdığı, bazılarında ise plazma ghrelin seviyelerini %20-30 oranlarında azalttığı bildirilmiştir (223, 224). Erişkin Long-Evans sıçanlarla yapılan bir çalışmada 2 hafta boyunca yüksek ve düşük yağlı diyet uygulanmış, yüksek yağlı diyet alan grubun plazma ghrelin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (225). Başka bir çalışmada ise, yetişkin erkek Sprague-Dawley sıçanlarına duodenal ve jejunal yağ asidi infüzyonunun plazma ghrelin düzeylerini, glikoz ve amino asitlerden daha az düşürdüğü bulunmuştur (226). Ghrelin besin alımını arttıran, yağ oksidasyonunu ve yağ kullanımını azaltan NPY'nin hipotalamik sekresyonunu uyarır. Ghrelin ayrıca, yağ kullanımını azaltır. Tüm bu nedenlerle yüksek yağlı diyetlerin, ghrelin salgısını down regüle ettiği bilinmektedir. Öte yandan, yağdan zengin beslenen erişkin erkek Wistar sıçanlarında ghrelin reseptörlerinin hipotalamik ekspresyonunun arttığı ve ghrelin seviyeleri daha yüksek olduğu görülmüştür (225, 227). Literatürde omega-3 yağ asitleri alımının açlığı geciktirdiği ve tokluğu arttırdığına dair çalışmalar olmakla birlikte farklı yağ asitlerinin davranışları ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Örneğin kahvaltıda yüksek doz omega-3 YA (2000 mg EPA + 2000 mg DHA) verilen genç kadınlarda postprandial açlık duygusunun azaldığı gösterilmiştir (228). Yüksek yağlı diyetin doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asidi profilinin açlık ve tokluk parametrelerine etkisini inceleyen bir başka çalışmada ise, ÇDYA veya TDYA'lar bakımından zengin öğünün ghrelin düzeylerini düşürme etkisinin DYA öğünden daha fazla olduğu, ancak toplam enerji alımının değişmediği bulunmuştur (181). Çalışmamızda zamana bağlı olarak ghrelin düzeyleri incelendiğinde, tüm gruplarda 60. dk'ya kadar düşüş olduğu, 120. dk'nın sonuna kadar ise ghrelin düzeylerinin tekrar artmaya başladığı görülmüştür. İki

saatlik sürenin sonunda omega-6 yağ asidi LA grubunun ghrelin düzeyi, omega-3 yağ asitlerinden anlamlı olarak daha yüksektir. En fazla düzeyi düşen ise EPA grubu olarak saptanmıştır (Tablo 6.3 ve Şekil 6.3). Omega-3 yağ asitlerinin, içlerinden özellikle EPA'nın, 120. dk'nın sonunda LA grubundan daha düşük düzeylerde olması, bu yağ asitlerinin besin alımını daha geç uyardığı ve tokluk süresinin daha uzun olduğu sonucuna varılmıştır.

Kolesistokinin; ince bağırsağın duodenum kısmından salınan, özellikle yağ metabolizması ile yakından ilişkili ve pek çok farklı formu olan peptid yapılı bir hormondur. Yapılan bir insan çalışmasında 16 hafif şişman veya obez birey, yüksek karbonhidratlı diyetle kıyasla; yüksek yağlı diyetle beslendiğinde CCK düzeylerinin arttığı, açlık-tokluk yoğunluğu ve porsiyon büyüklüğünün ise değişmediği bildirilmiştir (229). Beslenme içeriğinde uzun zincirli yağ asitleri (UZYA) miktarının artmasının, CCK salınımını arttırdığı görülmüştür. Genel olarak enerji alımına büyük ölçüde katkıda bulunmasa da, az miktarda UZYA infüzyonunun, hem sıçanlarda hem de insanlarda akut enerji alımını güçlü bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir (230). Harden ve arkadaşları tarafından farklı yağ asitlerinin sağlıklı erkeklerde CCK düzeyleri üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada DHA ve EPA alımının LA alımına oranla daha yüksek CCK düzeyleri ortaya çıkardığı tespit edilmiştir (231). Deney hayvanları ile yapılan başka bir çalışmada ise yağ miktarı ve kaynağının, lipid metabolizması ve besin alımına etkileri incelenmiştir. Yüksek yağlı ve düşük yağlı diyet verilen iki grup arasında besin alım miktarının değişmediği, buna karşılık balık yağından zengin beslenen grubun intestinal CCK mRNA düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (232). Bir başka çalışmada ise CCK nakavt farelerde UZYA emiliminde defektler olduğu ve plazma leptin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (233). Ogawa ve arkadaşlarının yetişkin erkek Sprague Dawley sıçanlarla yaptıkları çalışmada, LA'nın jejunal infüzyonunun 24 saatlik besin alımı ve bağırsak peptidlerine olan etkisini incelemişlerdir. Kontrol grubu olarak OZYA'nın kullanıldığı ve vagal afferent sinirler ile CCK yolağı üzerinden hipotalamustaki etkinin araştırıldığı bu çalışmada, LA infüzyonunun besin alımını anlamlı olarak %40 oranında azalttığı, ancak CCK sinyal yolunun, sıçanlarda gıda alımının bağırsak UZYA ile indüklenmiş baskılanmasında önemli bir rol oynamadığı bulunmuştur (234). Temel olarak, CCK'nın toklukta spesifik bir rol oynamadığı,



ancak ghrelin ve diğer inkretin peptidler ile birlikte bir yanıt oluşmasında rol aldığı düşünülmektedir (229). Bizim çalışmamızda ise EPA ve DHA gruplarının ise 60. dk'da CCK'nın en yüksek düzeye ulaştığı ve bunun tüm zaman aralıklarından anlamlı olarak farklı olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). En yüksek CCK düzeyi ise 60. dk'da ALA grubundadır (Tablo 6.4 ve Şekil 6.4). Gruplar arası CCK düzeyleri karşılaştırıldığında ise omega-6 yağ asidi olan LA grubunun CCK düzeyi ( $0,62 \pm 0,12$  ng/mL) ise diğer tüm omega-3 yağ asidi gruplarından anlamlı seviyede düşüktür ( $p<0.001$ ). Gruplar arasındaki en büyük farklılık EPA ve ALA arasındadır; CCK düzeyi 120. dk'nın sonunda ALA grubunda en yüksek iken, EPA grubunda en düşüktür. Bu sonuçlara göre omega-3 yağ asitleri özellikle ilk bir saatin (60. dk'nın) sonunda besin alımını, LA'ya kıyasla daha fazla baskılamaktadır. İkinci saatin sonunda ise ALA'nın yüksek düzey CCK yanıtı ile en uzun tokluk etkisine neden olabileceği düşünülmüştür.

Peptid YY, anoreksijenik etkileri doza bağlı ve yemekteki yağ miktarına bağlı olarak gecikmiş mide boşalmasına atfedilen bir tokluk hormonudur. PYY, alt bağırsakta L hücreleri tarafından GLP-1 ile birlikte salgılanır. Yağ alımı, PYY salgılanmasının en güçlü uyarıcısı iken, karbonhidrat alımının obez veya obez olmayan kişilerde sınırlı bir etkisi vardır (108, 235, 236). PYY'nin besin alımını azaltma eyleminin altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Nitekim 18 sağlıklı yetişkin bireyle yapılan bir çalışmada bir hafta boyunca düşük karbonhidratlı, yüksek yağlı diyetle beslenmek kontrol grubuna (düşük yağ, yüksek karbonhidrat) kıyasla PYY salınımını daha fazla uyarmıştır (236). Helou ve arkadaşları ise yüksek yağlı diyetin, yüksek proteinli diyete kıyasla, 15 ve 30 dakika sonra postprandiyal PYY seviyelerinde anlamlı olarak daha yüksek bir artışa yol açtığını, bu etkinin 120 dk sonra azaldığını belirtmişlerdir (237). Çalışmamızda ise tüm grupların PYY düzeylerinin ilk 30 dakikada düştüğü, daha sonra tekrar yükseldiği bulunmuştur. Omega-3 yağ asidi grubu içerisinde ALA'nın 30.dk'da düzeyindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0.05$ ), zamana bağlı olarak PYY düzeyinde en fazla değişim DHA alan grupta belirlenmiştir. LA grubunda PYY düzeylerinde zamana göre anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Gruplar arası karşılaştırıldığında da, 30. dk'da en yüksek düzeyler ALA grubunda olsa da, DHA grubu 60. ve 120. dakikalarda anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Bu değişimlere

göre ALA ve DHA grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ) (Tablo 6.5 ve 6.20). uygulanan tüm bu yağ asitleri içerisinde DHA'nın PYY düzeylerinin en yüksek olmasına dayanarak, DHA'nın tok tutma ve besin alımını geciktirme süresinin daha uzun olduğu sonucuna varılmıştır.

GLP-1 hormonu, PYY gibi ince bağırsaktan salgılanır ve gastrik boşaltım hızını yavaşlatarak "ileal fren"i etkinleştirir. Bu durum besin emilimini yavaşlatır ve postprandiyal gliseminin azalmasına, tokluğun artmasına katkıda bulunur (212). Wistar cinsi sıçanlarda yapılan bir çalışmada, KZYA'ların kolondaki GLP-1 ve PYY salınımını eşzamanlı olarak arttırdığı, burada KZYA ve serbest yağ asidi reseptörlerinin önemli rol oynadığı ortaya konmuştur (238). Yirmi sağlıklı yetişkin ile yapılan bir çalışmada, ÇDYA'ların serbest yağ asidi reseptörlerine (GPR119) etkisi ile iki saatlik zaman diliminde CCK ve GLP-1 hormon yanıtlarındaki değişimler araştırılmıştır. Sonuçta, ÇDYA'ların GPR119 ekspresyonunu ve GLP-1 yanıtını arttırdığı belirlenmiştir (239). Uzun zincirli yağ asitlerinin GLP-1 ve GLP-2 yanıtlarına etkisinin doku modelinde ve serum düzeylerinde araştırıldığı bir başka çalışmada ise, KZYA ile karşılaştırıldığında yağ asitlerinin zincir uzunluğu ve doymamışlık derecesi arttıkça GLP-1 ve GLP-2 salınımının arttığı bulunmuştur (177). Morishita ve arkadaşlarının çalışmasında ise, erkek farelerde ALA, DHA, EPA ve EPA-ester'in bağırsağın farklı segmentlerine enjeksiyonunun, kan glukoz seviyeleri ile plazma insülin ve GLP-1 konsantrasyonlarına etkisi araştırılmıştır. Bu yağ asitlerinin kolona infüzyonu sonrası, plazma GLP-1 konsantrasyonları ilk 30 dk'da ve 60 dk'da kontrol grubunda hızla düşerken; EPA grubunda, DHA grubundan yüksek bulunmuştur. Bu yağ asitleri hem mideye, hem jejenuma, hem de kolona uygulandığında ise plazma GLP-1 düzeylerinde anlamlı farklılık bulunamamıştır. Çalışmanın sonucunda GLP-1 hormonu uyarımı için EPA ve DHA'nın iyi bir etken olabileceği bildirilmiştir (240). Bizim çalışmamızın sonuçlarında ise, 30. dk'da tüm grupların GLP-1 düzeyi düşerken, en fazla fark ALA grubunda meydana gelmiştir. Daha sonra tüm grupların GLP-1 düzeyleri yükselmekle birlikte, 120. dk'nın sonunda en yüksek düzey ALA, daha sonra DHA ve EPA gruplarındadır. Omega-6 yağ asidi LA ise, GLP-1 konsantrasyonu en düşük olan gruptur. Gruplar arasında tüm zaman dilimlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Çalışmamızın sonuçları Morishita ve arkadaşlarının çalışması ile benzerlik göstermektedir. Omega-

3 yağ asitlerinin, özellikle ALA'nın, GLP-1 hormonu kaynaklı tokluk etkisinin daha yüksek olduğu söylenebilir.

İlk olarak doyumluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu tanımlanan leptin hormonunun, daha sonra adipoz dokudan hipotalamusa bildirimli çalışan bir antiobezite faktörü olduğu belirlenmiştir. On iki hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde ise plazma leptin düzeylerinin arttığı bulunmuş, ancak başka bir çalışmada ise yüksek yağlı diyetle beslenen 165 hafif şişman ve obez kadında leptin düzeylerinin düştüğü, ghrelin düzeylerinin ise arttığı bildirilmiştir (241, 242). Bir sistematik derleme ve meta analiz çalışmasının sonuçlarına göre ise omega-3 yağ asitlerinin obez olmayan yetişkin bireylerde, serum leptin düzeylerini düşürdüğü sonucuna ulaşılmıştır (20). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise, 24 saatlik açlık sonrası yağdan ve karbonhidrattan zengin öğün verilen iki grubun serum leptin ve ghrelin seviyeleri ile hipotalamusta NPY, POMC gibi bazı nöropeptidlerin uyarımları karşılaştırılmıştır. Yağdan zengin öğünün dolaşımdaki leptin konsantrasyonunu arttırdığı, ancak karbonhidrattan zengin öğünün daha düşük NPY/POMC oranına neden olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlarda yağların düşük tokluk etkisinin etkili olabileceği düşünülmüştür (227). Farelerde yapılan iki çalışmada, balık yağı takviyesinin, epididimal yağ dokusunda, leptin ve leptin reseptörü dahil olmak üzere, genlerin metilasyon yolağını değiştirmedeğini bildirmiştir (243, 244). EPA takviyesinin, obez kadınlarda ağırlık kaybı sırasında ortaya çıkan kan leptin düzeylerindeki azalmayı önlediği, bu nedenle EPA'nın vücut ağırlığının kontrolünde potansiyel olarak önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Aslında EPA, kemirgenlerde ve adipoz doku kültürlerinde leptin salınımını arttırmakta ve n-3 ÇDYA'nın leptin üretimi üzerinde doğrudan bir etkisi olduğunu düşündürmektedir (245). Bizim çalışmamızda ise, zamana bağlı olarak başlangıca göre en yüksek leptin düzeyleri DHA ve EPA gruplarında belirlenmiştir. En düşük leptin düzeyi ise, LA grubundadır. Gruplar arası karşılaştırıldığında da 60. dk'da DHA grubunun leptin düzeyi, anlamlı olarak tüm gruplardan yüksektir. Bu sonuçlara göre literatürdeki benzer çalışmalar gibi, omega-3 yağ asitlerinin, özellikle de DHA'nın, yüksek leptin yanıtı ile tokluk sağladığı sonucuna varılmıştır.

### 7.3. Hipotalamusta Meydana Gelen Uyarımlardaki Değişimler

Çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler, intestinal lipidlerin glukoz metabolizmasındaki rolünün, NTS'de nükleusun aktivasyonuna yol açan, beyin sapına geçiş yapan bir dizi bağırsak peptidi için reseptörleri içeren vagal afferentlerin aktivasyonu ile aracılık ettiğini düşündürmektedir. Bu, bağırsak lipidlerinin vagal afferent yolu indüklediği gerçeği ile birleştiğinde bağırsaklarda, lipidlerin gıda alımını azaltmak için bir bağırsak-beyin eksenini yoluyla negatif bir geri besleme sistemini tetiklediğini gösterir. Gerçekte de, lipidler, vagal afferentlerin sona erdiği NTS'de c-Fos ekspresyonunu (nöronal aktivasyonun bir göstergesi) indüklemektedir (246, 247).

Bazı hayvan çalışması verileri, PYY'nin anoreksijenik POMC nöropeptid popülasyonlarının ekspresyonunu artırarak ve arkuat nükleus içindeki nöropeptid Y'nin ekspresyonunu azaltarak hipofajik etki gösterebileceğini ileri sürmüştür (248).

Bizim çalışmamızda 120. dk'nın sonunda hipotalamusta en fazla cFos aktivasyonunun EPA grubunda olduğu, bunu ALA grubunun takip ettiği belirlenmiştir. İki saatlik sürenin sonunda nöron aktivitesinin devam etmesi, bağırsak sinyalleri aracılı tokluk etkisinin en fazla EPA alan grupta beyinde de devam ettiğini düşündürmüştür. Omega-6 yağ asidi olan LA grubunda ise belirlenen sürenin sonunda aktivasyon olmaması, bu yağ asidinin tokluk etkisinin en az olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Ancak cFos ile indüklenmiş nöron aktivasyonu, hangi nöron gruplarının aktivitesi olduğunu spesifik olarak göstermediği için bu bulgularla ilgili daha detaylı araştırma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada omega yağ asitlerinin besin alımında kısa süreli (0-120 dk'lar arası) olarak; plazma glukoz düzeylerine, açlık ve tokluk ile ilişkili bazı hormonların yanıtlarına ve hipotalamustaki uyarımlara olan etkilerini incelemek amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıdadır:

1. Grupların 60. dk plazma glukoz düzeyleri değişimleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, 120. dk'da DHA grubunun plazma glukoz düzeylerindeki başlangıca göre artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ).
2. İlk bir saatte en düşük ve en yüksek ghrelin hormon düzeyleri sırasıyla DHA ( $0,26 \pm 0,06$  ng/mL) ve LA ( $0,33 \pm 0,12$  ng/mL) gruplarında belirlenmiştir. İkinci saatin sonunda ise en düşük ghrelin düzeyleri EPA ( $0,33 \pm 0,08$  ng/mL) grubunda iken, en yüksek ghrelin düzeyleri yine LA ( $0,42 \pm 0,03$  ng/mL) grubundadır. EPA grubundaki düşüş istatistiksel olarak tüm zaman aralıklarından farklı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).
3. Omega-3 yağ asitlerinin 120. dk'nın sonunda ghrelin düzeyleri başlangıca göre anlamlı seviyede düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Ayrıca 120. dk'nın sonunda EPA'nın ghrelin düzeyleri anlamlı olarak LA'dan düşüktür ( $p < 0.05$ ).
4. Kolesistokinin hormonu düzeyleri ilk bir saatte omega-3 gruplarında artmış, LA'da ise düşmüştür. İkinci saatte ise omega-3 gruplarının düzeyi düşerken, LA'da büyük bir değişiklik olmamıştır.
5. ALA grubunun 60. dk'da kolesistokinin düzeylerindeki artış, diğer zaman aralıklarındaki düzeylerden anlamlı olarak yüksektir ( $p < 0.05$ ). Omega-3 yağ asitleri gruplarının daha yüksek kolesistokinin yanıtına neden olduğu, LA'nın ise kolesistokinin düzeylerinde en az değişime yol açtığı bulunmuştur.
6. Kolesistokinin hormonu düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında 15. dk'da en fazla LA ve ALA gruplarında düşüş olduğu, ALA ve EPA grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

7. İlk bir saatte ise omega-3 gruplarının kolesistokininin düzeylerinde artış olmuştur. En fazla artış olan ALA grubunun kolesistokininin düzeyi anlamlı olarak en yüksektir ( $p < 0.05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). İkinci saatin sonunda sadece ALA grubunda artış olduğu, en fazla EPA grubunda düşüş olduğu saptanmıştır ( $p < 0.05$ ).
8. Plazma PYY hormonu düzeylerinde LA grubunda zamana bağlı olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). En fazla değişim ise DHA grubundadır. Bu grupta PYY düzeyleri 30. dk'da  $332,46 \pm 60,65$  pg/mL'ye düşmüş ve 120. dk'da  $610,29 \pm 76,16$  pg/mL'ye kadar yükselmiş olup bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).
9. Peptid YY düzeylerinde 15. dk'da gruplar arasında önemli bir farklılık belirlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). Başlangıca göre 30. dk'da tüm grupların PYY düzeyinde düşüş olduğu; ALA grubunun anlamlı olarak en fazla düşüş gösterdiği ( $308,32 \pm 38,05$  pg/mL,  $\Delta = -105,25$ ) ( $p < 0.01$ ) bulunmuştur. İkinci saatin sonunda ise tüm grupların PYY düzeyleri artış göstermiştir. En yüksek düzey DHA grubundadır ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ).
10. GLP-1 hormonu düzeyleri tüm gruplarda 30. dk'da keskin bir düşüş göstermiştir. En fazla düşüş ilk 30 dk'da ALA grubunda olmasına karşın, 60. ve 120. dk'larda düzeyi en yüksek olan grup yine ALA'dır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). İkinci saatin sonunda GLP-1 düzeyleri yüksekten düşüğe doğru ALA>DHA>EPA>LA şeklindedir.
11. Gruplar arası karşılaştırıldığında ise, GLP-1 düzeylerinde sadece 15. dk'da ALA'nın GLP-1 düzeyleri LA'dan anlamlı olarak yüksektir. Diğer gruplar arasında 30-120. dk'larda anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).
12. Zamana bağlı olarak leptin hormonu düzeylerinde yalnızca 60. dk'da LA grubunda başlangıca göre anlamlı farklılık belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Omega-3 yağ asitleri gruplarının leptin düzeylerinde zamana bağlı olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p > 0.05$ ). İki saatlik sürenin sonunda LA ve ALA gruplarının leptin seviyesi başlangıca göre düşerken, EPA ve DHA gruplarının ise artmıştır.

13. DHA grubunun leptin düzeyleri, 30. ve 60. dk'larda anlamlı olarak LA ve ALA gruplarından yüksektir. İkinci saatin sonunda ise, grupların leptin düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ).
14. ALA grubunun 60. dk'daki insülin düzeyi  $0,99 \pm 0,19$  ng/mL olarak belirlenmiş olup, diğer tüm zaman aralıklarından istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksektir ( $p<0.01$ ).
15. Gruplar arası karşılaştırıldığında ise, insülin düzeylerinde 15. dk ve 30. dk'da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>0.05$ ). En yüksek insülin düzeyi 60. dk'da ALA grubunda belirlenmiştir ve bu fark anlamlı olarak tüm gruplardan yüksektir ( $p<0.05$ ).
16. İkinci saatin sonunda ise grupların insülin düzeylerinde başlangıca göre önemli bir fark görülmez iken, EPA grubunun insülin düzeyleri DHA grubundan anlamlı olarak yüksektir ( $p<0.05$ ). Bu sürenin sonunda grupların insülin düzeyleri sıralaması büyükten küçüğe doğru LA>EPA>ALA>DHA şeklindedir.
17. Grupların hipotalamus bölgelerindeki cFos ifadelenmesi ile gösterilen nöron aktivitesine göre ikinci saatin sonunda en fazla aktivitenin EPA grubunda olduğu bulunmuştur. Diğer aktivite olan grup ise ALA olarak saptanmıştır.
18. Omega-6 yağ asidi LA grubuna benzer şekilde, omega-3 yağ asitleri arasından sadece DHA grubunda hipotalamusta nöron aktivitesi belirlenmemiştir.

Sonuç olarak obezite, yaygınlığı gittikçe artan ve pek çok komplikasyona neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Tek başına çeşitli hastalıklara neden olabildiği gibi, başta endokrin sistem, kalp-damar sistemi, solunum sistemi gibi pek çok sistemi olumsuz etkilemekte, mevcut bir hastalığın daha ağır seyretmesine, tedavide güçlüklerle de neden olabilmektedir. Günümüzde değişen beslenme alışkanlıkları; özellikle yemek ihtiyacının hızlı ve ayaküstü karşılanması, fazla miktarda ve yüksek kalorili besinlere ulaşımın kolay olması, işlenmiş şeker ve tuzdan zengin, posa içeriği fakir, yağ oranı yüksek olan sağlıksız beslenme şekli obezitenin yaygınlaşmasındaki bazı nedenlerdir. Deney hayvanları ile yürütülen çalışmalar, obezitenin alternatif tedavi yollarının

araştırılması için oldukça önemlidir. Bu çerçevede, açlık tokluk metabolizması ve tokluğu etkileyen faktörler kapsamlı araştırmalarla ele alınmalıdır. Mevcut literatürde yağların besin alımı ve iştaha olan etkileri ile ilgili sınırlı çalışmalar olmasına karşın, omega yağ asitlerinin besin alımı ve açlık tokluk yanıtına olan etkilerinin farklılıklarının ortaya koyulduğu bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda omega-3 yağ asitleri gruplarının tokluğu artırıcı yönde, besin alımını azaltan hormonlara etkisinin, linoleik asitten daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Omega-3 yağ asidi grupları arasında ise EPA ve DHA yağ asitleri, genellikle 60. dk ve 120. dk'larda ghrelin seviyesinin düşmesi ve anoreksijenik hormonların düzeylerini arttırması bakımından kısa süreli tokluk etkisi en yüksek olarak saptanmıştır. Sonuçta omega-3 yağ asitlerinin bu etkisinin obezite ile mücadelede besin, besin ögesi yaklaşımlı ve bireye özgü tedaviler geliştirilmesine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin besin alımını azaltma ve tokluk süresini uzatmalarıyla ilgili daha fazla deneysel ve klinik araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.



## 9. KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Obesity and Overweight. Fact Sheet No 311. Updated March 2016. Available: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Accessed 09.04.2018.
2. Akbulut G, Özmen M, Besler T. Çağın hastalığı obezite. TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi 2(7):5-12, 2007.
3. Smith DM, Cummins S. Obese cities: how our environment shapes overweight. Geography Compass 3(1):518-35, 2009.
4. Blundell J, De Graaf C, Hulshof T, Jebb S, Livingstone B, Luch A, et al. Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. Obes Rev 11(3):251-70, 2010.
5. Aksoy M. Beslenme Biyokimyası. sf. 120-137. Ankara: Hatiboğlu Yayınları, 2011.
6. Baysal A. Beslenme. sf. 76-88. Ankara: Hatiboğlu Yayınları, 2011.
7. Elmadfa I, Kornsteiner M. Fats and fatty acid requirements for adults. Ann Nutr Metab. 55(1-3):56-75, 2009.
8. Harika RK, Eilander A, Alssema M, Osendarp SJ, Zock PL. Intake of fatty acids in general populations worldwide does not meet dietary recommendations to prevent coronary heart disease: a systematic review of data from 40 countries. Ann Nutr Metab. 63(3):229-38, 2013.
9. Amin T, Mercer JG. Hunger and Satiety Mechanisms and Their Potential Exploitation in the Regulation of Food Intake. Current Obesity Reports 5(1):106-12, 2016.
10. Corney RA. Energy intake and appetite responses following manipulation of fluid balance and intake. Loughborough University, PhD Thesis, United Kingdom, 2017.
11. Morton G, Cummings D, Baskin D, Barsh G, Schwartz M. Central nervous system control of food intake and body weight. Nature. 443(7109):289, 2006.
12. Cassie N. The Impact of Macronutrient Content and Food Structure on the Gut-Brain Axis in the Regulation of Satiety. University of Aberdeen, PhD Thesis, United Kingdom, 2016.

13. Poppitt SD, Proctor J, McGill A-T, Wiessing KR, Falk S, Xin L, et al. Low-dose whey protein-enriched water beverages alter satiety in a study of overweight women. *Appetite* 56(2):456-64, 2011.
14. Gerstein DE, Woodward-Lopez G, Evans AE, Kelsey K, Drewnowski A. Clarifying concepts about macronutrients' effects on satiation and satiety. *J Am Diet Assoc.* 104(7):1151-3, 2004.
15. Marmonier C, Chapelot D, Louis-Sylvestre J. Effects of macronutrient content and energy density of snacks consumed in a satiety state on the onset of the next meal. *Appetite* 34(2):161-8, 2000.
16. Poppitt SD, McCormack D, Buffenstein R. Short-term effects of macronutrient preloads on appetite and energy intake in lean women. *Physiol Behav.* 64(3):279-85, 1998.
17. Veldhorst M, Smeets A, Soenen S, Hochstenbach-Waelen A, Hursel R, Diepvens K, et al. Protein-induced satiety: effects and mechanisms of different proteins. *Physiol Behav.* 94(2):300-7, 2008.
18. Tremblay A, Bellisle F. Nutrients, satiety, and control of energy intake. *Appl Physiol Nutr Metab.* 40(10):971-9, 2015.
19. Bonacic K, Campoverde C, Gómez-Arbonés J, Gisbert E, Estevez A, Morais S. Dietary fatty acid composition affects food intake and gut-brain satiety signaling in Senegalese sole (*Solea senegalensis*, Kaup 1858) larvae and post-larvae. *Gen Comp Endocrinol.* 228:79-94, 2016.
20. Hariri M, Ghiasvand R, Shiranian A, Askari G, Iraj B, Salehi-Abargouei A. Does omega-3 fatty acids supplementation affect circulating leptin levels? A systematic review and meta-analysis on randomized controlled clinical trials. *Clin Endocrinol.* 82(2):221-8, 2015.
21. Little TJ, Feinle-Bisset C. Effects of dietary fat on appetite and energy intake in health and obesity—oral and gastrointestinal sensory contributions. *Physiol Behav.* 104(4):613-20, 2011.
22. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. sf. 11-20, 2017.
23. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International Journal of Obesity* 32(9):1431, 2008.

24. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı 2014-2017. Ankara; 2013.
25. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy balance and obesity. *Circulation* 126(1):126-32, 2012.
26. Sencer E. Beslenme. sf. 451-93, 2005.
27. World Health Organisation (WHO). Global database on body mass index. 2016.
28. Sağlık Bakanlığı. Türkiye obezite (şişmanlık) ile mücadele ve kontrol programı:(2010-2014). Rapor No.: 9755903119, 2010.
29. Baysal A, Baş M. Yetişkinlerde ağırlık yönetimi. Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını, Ekspres Baskı, Ankara, 2008.
30. World Health Organisation (WHO). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 8-11 December 2008.
31. Project WM. Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-64 years. *WHO Health Stat Quart.* 41:115-40, 1984.
32. TC Sağlık Bakanlığı. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015. Ankara. sf. 181-209, 2016.
33. Diyabet Çalışma Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzleme Klavuzu, Mayıs 2014. URL: [http://www.turkendoktrin.org/files/file/DIYABET\\_TTK\\_web.pdf](http://www.turkendoktrin.org/files/file/DIYABET_TTK_web.pdf). Erişim tarihi: 09.04.2018.
34. Ünal B, Ergör G, Horasan G, Kalaça S, Sözmen K. Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması. Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2013.
35. Garibağaoğlu M, Budak N, Öner N, Sağlam Ö, Nişli K. Üç farklı üniversitede eğitim gören kız öğrencilerin beslenme durumları ve vücut ağırlıklarının değerlendirmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 15(3):173-80, 2006.
36. Havva S, Seven A, Çetinkaya S, Pelin M, Aygın D. Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinin Obezite Ön Yargı Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 1(4):9-17, 2016.
37. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 84(2):274-88, 2006.

38. Dennis EA, Flack KD, Davy BM. Beverage consumption and adult weight management: A review. *Eat Behav.* 10(4):237-46, 2009.
39. Das UN. Obesity: genes, brain, gut, and environment. *Nutrition* 26(5):459-73, 2010.
40. Little TJ, Horowitz M, Feinle-Bisset C. Modulation by high-fat diets of gastrointestinal function and hormones associated with the regulation of energy intake: implications for the pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr.* 86(3):531-41, 2007.
41. Little TJ, Feinle-Bisset C. Oral and gastrointestinal sensing of dietary fat and appetite regulation in humans: modification by diet and obesity. *Front Neurosci.* 4:178, 2010.
42. Celis-Morales CA, Lyall DM, Gray S, Steell L, Anderson J, Iliodromiti S, et al. Dietary fat and total energy intake modifies the association of genetic profile risk score on obesity: evidence from 48 170 UK Biobank participants. *International Journal of Obesity* 41(12):1761, 2017.
43. Gonzalez CA. The European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Public Health Nutrition* 9(1a):124-6, 2006.
44. Hooper L, Abdelhamid A, Moore HJ, Douthwaite W, Skeaff CM, Summerbell CD. Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ.* 345:e7666, 2012.
45. Sanders TA. Introduction: The Role of Fats in Human Diet. *Functional Dietary Lipids*: Elsevier. p. 1-20, 2016.
46. Vannice G, Rasmussen H. Position of the academy of nutrition and dietetics: dietary fatty acids for healthy adults. *J Acad Nutr Diet.* 114(1):136-53, 2014.
47. Kris-Etherton PM, Innis S, Ammerican AD. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc.* 107(9):1599-611, 2007.
48. Harvey RA, Ferrier DR. *Biochemistry*: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
49. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition,

Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 119(6):902-7, 2009.

50. Besler H, Coşkun T. Uzun zincirli yağ asitlerinin kimyasal özellikleri ve sağlıkla olan etkileşimi. *Katkı Pediatri Dergisi* 28:5-20, 2006.

51. Flock MR, Harris WS, Kris-Etherton PM. Long-chain omega-3 fatty acids: time to establish a dietary reference intake. *Nutr Rev.* 71(10):692-707, 2013.

52. Food and Agricultural Organization (FAO). Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an Expert Consultation. Italy, 2008.

53. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER). TC Sağlık Bakanlığı, Yayın No: 1031. 2015.

54. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation* 123(24):2870-91, 2011.

55. Blasbalg TL, Hibbeln JR, Ramsden CE, Majchrzak SF, Rawlings RR. Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century. *Am J Clin Nutr.* 93(5):950-62, 2011.

56. Castro-Quezada I, Román-Viñas B, Serra-Majem L. The Mediterranean diet and nutritional adequacy: a review. *Nutrients* 6(1):231-48, 2014.

57. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 7(3):e1000252, 2010.

58. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG, et al. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ* 348:g2272, 2014.

59. Foster R, Williamson C, Lunn J. Briefing Paper: Culinary oils and their health effects. *Nutr Bull.* 34(1):4-47, 2009.

60. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010. Sağlık Bakanlığı Yayını No.931, 2014.

61. Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, Beresford SA, Frank G, Jones B, et al. Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *JAMA* 295(1):39-49, 2006.

62. Bray GA, Paeratakul S, Popkin BM. Dietary fat and obesity: a review of animal, clinical and epidemiological studies. *Physiol Behav.* 83(4):549-55, 2004.
63. Rolls BJ, Hetherington M, Burley VJ. The specificity of satiety: The influence of foods of different macronutrient content on the development of satiety. *Physiol Behav.* 43(2):145-53, 1988.
64. Shriner R, Gold M. Food addiction: an evolving nonlinear science. *Nutrients* 6(11):5370-91, 2014.
65. Blundell J. Making claims: functional foods for managing appetite and weight. *Nat Rev Endocrinol.* 6(1):53, 2010.
66. Blundell J, Lawton C, Cotton J, Macdiarmid JI. Control of human appetite: implications for the intake of dietary fat. *Ann Rev Nutr.* 16(1):285-319, 1996.
67. Woods SC. Gastrointestinal satiety signals: An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 286(1):7-13, 2004.
68. Blundell J, Halford J. Regulation of nutrient supply: the brain and appetite control. *Proc Nutr Soc.* 53(2):407-18, 1994.
69. Blundell JE, Bellisle F. Satiety, satiety and the control of food intake: theory and practice. Elsevier p.96-144, Cambridge, United Kingdom, 2013.
70. Hovard P. The role of cognitive, sensory and nutrient interactions in satiation and satiety: considering consumers. University of Sussex, PhD Thesis, 2016.
71. Mela DJ, Boland MJ. Applying structuring approaches for satiety: challenges faced, lessons learned. Elsevier, p.363-88. In: Boland M, Singh H, Golding M editors. *Food Structures, Digestion and Health.* Cambridge, United Kingdom, 2014.
72. Phan UT, Chambers E. Application of an eating motivation survey to study eating occasions. *J Sens Stud.* 31(2):114-23, 2016.
73. Hostomska K. The Effect of Gut Hormones on Metabolism and Energy Homeostasis. Imperial College London, PhD Thesis, 2011.
74. Harrold JA, Dovey TM, Blundell JE, Halford JC. CNS regulation of appetite. *Neuropharmacology* 63(1):3-17, 2012.
75. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *The Journal of Clinical Investigation* 117(1):13-23, 2007.

76. Berthoud HR. The vagus nerve, food intake and obesity. *Regul Pept.* 149(1-3):15-25, 2008.
77. Powley TL, Phillips RJ. Gastric satiation is volumetric, intestinal satiation is nutritive. *Physiol Behav.* 82(1):69-74, 2004.
78. Uneyama H, Niijima A, San Gabriel A, Torii K. Luminal amino acid sensing in the rat gastric mucosa. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 291(6):G1163-G70, 2006.
79. Haid D, Widmayer P, Breer H. Nutrient sensing receptors in gastric endocrine cells. *Journal of Molecular Histology* 42(4):355-64, 2011.
80. Wellendorph P, Johansen LD, Bräuner-Osborne H. Molecular pharmacology of promiscuous seven transmembrane receptors sensing organic nutrients. *Mol Pharmacol.* 76(3):453-65, 2009.
81. Sternini C, Anselmi L, Rozengurt E. Enteroendocrine cells: A site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 15(1):73, 2008.
82. Hussain S, Bloom S. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. *International Journal of Obesity.* 37(5):625, 2013.
83. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med.* 226(11):963-77, 2001.
84. Lam TK, Schwartz GJ, Rossetti L. Hypothalamic sensing of fatty acids. *Nature Neuroscience* 8(5):579, 2005.
85. Markey O. *Gastrointestinal Transit, Appetite and Food Intake: The Role of Dietary Fat.* University of Limerick, Master Science Thesis, 2011.
86. Matson CA, Reid DF, Cannon TA, Ritter RC. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 278(4):882-90, 2000.
87. Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, Matsubara M, Hayashi Y, Kangawa K, et al. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed-and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides* 23(3):531-6, 2002.

88. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402(6762):656, 1999.
89. Muccioli G, Tschöp M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *European Journal of Pharmacology* 440(2-3):235-54, 2002.
90. Briggs DI, Andrews ZB. Metabolic status regulates ghrelin function on energy homeostasis. *Neuroendocrinology* 93(1):48-57, 2011.
91. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50(8):1714-9, 2001.
92. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *NEJM*. 346(21):1623-30, 2002.
93. Tsubone T, Masaki T, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yoshimatsu H. Ghrelin regulates adiposity in white adipose tissue and UCP1 mRNA expression in brown adipose tissue in mice. *Regul Pept.* 130(1-2):97-103, 2005.
94. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 87(4):1409-39, 2007.
95. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132(6):2131-57, 2007.
96. Karhunen L, Juvonen K, Huotari A, Purhonen A, Herzig K. Effect of protein, fat, carbohydrate and fibre on gastrointestinal peptide release in humans. *Regul Pept.* 149(1-3):70-8, 2008.
97. Ma X, Bruning J, Ashcroft FM. Glucagon-like peptide 1 stimulates hypothalamic proopiomelanocortin neurons. *Journal of Neuroscience* 27(27):7125-9, 2007.
98. Vilsbøll T, Agersø H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(1):220-4, 2003.



99. Verdich C, Flint A, Gutzwiller J-P, Naslund E, Beglinger C, Hellstrom P, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 86(9):4382-9, 2001.
100. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Madsen JL, Holst JJ, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety effect of obesity and weight reduction. *J Int Obes.* 25(8):1206, 2001.
101. Tatemoto K, Mutt V. Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptides. *Nature* 285(5764):417, 1980.
102. Pappas T, Debas H, Chang A, Taylor I. Peptide YY release by fatty acids is sufficient to inhibit gastric emptying in dogs. *Gastroenterology* 91(6):1386-9, 1986.
103. Lin HC, Zhao X-T, Wang L. Fat absorption is not complete by midgut but is dependent on load of fat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 271(1):62-7, 1996.
104. Batterham R, Cowley M, Small C, Herzog H, Cohen M, Dakin C, et al. Physiology: does gut hormone PYY3-36 decrease food intake in rodents? *Nature* 430, 2004.
105. Sileno A, Brandt G, Spann B, Quay S. Lower mean weight after 14 days intravenous administration peptide YY 3–36 (PYY 3–36) in rabbits. *Int J Obes.* 30(1):68, 2006.
106. Cox HM. Peptide YY: a neuroendocrine neighbor of note. *Peptides* 28(2):345-51, 2007.
107. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3–36. *NEJM.* 349(10):941-8, 2003.
108. Le Roux C, Batterham R, Aylwin S, Patterson M, Borg C, Wynne K, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology* 147(1):3-8, 2006.
109. Chelikani PK, Haver AC, Reidelberger RD. Effects of intermittent intraperitoneal infusion of salmon calcitonin on food intake and adiposity in obese rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 293(5):1798-808, 2007.

110. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest.* 111(9):1409-21, 2003.
111. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372(6505):425, 1994.
112. Banks WA. The many lives of leptin. *Peptides* 25(3):331-8, 2004.
113. Dam J, Jockers R, Guerre-Millo M, Clément K. Leptin Receptors and Mechanism of Action. p. 15-24. In: DagogoJack S, editor. *Leptin*, Springer, Switzerland, 2015.
114. Münzberg H, Heymsfield SB. Leptin, obesity, and leptin resistance. p. 67-78. In: DagogoJack S, editor. *Leptin*, Springer, Switzerland, 2015.
115. Caron A, Lee S, Elmquist JK, Gautron L. Leptin and brain–adipose crosstalks. *Nat Rev Neurosci.* 19(3):153, 2018.
116. Caron A, Lemko HMD, Castorena CM, Fujikawa T, Lee S, Lord CC, et al. POMC neurons expressing leptin receptors coordinate metabolic responses to fasting via suppression of leptin levels. *eLife.* 7:e33710, 2018.
117. Schwartz MW, Sipols AJ, Marks JL, Sanacora G, White JD, Scheurink A, et al. Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology* 130(6):3608-16, 1992.
118. Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr.* 134(2):295-8, 2004.
119. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 404(6778):661, 2000.
120. Peters J, McKay B, Simasko S, Ritter R. Leptin-induced satiation mediated by abdominal vagal afferents. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 288(4):879-84, 2005.
121. Gautron L, Elmquist JK, Williams KW. Neural control of energy balance: translating circuits to therapies. *Cell* 161(1):133-45, 2015.
122. Woods SC, D'Alessio DA. Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(11:1):37-50, 2008.

123. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 489(7415):242, 2012.
124. Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, et al. Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp.* 31(3):353-64, 2010.
125. Martin LE, Holsen LM, Chambers RJ, Bruce AS, Brooks WM, Zarcone JR, et al. Neural mechanisms associated with food motivation in obese and healthy weight adults. *Obesity* 18(2):254-60, 2010.
126. Berthoud H-R. Interactions between the “cognitive” and “metabolic” brain in the control of food intake. *Physiol Behav.* 91(5):486-98, 2007.
127. Hetherington A, Ranson S. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *The Anat Rec.* 78(2):149-72, 1940.
128. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* 444(7121):854, 2006.
129. Barsh GS, Schwartz MW. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nat Rev Genet.* 3(8):589, 2002.
130. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395(6704):763, 1998.
131. Elmquist JK. CNS regulation of energy balance and body weight: insights from rodent models. *Comp Med.* 48(6):630-7, 1998.
132. Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW. Coexpression of *Agrp* and *NPY* in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci.* 1(4):271, 1998.
133. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocrine Journal* 57(5):359-72, 2010.
134. Neary NM, Goldstone AP, Bloom SR. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol.* 60(2):153-60, 2004.
135. Stofkova A, Skurlova M, Kiss A, Zelezna B, Zorad S, Jurcovicova J. Activation of hypothalamic *NPY*, *AgRP*, *MC4R*, AND *IL-6* mRNA levels in young Lewis rats with early-life diet-induced obesity. *Endocrine Regulations* 43(3):99-106, 2009.
136. Meister B. Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight. *Physiol Behav.* 92(1-2):263-71, 2007.

137. Hohmann J, Teklemichael D, Weinshenker D, Wynick D, Clifton D, Steiner R. Obesity and endocrine dysfunction in mice with deletions of both neuropeptide Y and galanin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 24(7):2978-85, 2004.
138. Rossi M, Kim M, Morgan D, Small C, Edwards C, Sunter D, et al. A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology* 139(10):4428-31, 1998.
139. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409(6817):194, 2001.
140. Ollmann MM, Lamoreux ML, Wilson BD, Barsh GS. Interaction of Agouti protein with the melanocortin 1 receptor in vitro and in vivo. *Gen Dev.* 12(3):316-30, 1998.
141. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 88(1):131-41, 1997.
142. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *The Journal of Clinical Investigation* 106(2):271-9, 2000.
143. Murphy K, Bloom S. Gut hormones in the control of appetite. *Exp Physiol.* 89(5):507-16, 2004.
144. Field BC, Wren AM, Cooke D, Bloom SR. Gut hormones as potential new targets for appetite regulation and the treatment of obesity. *Drugs* 68(2):147-63, 2008.
145. Schwartz MW, Morton GJ. Obesity: keeping hunger at bay. *Nature* 418(6898):595, 2002.
146. Johnston CS, Day CS, Swan PD. Postprandial thermogenesis is increased 100% on a high-protein, low-fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in healthy, young women. *J Am Coll Nutr.* 21(1):55-61, 2002.
147. Potier M, Fromentin G, Lesdema A, Benamouzig R, Tomé D, Marsset-Baglieri A. The satiety effect of disguised liquid preloads administered acutely and differing only in their nutrient content tended to be weaker for lipids but did not

- differ between proteins and carbohydrates in human subjects. *Br J Nutr.* 104(9):1406-14, 2010.
148. Bellissimo N, Akhavan T. Effect of macronutrient composition on short-term food intake and weight loss. *Adv Nutr.* 6(3):302-8, 2015.
149. Faipoux R, Tomé D, Gougis S, Darcel N, Fromentin G. Proteins activate satiety-related neuronal pathways in the brainstem and hypothalamus of rats. *J Nutr.* 138(6):1172-8, 2008.
150. Bertenshaw EJ, Lluch A, Yeomans MR. Satiating effects of protein but not carbohydrate consumed in a between-meal beverage context. *Physiol Behav.* 93(3):427-36, 2008.
151. Smeets AJ, Soenen S, Luscombe-Marsh ND, Ueland Ø, Westerterp-Plantenga MS. Energy expenditure, satiety, and plasma ghrelin, glucagon-like peptide 1, and peptide tyrosine-tyrosine concentrations following a single high-protein lunch. *J Nutr.* 138(4):698-702, 2008.
152. Halton TL, Hu FB. The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. *J Am Coll Nutr.* 23(5):373-85, 2004.
153. Weigle DS, Breen PA, Matthys CC, Callahan HS, Meeuws KE, Burden VR, et al. A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *Am J Clin Nutr.* 82(1):41-8, 2005.
154. Tang JE, Moore DR, Kujbida GW, Tarnopolsky MA, Phillips SM. Ingestion of whey hydrolysate, casein, or soy protein isolate: effects on mixed muscle protein synthesis at rest and following resistance exercise in young men. *J Appl Physiol.* 107(3):987-92, 2009.
155. Veldhorst MA, Nieuwenhuizen AG, Hochstenbach-Waelen A, van Vught AJ, Westerterp KR, Engelen MP, et al. Dose-dependent satiating effect of whey relative to casein or soy. *Physiol Behav.* 96(4-5):675-82, 2009.
156. Cloetens L, Ulmius M, Johansson-Persson A, Åkesson B, Önning G. Role of dietary beta-glucans in the prevention of the metabolic syndrome. *Nutr Rev.* 70(8):444-58, 2012.
157. Diakogiannaki E, Gribble FM, Reimann F. Nutrient detection by incretin hormone secreting cells. *Physiol Behav.* 106(3):387-93, 2012.

158. Mayer J. Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *Obesity* 4(5):493-6, 1996.
159. Nilsson AC, Östman EM, Holst JJ, Björck IM. Including indigestible carbohydrates in the evening meal of healthy subjects improves glucose tolerance, lowers inflammatory markers, and increases satiety after a subsequent standardized breakfast. *J Nutr.* 138(4):732-9, 2008.
160. Anderson GH, Soeandy CD, Smith CE. White vegetables: glycemia and satiety. *Adv Nutr.* 4(3):356-67, 2013.
161. Geliebter A, Michelle I, Lee C, Abdillahi M, Jones J. Satiety following intake of potatoes and other carbohydrate test meals. *Ann Nutr Metab.* 62(1):37-43, 2013.
162. Lavin JH, Wittert GA, Andrews J, Yeap B, Wishart JM, Morris HA, et al. Interaction of insulin, glucagon-like peptide 1, gastric inhibitory polypeptide, and appetite in response to intraduodenal carbohydrate. *Am J Clin Nutr.* 68(3):591-8, 1998.
163. Anderson GH, Woodend D. Consumption of sugars and the regulation of short-term satiety and food intake. *Am J Clin Nutr.* 78(4):843-9, 2003.
164. Soenen S, Westerterp-Plantenga MS. No differences in satiety or energy intake after high-fructose corn syrup, sucrose, or milk preloads. *Am J Clin Nutr.* 86(6):1586-94, 2007.
165. Akhavan T, Anderson GH. Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. *Am J Clin Nutr.* 86(5):1354-63, 2007.
166. Monsivais P, Perrigue MM, Drewnowski A. Sugars and satiety: does the type of sweetener make a difference?. *Am J Clin Nutr.* 86(1):116-23, 2007.
167. Fujii H, Iwase M, Ohkuma T, Ogata-Kaizu S, Ide H, Kikuchi Y, et al. Impact of dietary fiber intake on glycemic control, cardiovascular risk factors and chronic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Nutrition Journal* 12(1):159, 2013.
168. Westerterp KR. Diet induced thermogenesis. *Nutr Metab.* 1(1):5, 2004.
169. Blundell JE, MacDiarmid JI. Fat as a risk factor for overconsumption: satiation, satiety, and patterns of eating. *J Am Diet Assoc.* 97(7):63-9, 1997.

170. Carreiro AL, Dhillon J, Gordon S, Higgins KA, Jacobs AG, McArthur BM, et al. The macronutrients, appetite, and energy intake. *Ann Rev Nutr.* 36:73-103, 2016.
171. Blundell JE, Burley V, Cotton J, Lawton C. Dietary fat and the control of energy intake: evaluating the effects of fat on meal size and postmeal satiety. *Am J Clin Nutr.* 57(5):772-7, 1993.
172. Stubbs R, Johnstone A, Harbron C. Breakfasts high in protein, fat or carbohydrate: effect on within-day appetite and energy balance. *Eur J Clin Nutr.* 50(7):409-17, 1996.
173. Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Webb D-L, Hellström PM, Näslund E, et al. Comparison of postprandial profiles of ghrelin, active GLP-1, and total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety. *J Clin Endocrinol Metab.* 98(5):847-55, 2013.
174. Van Wymelbeke V, Himaya A, Louis-Sylvestre J, Fantino M. Influence of medium-chain and long-chain triacylglycerols on the control of food intake in men. *Am J Clin Nutr.* 68(2):226-34, 1998.
175. Clevenger HC, Kozimor AL, Paton CM, Cooper JA. Acute effect of dietary fatty acid composition on postprandial metabolism in women. *Exp Physiol.* 99(9):1182-90, 2014.
176. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 5:3611, 2014.
177. Voortman T, Hendriks HF, Witkamp RF, Wortelboer HM. Effects of long- and short-chain fatty acids on the release of gastrointestinal hormones using an ex vivo porcine intestinal tissue model. *J Agric Food Chem.* 60(36):9035-42, 2012.
178. Cooper JA. Factors affecting circulating levels of peptide YY in humans: a comprehensive review. *Nutr Res Rev.* 27(1):186-97, 2014.
179. Feltrin KL, Little TJ, Meyer JH, Horowitz M, Smout AJ, Wishart J, et al. Effects of intraduodenal fatty acids on appetite, antropyloroduodenal motility, and plasma CCK and GLP-1 in humans vary with their chain length. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 287(3):524-33, 2004.

180. Maljaars J, Romeyn EA, Haddeman E, Peters HP, Masclee AA. Effect of fat saturation on satiety, hormone release, and food intake. *Am J Clin Nutr.* 89(4):1019-24, 2009.
181. Stevenson JL, Clevenger HC, Cooper JA. Hunger and satiety responses to high-fat meals of varying fatty acid composition in women with obesity. *Obesity* 23(10):1980-6, 2015.
182. Strik CM, Lithander FE, McGill A-T, MacGibbon AK, McArdle BH, Poppitt SD. No evidence of differential effects of SFA, MUFA or PUFA on post-ingestive satiety and energy intake: a randomised trial of fatty acid saturation. *Nutrition Journal* 9(1):24, 2010.
183. Lawton CL, Delargy HJ, Brockman J, Smith FC, Blundell JE. The degree of saturation of fatty acids influences post-ingestive satiety. *Brit J Nutr.* 83(5):473-82, 2000.
184. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B.* 140(901):578-92, 1953.
185. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley R, Lee G, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1(11):1155, 1995.
186. Heath R, Jones R, Frayn K, Robertson M. Vagal stimulation exaggerates the inhibitory ghrelin response to oral fat in humans. *Journal of Endocrinology* 180(2):273-81, 2004.
187. Scharrer E, Langhans W. Control of food intake by fatty acid oxidation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 250(6):1003-6, 1986.
188. Ooyama K, Kojima K, Aoyama T, Takeuchi H. Decrease of food intake in rats after ingestion of medium-chain triacylglycerol. *J Nutr Sci Vitaminol.* 55(5):423-7, 2009.
189. St-Onge M-P, Mayrsohn B, O'Keeffe M, Kissileff HR, Choudhury AR, Laferrère B. Impact of medium and long chain triglycerides consumption on appetite and food intake in overweight men. *Eur J Clin Nutr.* 68(10):1134, 2014.
190. Van Wymelbeke V, Louis-Sylvestre J, Fantino M. Substrate oxidation and control of food intake in men after a fat-substitute meal compared with meals



- supplemented with an isoenergetic load of carbohydrate, long-chain triacylglycerols, or medium-chain triacylglycerols. *Am J Clin Nutr.* 74(5):620-30, 2001.
191. Blundell JE, Stubbs R, Golding C, Croden F, Alam R, Whybrow S, et al. Resistance and susceptibility to weight gain: individual variability in response to a high-fat diet. *Physiol Behav.* 86(5):614-22, 2005.
192. Burley V. Commentary on Cotton, JR, Burley, VJ, Westrate, JA & Blundell, JE. Dietary fat and appetite: similarities and differences in the satiating effect of meals supplemented with either fat or carbohydrate. *J Hum Nutr Diet.* 20(3):200-1, 2007.
193. Duca FA, Sakar Y, Covasa M. The modulatory role of high fat feeding on gastrointestinal signals in obesity. *J Nutr Biochem.* 24(10):1663-77, 2013.
194. Al Mushref M, Srinivasan S. Effect of high fat-diet and obesity on gastrointestinal motility. *Ann Transl Med.* 1(2), 2013.
195. Woods SC, Langhans W. Inconsistencies in the assessment of food intake. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 303(12):1408-18, 2012.
196. Emekli N, Yiğitbaşı T. Klinik Biyokimya, Akademi Ajans Matbaa 1. Baskı; 2015.
197. Häussler U, Bielefeld L, Froriep UP, Wolfart J, Haas CA. Septotemporal position in the hippocampal formation determines epileptic and neurogenic activity in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex.* 22(1):26-36, 2011.
198. Curran T, Franza Jr BR. Fos and Jun: the AP-1 connection. *Cell* 55(3):395-7, 1988.
199. Keklikoğlu N. c-fos Geni ve Fos Proteinleri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 35(1), 2004.
200. Vezzani A, Moneta D, Conti M, Richichi C, Ravizza T, De Luigi A, et al. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc Nat Acad Sci USA.* 97(21):11534-9, 2000.
201. Sheng M, Greenberg ME. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron* 4(4):477-85, 1990.

202. Lakhwani L, Tongia SK, Pal VS, Agrawal RP, Nyati P, Phadnis P. Omega-3 fatty acids have antidepressant activity in forced swimming test in Wistar rats. *Acta Pol Pharm.* 64(3):271-6, 2007.
203. Ito S, Sano Y, Nagasawa K, Matsuura N, Yamada Y, Uchinaka A, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid ameliorates cardiac injury and adipose tissue inflammation in a rat model of metabolic syndrome. *Obesity Science & Practice* 2(3):318-29, 2016.
204. Rodrigues HG, Vinolo MAR, Magdalon J, Fujiwara H, Cavalcanti DM, Farsky SH, et al. Dietary free oleic and linoleic acid enhances neutrophil function and modulates the inflammatory response in rats. *Lipids* 45(9):809-19, 2010.
205. Wurtman RJ, Ulus IH, Cansev M, Watkins CJ, Wang L, Marzloff G. Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. *Brain Research* 1088(1):83-92, 2006.
206. Lepretti M, Martucciello S, Burgos Aceves MA, Putti R, Lionetti L. Omega-3 fatty acids and insulin resistance: Focus on the regulation of mitochondria and endoplasmic reticulum stress. *Nutrients* 10(3):350, 2018.
207. Roh E, Song DK, Kim M-S. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med.* 48(3):216, 2016.
208. Obici S, Feng Z, Morgan K, Stein D, Karkanias G, Rossetti L. Central administration of oleic acid inhibits glucose production and food intake. *Diabetes* 51(2):271-5, 2002.
209. Lam TK, Poci A, Gutierrez-Juarez R, Obici S, Bryan J, Aguilar-Bryan L, et al. Hypothalamic sensing of circulating fatty acids is required for glucose homeostasis. *Nat Med.* 11(3):320, 2005.
210. Obici S, Feng Z, Arduini A, Conti R, Rossetti L. Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production. *Nat Med.* 9(6):756, 2003.
211. Torres ILdS, Gamaro GD, Silveira-Cucco S, Michalowski MB, Corrêa J, Perry MLS, et al. Effect of acute and repeated restraint stress on glucose oxidation to CO<sub>2</sub> in hippocampal and cerebral cortex slices. *Braz J Med Biol Res.* 34(1):111-6, 2001.

212. Lean M, Malkova D. Altered gut and adipose tissue hormones in overweight and obese individuals: cause or consequence? *Int J Obes.* 40(4):622, 2016.
213. Power ML, Schulkin J. Anticipatory physiological regulation in feeding biology: cephalic phase responses. *Appetite* 50(2-3):194-206, 2008.
214. Stevenson JL, Paton CM, Cooper JA. Hunger and satiety responses to high-fat meals after a high-polyunsaturated fat diet: A randomized trial. *Nutrition* 41:14-23, 2017.
215. Smeets AJ, Lejeune MP, Westerterp-Plantenga MS. Effects of oral fat perception by modified sham feeding on energy expenditure, hormones and appetite profile in the postprandial state. *Brit J Nutr.* 101(9):1360-8, 2009.
216. Beysen C, Karpe F, Fielding B, Clark A, Levy J, Frayn K. Interaction between specific fatty acids, GLP-1 and insulin secretion in humans. *Diabetologia* 45(11):1533-41, 2002.
217. MacIntosh CG, Holt SH, Brand-Miller JC. The degree of fat saturation does not alter glycemic, insulinemic or satiety responses to a starchy staple in healthy men. *The Journal of Nutrition* 133(8):2577-80, 2003.
218. Cintra DE, Ropelle ER, Moraes JC, Pauli JR, Morari J, de Souza CT, et al. Unsaturated fatty acids revert diet-induced hypothalamic inflammation in obesity. *PloS one.* 7(1):e30571, 2012.
219. Fernandes MF, Tache MC, Klingel SL, Leri F, Mutch DM. Safflower (n-6) and flaxseed (n-3) high-fat diets differentially regulate hypothalamic fatty acid profiles, gene expression, and insulin signalling. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 128:67-73, 2018.
220. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev.* 23(2):270-99, 2010.
221. Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, Breen PA, Matthys CC, Weigle DS. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(3):1319-24, 2004.
222. Blom WA, Stafleu A, de Graaf C, Kok FJ, Schaafsma G, Hendriks HF. Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am J Clin Nutr.* 81(2):367-75, 2005.

223. François M, Barde S, Legrand R, Lucas N, Azhar S, el Dhaybi M, et al. High-fat diet increases ghrelin-expressing cells in stomach, contributing to obesity. *Nutrition* 32(6):709-15,2016.
224. Gomez G, Han S, Englander EW, Greeley Jr GH. Influence of a long-term high-fat diet on ghrelin secretion and ghrelin-induced food intake in rats. *Regul Pept.* 173(1-3):60-3, 2012.
225. Beck B, Musse N, Stricker-Krongrad A. Ghrelin, macronutrient intake and dietary preferences in Long-Evans rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 292(4):1031-5, 2002.
226. Overduin J, Frayo RS, Grill HJ, Kaplan JM, Cummings DE. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology* 146(2):845-50, 2005.
227. Sánchez J, Cladera MM, Llopis M, Palou A, Picó C. The different satiating capacity of CHO and fats can be mediated by different effects on leptin and ghrelin systems. *Behav Brain Res.* 213(2):183-8, 2010.
228. Dehaene E. The Effect of Omega-3 Fatty Acid Intake at Breakfast on Energy Expenditure and Appetite in Young Women. Ghent University, PhD Thesis, 2017.
229. Gibbons C, Finlayson G, Caudwell P, Webb D-L, Hellström PM, Näslund E, et al. Postprandial profiles of CCK after high fat and high carbohydrate meals and the relationship to satiety in humans. *Peptides* 77:3-8, 2016.
230. Little T, Horowitz M, Feinle-Bisset C. Role of cholecystokinin in appetite control and body weight regulation. *Obes Rev.* 6(4):297-306, 2005.
231. Harden CJ, Jones AN, Maya-Jimenez T, Barker ME, Hepburn NJ, Garaiova I, et al. Effect of different long-chain fatty acids on cholecystokinin release in vitro and energy intake in free-living healthy males. *Brit J Nutr.* 108(4):755-8, 2012.
232. Figueiredo-Silva AC, Kaushik S, Terrier F, Schrama JW, Médale F, Geurden I. Link between lipid metabolism and voluntary food intake in rainbow trout fed coconut oil rich in medium-chain TAG. *Brit J Nutr.* 107(11):1714-25, 2012.
233. Lo CM, King A, Samuelson LC, Kindel TL, Rider T, Jandacek RJ, et al. Cholecystokinin knockout mice are resistant to high-fat diet-induced obesity. *Gastroenterology* 138(5):1997-2005, 2010.

234. Ogawa N, Yamaguchi H, Shimbara T, Toshinai K, Kakutani M, Yonemori F, et al. The vagal afferent pathway does not play a major role in the induction of satiety by intestinal fatty acid in rats. *Neurosci Lett.* 433(1):38-42, 2008.
235. De Silva A, Bloom SR. Gut hormones and appetite control: a focus on PYY and GLP-1 as therapeutic targets in obesity. *Gut Liver.* 6(1):10, 2012.
236. Essah PA, Levy JR, Sistrun SN, Kelly SM, Nestler JE. Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(10):4052-5, 2007.
237. Helou N, Obeid O, Azar ST, Hwalla N. Variation of Postprandial PYY3–36 Response following Ingestion of Differing Macronutrient Meals in Obese Females. *Ann Nutr Metab.* 52(3):188-95, 2008.
238. Psichas A, Sleeth M, Murphy K, Brooks L, Bewick G, Hanyaloglu A, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes.* 39(3):424, 2015.
239. Cvijanovic N, Isaacs NJ, Rayner CK, Feinle-Bisset C, Young RL, Little TJ. Duodenal fatty acid sensor and transporter expression following acute fat exposure in healthy lean humans. *Clin Nutr.* 36(2):564-9, 2017.
240. Morishita M, Tanaka T, Shida T, Takayama K. Usefulness of colon targeted DHA and EPA as novel diabetes medications that promote intrinsic GLP-1 secretion. *J Control Release.* 132(2):99-104, 2008.
241. Kentish SJ, Wittert GA, Blackshaw LA, Page AJ. A chronic high fat diet alters the homologous and heterologous control of appetite regulating peptide receptor expression. *Peptides* 46:150-8, 2013.
242. Kong A, Neuhouser ML, Xiao L, Ulrich CM, McTiernan A, Foster-Schubert KE. Higher habitual intake of dietary fat and carbohydrates are associated with lower leptin and higher ghrelin concentrations in overweight and obese postmenopausal women with elevated insulin levels. *Nutr Res.* 29(11):768-76, 2009.
243. Fan C, Liu X, Shen W, Deckelbaum RJ, Qi K. The regulation of leptin, leptin receptor and pro-opiomelanocortin expression by N-3 PUFAs in diet-induced obese mice is not related to the methylation of their promoters. *Nutr Metab.* 8(1):31, 2011.

244. Amaral CL, Crisma AR, Masi LN, Martins AR, Hirabara SM, Curi R. DNA methylation changes induced by a high-fat diet and fish oil supplementation in the skeletal muscle of mice. *Lifestyle Genomics* 7(4-6):314-26, 2014.
245. Huerta AE, Navas-Carretero S, Prieto-Hontoria PL, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Effects of  $\alpha$ -lipoic acid and eicosapentaenoic acid in overweight and obese women during weight loss. *Obesity* 23(2):313-21, 2015.
246. Randich A, Tyler WJ, Cox JE, Meller ST, Kelm GR, Bharaj SS. Responses of celiac and cervical vagal afferents to infusions of lipids in the jejunum or ileum of the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 278(1):34-43, 2000.
247. Powley TL, Spaulding RA, Haglof SA. Vagal afferent innervation of the proximal gastrointestinal tract mucosa: chemoreceptor and mechanoreceptor architecture. *J Comp Neurol.* 519(4):644-60, 2011.
248. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY 3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature* 418(6898):650, 2002.

## 10. EKLER

Tablo 10.1. SF grubunun plazma glukoz ve hormon yanıtları

Zaman	Ortalama $\pm$ SS	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	P değeri
<i>Açlık kan glukozu (mg/dL)</i>			
0. dk	105,60 $\pm$ 8,04		
60. dk	101,10 $\pm$ 13,08	- 4,50	1,00
120. dk	117,00 $\pm$ 18,52	+ 11,40	1,00
<i>İnsülin (pg/mL)</i>			
0. dk	0,49 $\pm$ 0,12		
15. dk	0,70 $\pm$ 0,22	+ 0,20	0,34
30. dk	0,55 $\pm$ 0,11	+ 0,06	1,00
60. dk	0,78 $\pm$ 0,12	+ 0,28	<b>0,001</b>
120. dk	0,60 $\pm$ 0,16	+ 0,10	1,00
<i>Leptin (ng/mL)</i>			
0. dk	1,67 $\pm$ 0,24		
15. dk	1,67 $\pm$ 0,27	0	1,00
30. dk	1,77 $\pm$ 0,28	+ 0,09	1,00
60. dk	1,31 $\pm$ 0,17	- 0,36	<b>0,04</b>
120. dk	1,57 $\pm$ 0,18	- 0,10	1,00
<i>Ghrelin (ng/mL)</i>			
0. dk	0,51 $\pm$ 0,05		
15. dk	0,50 $\pm$ 0,05	- 0,01	1,00
30. dk	0,49 $\pm$ 0,17	- 0,01	1,00
60. dk	0,41 $\pm$ 0,11	- 0,10	0,15
120. dk	0,51 $\pm$ 0,07	0	1,00
<i>Kolesistokinin (ng/mL)</i>			
0. dk	0,66 $\pm$ 0,09		
15. dk	0,64 $\pm$ 0,11	- 0,12	<b>0,001</b>
30. dk	0,53 $\pm$ 0,10	- 0,08	0,20
60. dk	0,78 $\pm$ 0,10	+ 0,32	<b>0,001</b>
120. dk	0,78 $\pm$ 0,21	- 0,03	1,00
<i>Peptid YY (pg/mL)</i>			
0. dk	413,57 $\pm$ 108,07		
15. dk	353,32 $\pm$ 74,48	- 60,25	0,75
30. dk	318,58 $\pm$ 44,43	- 94,98	0,40
60. dk	289,78 $\pm$ 58,38	- 123,78	<b>0,04</b>
120. dk	398,89 $\pm$ 136,20	- 14,67	1,00
<i>GLP-1 (pg/mL)</i>			
0. dk	690,63 $\pm$ 70,25		
15. dk	347,07 $\pm$ 110,56	- 343,55	<b>0,001</b>
30. dk	303,23 $\pm$ 171,40	- 366,80	<b>0,001</b>
60. dk	448,14 $\pm$ 136,70	- 242,48	0,03
120. dk	531,58 $\pm$ 162,83	- 159,05	0,35

Tablo 10.2. LA grubunun plazma glukoz ve hormon yanıtları

Zaman	Ortalama $\pm$ SS	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	P değeri
<i>Açlık kan glukozu (mg/dL)</i>			
0. dk	105,60 $\pm$ 8,04		
60. dk	109,50 $\pm$ 19,61	+ 3,90	1,00
120. dk	104,80 $\pm$ 15,78	- 0,80	0,50
<i>İnsülin (pg/mL)</i>			
0. dk	0,49 $\pm$ 0,12		
15. dk	0,67 $\pm$ 0,19	+ 0,18	0,29
30. dk	0,66 $\pm$ 0,17	+ 0,17	0,37
60. dk	0,65 $\pm$ 0,22	+ 0,16	0,69
120. dk	0,67 $\pm$ 0,34	+ 0,18	0,94
<i>Leptin (ng/mL)</i>			
0. dk	1,67 $\pm$ 0,24		
15. dk	1,57 $\pm$ 0,51	- 0,10	1,00
30. dk	1,62 $\pm$ 0,26	- 0,05	1,00
60. dk	1,29 $\pm$ 0,17	- 0,38	<b>0,02</b>
120. dk	1,30 $\pm$ 0,14	- 0,37	0,79
<i>Ghrelin (ng/mL)</i>			
0. dk	0,51 $\pm$ 0,05		
15. dk	0,37 $\pm$ 0,10	- 0,13	<b>0,05</b>
30. dk	0,37 $\pm$ 0,09	- 0,13	0,13
60. dk	0,33 $\pm$ 0,11	- 0,18	<b>0,001</b>
120. dk	0,42 $\pm$ 0,03	- 0,08	0,06
<i>Kolesistokinin (ng/mL)</i>			
0. dk	0,66 $\pm$ 0,09		
15. dk	0,50 $\pm$ 0,07	- 0,16	<b>0,03</b>
30. dk	0,49 $\pm$ 0,18	- 0,17	0,13
60. dk	0,62 $\pm$ 0,12	- 0,04	0,96
120. dk	0,57 $\pm$ 0,13	- 0,09	0,74
<i>Peptid YY (pg/mL)</i>			
0. dk	413,57 $\pm$ 108,07		
15. dk	382,73 $\pm$ 50,01	- 30,83	0,96
30. dk	373,18 $\pm$ 47,90	- 40,39	0,99
60. dk	354,16 $\pm$ 76,12	- 59,41	0,70
120. dk	459,98 $\pm$ 129,20	+ 46,40	0,93
<i>GLP-1 (pg/mL)</i>			
0. dk	690,63 $\pm$ 70,25		
15. dk	382,87 $\pm$ 85,98	- 307,75	<b>0,001</b>
30. dk	339,15 $\pm$ 122,90	- 351,47	<b>0,001</b>
60. dk	510,57 $\pm$ 194,31	- 180,05	0,39
120. dk	558,71 $\pm$ 126,57	- 131,91	0,12



Tablo 10.3. ALA grubunun plazma glukoz ve hormon yanıtları

Zaman	Ortalama $\pm$ SS	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	P değeri
<i>Açlık kan glukozu (mg/dL)</i>			
0. dk	105,60 $\pm$ 8,04		
60. dk	109,10 $\pm$ 16,84	+ 3,50	1,00
120. dk	124,50 $\pm$ 27,12	+ 18,90	0,34
<i>İnsülin (pg/mL)</i>			
0. dk	0,49 $\pm$ 0,12		
15. dk	0,57 $\pm$ 0,21	+ 0,08	0,93
30. dk	0,53 $\pm$ 0,28	+ 0,04	1,00
60. dk	0,99 $\pm$ 0,19	+ 0,50	<b>0,001</b>
120. dk	0,48 $\pm$ 0,11	- 0,01	1,00
<i>Leptin (ng/mL)</i>			
0. dk	1,67 $\pm$ 0,24		
15. dk	1,62 $\pm$ 0,21	- 0,05	0,99
30. dk	1,61 $\pm$ 0,20	- 0,06	1,00
60. dk	1,47 $\pm$ 0,13	- 0,20	0,50
120. dk	1,57 $\pm$ 0,12	- 0,10	1,00
<i>Ghrelin (ng/mL)</i>			
0. dk	0,51 $\pm$ 0,05		
15. dk	0,40 $\pm$ 0,10	- 0,11	0,16
30. dk	0,48 $\pm$ 0,06	- 0,03	0,98
60. dk	0,32 $\pm$ 0,07	- 0,18	<b>0,001</b>
120. dk	0,37 $\pm$ 0,05	- 0,14	<b>0,001</b>
<i>Kolesistokinin (ng/mL)</i>			
0. dk	0,66 $\pm$ 0,09		
15. dk	0,49 $\pm$ 0,09	- 0,17	0,09
30. dk	0,52 $\pm$ 0,15	- 0,14	0,52
60. dk	1,34 $\pm$ 0,08	+ 0,67	<b>0,001</b>
120. dk	0,77 $\pm$ 0,14	+ 0,10	1,00
<i>Peptid YY (pg/mL)</i>			
0. dk	413,57 $\pm$ 108,07		
15. dk	473,73 $\pm$ 104,31	+ 60,16	0,84
30. dk	308,32 $\pm$ 38,05	- 105,25	0,26
60. dk	453,92 $\pm$ 100,98	+ 40,35	0,92
120. dk	457,82 $\pm$ 91,68	+ 44,25	0,94
<i>GLP-1 (pg/mL)</i>			
0. dk	690,63 $\pm$ 70,25		
15. dk	688,61 $\pm$ 91,10	- 2,01	1,00
30. dk	262,06 $\pm$ 156,03	- 372,93	<b>0,001</b>
60. dk	704,37 $\pm$ 48,26	+ 13,74	1,00
120. dk	707,58 $\pm$ 116,71	+ 16,95	1,00

Tablo 10.4. EPA grubunun plazma glukoz ve hormon yanıtları

Zaman	Ortalama $\pm$ SS	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	P değeri
<i>Açlık kan glukozu (mg/dL)</i>			
0. dk	105,60 $\pm$ 8,04		
60. dk	99,60 $\pm$ 14,63	- 6,0	0,99
120. dk	105,70 $\pm$ 19,98	+ 0,10	1,00
<i>İnsülin (pg/mL)</i>			
0. dk	0,49 $\pm$ 0,12		
15. dk	0,62 $\pm$ 0,07	+ 0,13	0,16
30. dk	0,57 $\pm$ 0,17	+ 0,08	0,99
60. dk	0,47 $\pm$ 0,11	- 0,02	1,00
120. dk	0,62 $\pm$ 0,09	+ 0,13	0,32
<i>Leptin (ng/mL)</i>			
0. dk	1,67 $\pm$ 0,24		
15. dk	1,68 $\pm$ 0,19	+ 0,01	1,00
30. dk	2,09 $\pm$ 0,43	+ 0,41	0,34
60. dk	1,55 $\pm$ 0,22	- 0,12	1,00
120. dk	1,78 $\pm$ 0,93	+ 0,11	1,00
<i>Ghrelin (ng/mL)</i>			
0. dk	0,51 $\pm$ 0,05		
15. dk	0,41 $\pm$ 0,08	- 0,10	0,08
30. dk	0,39 $\pm$ 0,11	- 0,12	0,22
60. dk	0,26 $\pm$ 0,07	- 0,24	<b>0,001</b>
120. dk	0,33 $\pm$ 0,08	- 0,17	<b>0,001</b>
<i>Kolesistokinin (ng/mL)</i>			
0. dk	0,66 $\pm$ 0,09		
15. dk	0,65 $\pm$ 0,12	- 0,01	1,00
30. dk	0,70 $\pm$ 0,14	+ 0,04	1,00
60. dk	0,97 $\pm$ 0,13	+ 0,30	<b>0,001</b>
120. dk	0,51 $\pm$ 0,11	- 0,15	0,09
<i>Peptid YY (pg/mL)</i>			
0. dk	413,57 $\pm$ 108,07		
15. dk	422,84 $\pm$ 148,35	+ 9,27	1,00
30. dk	371,15 $\pm$ 55,53	- 42,42	1,00
60. dk	395,30 $\pm$ 102,66	- 18,27	1,00
120. dk	512,23 $\pm$ 64,58	+ 98,65	0,35
<i>GLP-1 (pg/mL)</i>			
0. dk	690,63 $\pm$ 70,25		
15. dk	457,08 $\pm$ 225,03	- 233,54	0,08
30. dk	368,66 $\pm$ 144,24	- 321,97	<b>0,001</b>
60. dk	584,10 $\pm$ 109,15	- 106,52	0,39
120. dk	595,19 $\pm$ 120,05	- 95,43	1,00

Tablo 10.5. DHA grubunun plazma glukoz ve hormon yanıtları

Zaman	Ortalama $\pm$ SS	Başlangıca göre değişim ( $\Delta$ )	P değeri
<i>Açlık kan glukozu (mg/dL)</i>			
0. dk	105,60 $\pm$ 8,04		
60. dk	109,10 $\pm$ 14,44	+ 3,50	1,00
120. dk	128,10 $\pm$ 13,22	+ 22,50	<b>0,001</b>
<i>İnsülin (pg/mL)</i>			
0. dk	0,49 $\pm$ 0,12		
15. dk	0,60 $\pm$ 0,28	+ 0,11	0,89
30. dk	0,54 $\pm$ 0,12	+ 0,04	1,00
60. dk	0,55 $\pm$ 0,09	+ 0,06	1,00
120. dk	0,40 $\pm$ 0,09	- 0,09	0,85
<i>Leptin (ng/mL)</i>			
0. dk	1,67 $\pm$ 0,24		
15. dk	1,68 $\pm$ 0,19	+ 0,01	1,00
30. dk	2,39 $\pm$ 0,91	+ 0,71	0,53
60. dk	1,82 $\pm$ 0,23	+ 0,14	0,97
120. dk	1,93 $\pm$ 0,64	+ 0,25	0,98
<i>Ghrelin (ng/mL)</i>			
0. dk	0,51 $\pm$ 0,05		
15. dk	0,43 $\pm$ 0,15	- 0,08	0,74
30. dk	0,40 $\pm$ 0,14	- 0,10	0,39
60. dk	0,26 $\pm$ 0,06	- 0,25	<b>0,001</b>
120. dk	0,37 $\pm$ 0,06	- 0,14	<b>0,001</b>
<i>Kolesistokinin (ng/mL)</i>			
0. dk	0,66 $\pm$ 0,09		
15. dk	0,51 $\pm$ 0,11	- 0,15	0,26
30. dk	0,60 $\pm$ 0,18	- 0,06	1,00
60. dk	1,03 $\pm$ 0,20	+ 0,37	<b>0,001</b>
120. dk	0,65 $\pm$ 0,13	- 0,01	1,00
<i>Peptid YY (pg/mL)</i>			
0. dk	413,57 $\pm$ 108,07		
15. dk	351,56 $\pm$ 112,18	- 62,01	1,00
30. dk	332,46 $\pm$ 60,65	- 81,11	0,59
60. dk	605,42 $\pm$ 71,02	+ 191,84	<b>0,001</b>
120. dk	610,29 $\pm$ 76,16	+ 196,71	<b>0,001</b>
<i>GLP-1 (pg/mL)</i>			
0. dk	690,63 $\pm$ 70,25		
15. dk	620,16 $\pm$ 232,40	- 70,46	1,00
30. dk	349,00 $\pm$ 249,81	- 277,27	<b>0,05</b>
60. dk	673,10 $\pm$ 66,33	- 17,52	1,00
120. dk	670,05 $\pm$ 111,04	- 20,57	1,00

## 11. ETİK KURUL KARARI



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 38828770-604.01.01-E.9718  
Konu : Etik Kurulu Kararı

17/04/2017

Sayın Öğr. Gör. Hilal HIZLI

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Omega Yağ Asitlerinin Sıçanlarda Açlık Ve Tokluk Metabolizması Üzerine Etkilerinin Araştırılması” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu  
(İMÜ-HADYEK) Başkanı

EK:  
-Karar Formu (1 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 17.04.2017 tarihinde e-İmzalanmıştır. Evrağınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 63B48A0DXD kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi  
Kavacak Mah. Ekinçiler Cad.No:19 Kavacak Kavşağı 34810  
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İmü-Hadyek) Kararı

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
12/04/2017	13		Öğr. Gör. Hilal HIZLI

“Omega Yağ Asitlerinin Sıçanlarda Açlık Ve Tokluk Metabolizması Üzerine Etkilerinin Araştırılması” başlıklı bilimsel araştırma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna “Oybirliği” ile karar verilmiştir.

**Etik Onay Geçerlilik Süresi:** 12 ay

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	
Üye	Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Turan DEMİRCAN	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Sultan Sibel ERDEM	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Mehmet OZANSOY	
Üye	Öğr. Gör. Taha KELEŞTEMUR	
Üye	Vet. Hek. Ekrem Musa ÖZDEMİR	
Üye	Özge Şeyda DURGUT	
Üye	Fahriye ŞENBAHÇE	



**T.C.**  
**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı**

**E-İmzalıdır**

Sayı : 38828770-604.01.01-E.3287  
Konu : Etik Kurulu Hk.

31/01/2018

**Sayın Öğr. Gör. Hilal HIZLI**

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 12/04/2017 tarihli 13 karar no ile onay verilen “Omega Yağ Asitlerinin Sıçanlarda Açlık Ve Tokluk Metabolizması Üzerine Etkilerinin Araştırılması” isimli çalışmada belirtilen hayvan cinsiyetinin “erkek” yerine “dişi” ve linoleik asit (LA) grubu için bildirilen dozun “1.6 g/kg” yerine “400 mg/kg” olarak değiştirilmesi isteğiniz uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu  
(İMÜ-HADYЕК) Başkanı

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 31.01.2018 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 47C0D544X0 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

**İstanbul Medipol Üniversitesi**

Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810  
Beykoz/İSTANBUL

**Tel:** 444 85 44

**İnternet:** [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
**Ayrıntılı Bilgi İçin :** [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)

## 12. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Hilal	<b>Soyadı</b>	HIZLI GÜLDEMİR
<b>Doğum Yeri</b>	Keşan/Edirne	<b>Doğum Tarihi</b>	11.11.1990
<b>Uyruğu</b>	Türkiye Cumhuriyeti	<b>TC Kimlik No.</b>	60733246472
<b>E-mail</b>	hilal_h_90@hotmail.com	<b>Telefon</b>	05052643270

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Doktora</b>	İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı	2015-Devam
<b>Yüksek Lisans</b>	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	2014
<b>Lisans</b>	Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2012
<b>Lise</b>	Samsun Tülay Başaran Anadolu Lisesi	2008

### İş Deneyimi

	<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Yıl</b>
<b>1.</b>	Araştırma Görevlisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	2012-2015
<b>2.</b>	Öğretim Görevlisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	2015 - ...

### Yabancı Dilleri

	<b>Okuduğunu Anlama*</b>	<b>Konuşma*</b>	<b>Yazma*</b>
<b>İngilizce</b>	Çok İyi	İyi	İyi
-			

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.

### Yabancı Dil Sınav Notu

<b>KPDS</b>	<b>YDS</b>	<b>YÖKDİL</b>	<b>IELTS</b>
-	İngilizce, 2014 Sonbahar	İngilizce, 2017 İlkbahar	-
-	71,25	82,00	-

### ALES Puanı

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
2017 ALES Sonbahar	76,4	77,5	77,4
(Diğer)	-	-	-

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office 2010	İyi
SPSS 18.0	İyi
BEBİS 7.2	İyi

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri:

#### A. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings)basılan bildiriler

- Hizli H, Altınbas Z, Garipagaoglu M : Factors Affecting Body Mass Index in 6-12 Months Old Infants. Seventh International Conference on Food Studies, sf84, Roma, İtalya, 2017. (Sözlü Sunum)
- Altınbas Z, Yoldas H, Hizli H, Garipagaoglu M : Evaluation of nutrition status of 6-12 months old infants. 17th International Nutrition and Diagnostics Conference, P39, Prag, Çekya, 2017.
- Velioglu Y, Yoldas H, Hizli H, Garipagaoglu M : Examination of the effects of omega-3 fatty acid supplementation on gestational age and neonatal development in the last trimester. 17th International Nutrition and Diagnostics Conference , P40, Prag, Çekya, 2017.
- Sensöz G, Yoldas H, Hizli H, Buyukuslu N, Garipagaoglu M : The impact of omega-3 support during pregnancy and lactation on breastmilk content. 17th International Nutrition and Diagnostics Conference , P41, Prag, Çekya, 2017.
- Buyukuslu N, Hizli H, Yoldas H: Dietary Polyamines and Obesity: Polyamine Metabolic Enzymes Involve in Obesity. 15. International Nutrition and Diagnostic Conference, P61/sf.106, Prag, Çek Cumhuriyeti, 2015.
- Yoldas H, Hizli H, Togay S: Relationships Between Nutrition, Inflammatory Bowel Disease and Anemia. 15. International Nutrition and Diagnostic Conference, P108/sf.153, Prag, Çek Cumhuriyeti, 2015.
- Hizli H, Azezli A: Investigation of Prediabetes and Dyslipidemia Risk Indicators in Overweight and Obesity. 15. International Nutrition and Diagnostic Conference, P19/sf.64, Prag, Çek Cumhuriyeti, 2015.
- Hilal Hızlı, Nihal Büyüksu, Havvanur Yoldaş : Polyamine Content of Traditional Dishes Consumed by Turkish Population. The 3rd International Symposium on Traditional Foods from Adriatic to Caucasus, 231, Sarajevo/ Bosnia and Herzegovina, 2015.
- Kübracan Bekiroğlu, Hilal Hızlı, Havvanur Yoldaş, Kübra Esin, Muazzez Garipağaoğlu: Determination of chocolate consumption by adults. 7th



International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods, 270, İstanbul, 2014.

- Hilal Hızlı, Sueda Yılmaz, Sine Özmen Toğay : The evaluation of knowledge level about probiotics and consumption frequency of probiotic products in adults. 7th International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods, 166, İstanbul, 2014.
- Hilal Hızlı, Duygu Adıyeke, Sine Özmen Toğay: Investigation of slimming herbal tea consumption and reasons in overweight and obese women. 7th International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods, 302, İstanbul, 2014.
- Kübra Esin, Hilal Hızlı, Eda Köksal, Muazzez Garipağaoğlu : Menstrual Döngünün Vücut Bileşimine Etkisi. 9. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi, P094, Ankara, 2014.
- Kübra Esin, Hilal Hızlı, Merve Kayalı, Dolunay Çoşkun, Nihal Büyükuslu : İstanbul'daki Bir Grup Belediye Otobüs Şoförünün Antropometrik Ölçümleri İle Kalp Damar Sağlığı Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. 9. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi, P091, Ankara, 2014.
- Kübra Esin, Hilal Hızlı, Muazzez Garipağaoğlu: Üniversite Öğrencilerinde Beden Algısının Değerlendirilmesi. 9. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi, P107, Ankara, 2014.
- Merve Kayalı, Hilal Hızlı, Dolunay Çoşkun, Nurcan Yabancı, Muazzez Garipağaoğlu: Bir Grup Üst Düzey Yöneticinin Bazı Antropometrik Ölçümleri Ve Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi. 9. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi, P101, Ankara, 2014.
- Hilal Hızlı, Kübra Esin, Merve Kayalı, Dolunay Çoşkun, Nihal Büyükuslu: İstanbul'daki Bir Grup Belediye Otobüs Şoförünün Sıvı Tüketimleri İle İdrar Yapma Sıklıklarının Değerlendirilmesi. 9. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi, P093, Ankara, 2014
- Hilal Hızlı, Kübra Esin, Merve Kayalı, Dolunay Çoşkun, Nihal Büyükuslu: İstanbul'daki Bir Grup Belediye Otobüs Şoförünün Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi. 9. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi, P106, Ankara, 2014.

#### **B. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI & SSCI & Arts and Humanities)**

- Nihal Büyükuslu, Kübra Esin, Hilal Hızlı, Muazzez Garipağaoğlu, Nihal Sunal et al.: Clothing preference affects vitamin D status of young women. *Nutr Res.* 34 (8) : 683-693, 2014. (SCI & SSCI kapsamında yayın)
- Nihal Büyükuslu, Hilal Hızlı, Kübra Esin, Muazzez Garipağaoğlu: A Cross-Sectional Study: Nutritional Polyamines in Frequently Consumed Foods of the Turkish Population. *Foods.* 3 (4): 541-557, 2014. (SCI & SSCI kapsamında yayın)
- Büyükuslu N, Velioglu Y, Hizli H : Nutrition and Health Status of Health Care Professionals. *J Nutr Health Food Eng.* 1 (6) : 37-42, 2014.

- Büyüksulu N, Hızlı H, Kayalı M, Esin K, Yoldaş H et al.: A Comparison of Nutritional Status and Lipid Profiles Between Revision Workers and Professional Metrobus Drivers Working In a Mega City, Istanbul. *Uluslararası Hakemli Beslenme Araştırmaları Dergisi*. (6) : 41-55, 2016.

### C. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1. Hilal Hızlı, Alpay Alibeyoğlu, Adil Azezli: Hafif Şişman ve Obez Kadınlarda Prediyabet ve Dislipidemi Risk Göstergelerinin Araştırılması. *İç Hastalıkları Dergisi* 2016; 23: 87- 93.
2. Kübra Esin, Eda Köksal, Hilal Hızlı, Muazzez Garipağaoğlu. Menstrual Döngünün Vücut Bileşimine Etkisi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2016; 7 (2): 23-27.
3. Hilal Hızlı, Muazzez Garipağaoğlu: Nörolojik Bozukluğu Olan Çocuklarda Beslenme. *Klinik Tıp Pediatri*. 6 (4) : 7-13, 2014.

### D. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler

1. Hızlı H. Yetişkin bireylerin toplu beslenme alanlarındaki yemek israfı ile Diyet Kalite İndeksi arasındaki ilişkinin incelenmesi. 2. İstanbul Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi, SS19, İstanbul, Türkiye, 2017. (Sözlü Sunum)
2. Altınbaş Z, Hızlı H, Yoldaş H, Garipağaoğlu M : 6-12 aylık bebeklerin enerji ve besin ögesi alımlarının değerlendirilmesi. 2. İstanbul Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi, PP16, İstanbul, Türkiye, 2017. (Poster Sunum Birincilik Ödülü)
3. Hızlı H, Kantarcı Ç, Balsak E, Bayraktaroğlu E, Akgül M et al. : Adolesan futbolcuların beslenme durumlarının ve bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. 2. İstanbul Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi, PP28, İstanbul, Türkiye, 2017.
4. Hızlı H, İduğ T, Koç F, Zerek E : Kuru ve taze üzüksü meyvelerde antioksidan ve antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi. 2. İstanbul Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi, PP22, İstanbul, Türkiye, 2017.
5. Barcın HK, Hızlı H, Ede E, Erözgür E : Premenapoz ve postmenapoz dönemindeki kadınların sıvı tüketim durumunun saptanması. 2. İstanbul Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi, PP08, İstanbul, Türkiye, 2017.
6. Hizli H, Sezer FE : Üniversite öğrencilerinin Ortoreksiya Nervoza eğiliminin araştırılması. 2. İstanbul Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi, PP06, İstanbul, Türkiye, 2017.
7. İduğ T, Hızlı H, Özdatlı Ş, Koç F. Bazı bitki çayı karışımlarının antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi. 22. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, PA7, Trabzon 2016.
8. Baygut, H , Esin, K , Yoldaş, H , Hızlı, H , Şenöz, M , Garipağaoğlu Denizhan, M . İstanbul'da Yaşayan Bir Grup Yetişkinde Tüketilen Ekmeğin Çeşidi ile BKİ Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 3(1);2016: 72-72. Retrieved from <http://dergipark.gov.tr/hsbfd/issue/28056/298804>.
9. Kübra Esin, Hatice İkişik, Özlem Çiçek, Hilal Hızlı, Havvanur Yoldaş et al. : İstanbul'da Yaşayan Bir Grup Morbid Obez Bireyin Obezite Risk

- Faktörlerinin Belirlenmesi. 4. Ulusal ve 1. Akdeniz Metabolik Hastalıklar ve Morbid Obezite Cerrahisi Kongresi, 154, Antalya, 2015.
10. Hilal Hızlı, Hatice İkişik, Özlem Çiçek, Kübra Esin, Havvanur Yoldaş et al. : İstanbul'da Yaşayan Bir Grup Morbid Obez Bireyin Antropometrik Ölçümleri ve Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirilmesi. 4. Ulusal ve 1. Akdeniz Metabolik Hastalıklar ve Morbid Obezite Cerrahisi Kongresi, 153, Antalya, 2015.
  11. Hilal Hızlı, Merve Kayalı, Sümeyye Şanda, Betül Kocaman, Muazzez Garipağaoğlu: Üniversite Öğrencilerinin Beslenme Bilgisi Edinmesinde Medyanın Yeri. I. Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi, 130, İstanbul, 2015.

### **E. Projeler**

1. Yetişkinlerde sebze-meyve tüketimi ve hidrasyon durumunun belirlenmesi, İMÜ Beslenme ve Diyetetik Bölümü Projesi, 2017, Türkiye geneli.
2. Beykoz İlçesi 0-2 yaş bebeği olan annelerin anne sütü ve tamamlayıcı beslenme hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarının araştırılması. İMÜ-İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğü ortak projesi, 2016, İstanbul.
3. Beykoz ilçesindeki yetişkin bireylerin ekmek tüketim durumlarının değerlendirilmesi, İMÜ Beslenme ve Diyetetik Bölümü Projesi, 2015, İstanbul.
4. Morbid obez bireylerin beslenme durumu ve antropometrik ölçümlerinin saptanması. İMÜ- İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğü ortak projesi, 2014, İstanbul.
5. İETT çalışanlarının beslenme ve sağlık durumlarının değerlendirilmesi. İMÜ - İETT ortak projesi, 2013-2014, İstanbul.
6. Gebe ve emziren kadınlara yapılan omega-3 yağ asitleri desteğinin bebeklik ve erken çocukluk dönemi gelişim sürecine etkisi, 2012-2015, İstanbul.

### **F. İdari Görevler**

1. Uygulamalar Bölüm Koordinatörü (2013-...)
2. Bologna Süreci ve AKTS Bölüm Sorumlusu
3. Stratejik Plan Revizyon Komisyonu (2012-2016)
4. Kâğıt Helva Dergisi Bölüm Editörü (2013-...)

### **G. Bilimsel Kuruluşlara Üyelikleri**

Türkiye Diyetisyenler Derneği

### **H. Ödüller**

1. Poster Sunum Birincilik Ödülü: Altınbaş Z, Hızlı H, Yoldaş H, Garipağaoğlu M : 6-12 aylık bebeklerin enerji ve besin ögesi alımlarının değerlendirilmesi.
2. İstanbul Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi, PP16, İstanbul, Türkiye, 2017.