



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME ve DİYETETİK BÖLÜMÜ

SIÇANLARDA FARKLI KARBONHİDRAT
ÖRÜNTÜSÜNE SAHİP DİYETLERİN DAVRANIŞ
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Uzm. Dyt. Zeynep PARLAK ÖZER

DOKTORA TEZİ

ANKARA, 2018

Dyt. Zeynep PARLAK ÖZER

BESLENME ve DİYETETİK

DOKTORA TEZİ

2018



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA FARKLI KARBONHİDRAT
ÖRÜNTÜSÜNE SAHİP DİYETLERİN DAVRANIŞ
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Uzm. Dyt. Zeynep PARLAK ÖZER

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mendane SAKA
Ankara, 2018

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı çerçevesinde Zeynep Parlak Özer tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21/05/2018

Tez Konusu: "Sıçanlarda Farklı Karbonhidrat Örüntüsüne Sahip Diyetlerin Davranış Üzerine Etkisinin İncelenmesi"

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Mendane SAKA

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Doç. Dr. Mendane Saka

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Emine Aksoydan

Başkent Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Esra Köşeler

Başkent Üniversitesi

Doç. Dr. Aslı Akyol

Hacettepe Üniversitesi

Doç. Dr. Gamze Akbulut

Gazi Üniversitesi

ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun 2.4. / 0.5. / 2018 tarih ve ...2..... Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Rengin ERDAL
Enstitü Müdürü



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih:21/05/2018

Öğrencinin Adı, Soyadı : Zeynep Parlak Özer

Öğrencinin Numarası : 21310037

Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik

Programı : Doktora

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı : Doç. Dr. Mendane Saka

Tez Başlığı: Sıçanlarda Farklı Karbonhidrat Örüntüsüne Sahip Diyetlerin Davranış Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Yukarıda başlığı belirtilen Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 75 sayfalık kısmına ilişkin, 04 /05 /2018 tarihinde tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 6'dır.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

"Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını" inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası: Zeynep PARLAK ÖZER

Onay

21 / 05 / 2018

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad,
Doç.Dr.Mendane SAKA

İTHAF

Bu tezi annem Niyet Parlak'a ve kızım Pelin'e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu güne kadar eğitimime katkısı olan bütün hocalarıma,
Tezimin planlanması ve yürütülmesindeki katkılarının yanında ihtiyaç duyduğum her anda desteğini ve zamanını esirgemeyen akademik bilgilerini paylaşan sayın hocam Doç.Dr. Mendane SAKA'ya
Planlama, deneyin yapım aşaması ve verilerin analizinde her türlü teknik ve manevi desteğiyle yanımda olan akademik bilgilerini ve deneyimlerini paylaşan en yoğun dönemlerinde bile çalışmama destek veren Dr.Öğr.Üyesi Davut Sinan KAPLAN'a,
Verilerin analizinde yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.Seval KUL'a,
Deneyin hazırlık ve yapım aşamasındaki teknik desteği, problemlerin çözümündeki yaratıcılığı ve koşulsuz arkadaşlığı için Betül ÖZTÜRK'e,
Yemlerin hazırlanması sırasında danışmanlığı ve yem katkı maddelerinin sağlanması için yardımlarından dolayı Vet. Hekim Necip Fazıl NAMLI'ya ve Gözeli Yem Gıda Hayvancılık Ürünleri Nakliye Sanayi ve Ticaret limited şirketine,
Çalışmaların sırasında iş yükümü üstlenen mesai arkadaşlarım Uzman Diyetisyen Tuba USTAOĞLU ve Diyetisyen Bahar IŞIK'a
Ders ve tez dönemimde yaşadığım ruh hali değişimlerimi anlayışla karşılayan sevgili eşim Mehmet ÖZER'e.
Doktora eğitimim süresince çalışma ortamımı, moral ve motivasyonumu sağlayan kardeşim Elif ve değerli eşi Ufuk BALAMAN'a,
Eğitim hayatıma maddi, manevi destek veren babama,
Her zaman olduğu gibi çalışmam sırasında da desteğini hiç esirgemeyen, eksiklerimi tamamlayan, benim yanı sıra kızıma da annelik yapan sevgili anneme,
Sabrı ve neşesi ile yüzümü güldüren kızım Pelin'e
Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Parlak Özer Z. Sıçanlarda Farklı Karbonhidrat Örüntüsüne Sahip Diyetlerin Davranış Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı, Doktora Tezi, 2018

Düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyet tüketimi obezitenin yanı sıra anksiyete ve depresyon gibi duygusal bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışma, farklı karbonhidrat ve yağ örüntüsüne sahip diyetlerin sıçanların vücut ağırlığı, perirenal yağ miktarı, besin alımı, kan keton düzeyi ve davranış parametreleri üzerindeki etkisini belirlemek amacı ile planlanmıştır. Çalışmada 40 adet Wistar albino erkek sıçan kontrol (K), ılımlı karbonhidrat (IK), ılımlı düşük karbonhidrat (IDK) ve çok düşük karbonhidrat (ÇDK) içeren diyetlerle beslenmek üzere 4 gruba ayrılmıştır. Deney süresince günlük yem tüketim kaydı alınmış, haftalık ağırlık takibi yapılmış ve davranış analizleri yapılmış ve iki haftada bir kere kuyruk veninden kan keton düzeyi ölçülmüştür. Kontrol, ılımlı karbonhidrat, ılımlı düşük karbonhidrat ve çok düşük karbonhidrat içeren diyetlerle hafta süresince beslenen sıçanlarda başlangıca göre ağırlık artışı anlamlıdır (K grubu $p<0.05$, IK $p<0.05$, IDK $p<0.05$, ÇDK $p<0.05$). Sadece çok düşük karbonhidrat içeren diyetle beslenen sıçanların 21. ve 28. günde ağırlıkları kontrolden yüksektir ($p<0.05$, $p<0.05$). Çok düşük karbonhidrat grubunun β -hidroksibütirat düzeyi (BHB) 14. günde yükselmiş bu yükseklik 28.günde de devam etmiştir. İlimli düşük karbonhidrat grubunun BHB düzeyi ise 28. günde yükselmiştir. Kontrol ve ılımlı karbonhidrat gruplarının BHB düzeylerinde artış belirlenmemiştir. Çalışmanın başından 28. güne BHB düzeylerinin artışı ve artış oranının gruplar arası farkına bakıldığında IDK ve ÇDK grupları K ve IK grubundan anlam düzeyinde yüksek bulunmuştur. Hareketsizlik süreleri (oturma ya da uzanma sırasında hareketin olmaması) 28. günde başlangıca göre K ($p<0.05$), IK ($p<0.05$), IDK grubunda ($p<0.05$) artış gösterirken; ÇDK grubunda ($p>0.05$) farklılık bulunmamıştır. Davranış parametreleri ile kan keton düzeyi arasında korelasyon bulunmamıştır ($p<0.05$). Bu çalışma davranış ve keton düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Wistar albino erkek sıçanlarda yağ:karbonhidrat+protein 1.01 ve 0.4 olan diyetlerle BHB'in

kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Yükselmiş kan keton düzeyine maruziyet süresinin davranış üzerine farklı etkileri olabileceği düşünölmektedir.

Anahtar Kelimeler: yüksek yağlı diyet, obezite, keton cisimcikleri, depresyon, karbonhidrat

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından 29.07.2016 tarihli, 85878037-604.01.02/25010 sayılı karar ile onaylanmıştır.

ABSTRACT

Parlak Özer Z. An Investigation into the behavioral effect of the diets with different carbohydrate patterns on rats. Başkent University, Institute of Health Science, Nutrition and Dietetics Program. PhD Thesis, 2018

Low-carbohydrate, high-fat dietary intake is known to cause obesity, as well as emotional disturbances such as anxiety and depression. This study was designed to investigate the impact of diets with different carbohydrate and fat patterns on parameters such as body weight, perirenal fat amount, food consumption, blood ketone level and behavior in rats. In the study, 40 Wistar albino male rats were divided into four groups to be fed with different diets including control (C), moderate carbohydrate MC, moderately low carbohydrate (MLC), and very low carbohydrate (VLC). During the experiment, daily food consumption rates were recorded; weekly weight changes were tracked; behavioral analyses were performed; and blood ketone level was measured every two weeks with blood drawn from tail vein. There was a significant increase in body weight of rats fed with control, moderate carbohydrate, moderately low carbohydrate and very low carbohydrate diets compared to the initial weights (C group $p < 0.05$, MC $p < 0.05$, MLC $p < 0.05$, VLC $p < 0.05$). The weight of rats fed only with low carbohydrate diets was heavier than control on the 21st and 28th days ($p < 0.05$, $p < 0.05$). The β -hydroxybutyrate (BHB) level of VLC group was higher on the 14th day and this increase was also observed on the 28th day. The BHB level of VLC group, on the other hand, got higher on the 28th day. When the increase in BHB levels and the difference in the increase rate between the groups were examined from the beginning to the 28th day of the study, the MLC and the VLC groups were found meaningfully higher in the C and MC groups. There was not any increase in the BHB levels of C and MC groups. While the immobility duration (no movement during sitting or lying down) increased in C ($p < 0.05$), MC ($p < 0.05$), and VLC groups on the 28th day compared to the beginning, there was not any significant difference in VLC group ($p > 0.05$). There was no correlation between ketone level and behavior parameters. As being the first study to examine the relationship between behavior and ketone level, this study

demonstrated that BHB and diets with fat:carbohydrate+protein at 1:01 and 0:4 for male rats was significantly higher than the control in male Wistar rats. It is thought that the duration of exposure to elevated blood ketone levels may have different effects on behavior.

Keywords: high fat diet, obesity, ketone body, depression, carbohydrate

This dissertation was approved by Başkent University Medicine and Health Sciences Research Board with the decision of 85.078037-604.01.02 / 25010 dated 29.07.2016.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
ORJİNALLİK RAPORU.....	iv
İTHAF	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR	xiv
TABLolar	xvi
ŞEKİLLER	iv
RESİMLER.....	v
GRAFİKLER.....	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karbonhidrat.....	2
2.1.1. Karbonhidrat miktarlarına göre diyetlerin sınıflandırılması.....	2
2.1.2. Ketosiz.....	3
2.1.3. Keton cisimciklerinin merkezi sinir sistemindeki etki mekanizmaları.....	5
2.1.4. Karbonhidrat miktarının obezite ve besin alımına etkisi.....	9
2.2. Yağ	11
2.2.1. Yağ miktarının obezite ve besin alımına etkisi.....	12
2.3. Makrobesin öğelerinin davranışa etki.....	15
2.3.1. Protein-eksikliğinin davranışa etkisi.....	15
2.3.2. Düşük karbonhidrat yüksek yağlı diyet tüketiminin in davranışa etkisi.....	15
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....	19

3.2. Hayvanların Temini ve Bakımı.....	19
3.3 Uygulanan Diyet Müdahalesi.....	21
3.4. Yemlerin Hazırlanması.....	21
3.5. Günlük Yem Tüketim Kaydının Alınması, Alınan Enerji Miktarının Hesaplanması.....	26
3.6. Ağırlık Takibi.....	26
3.7. Kan Keton Düzeyinin Ölçülmesi.....	26
3.8. Davranış Analizi.....	27
3.9. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi.....	28
3.10. Perirenal Yağ Kütlesinin Alınması ve Deneyin Sonlandırılması.....	29
3.11. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR	31
4.1. Yem Tüketim Miktarı.....	31
4.2. Diyetle Enerji Alımı.....	33
4.3. Ağırlık	35
4.4. Perirenal Yağ.....	38
4.5. β -hidroksibütirat	40
4.6. Davranış Analizi	43
4.6.1. Lokomotor Aktivite Süresi	43
4.6.2. Hareketsizlik Süresi	46
4.6.3. Mesafe	49
4.7. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	51
4.8. Ağırlık ile Bazı Parametreler Arasındaki İlişki	55
4.9. Kan Keton Düzeyi ile Davranış Parametreleri Arasındaki İlişki	55
4.10. Alınan Yağ Miktarı ile Davranış Parametreleri Arasındaki İlişki	55
5. TARTIŞMA	58
5.1. Farklı Karbonhidrat Örüntüsüne Sahip Diyetlerin Vücut Ağırlıkları, Perirenal Yağ Miktarları ve Enerji Alımına Etkisi	58
5.2. Farklı Karbonhidrat Örüntüsüne Sahip Diyetlerin Kan Keton Düzeyi Üzerine Etkisi	63

5.3. Farklı Karbonhidrat Örüntüsüne Sahip Diyetlerin Davranış Parametrelerine Etkisi	65
5.4. Kan Keton Düzeyi ve Davranış Parametreleri ile İlişkisi	69
5.5. Çalışmanın Sınırlılıkları	70
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	71
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER	87
EK 1: Araştırma Kurulu Onay Formu	
EK 2: Etik Kurul Onay Formu	



SİMGELER ve KISALTMALAR

AcAc	Asetoasetat
AEA	Anandamide
AgRP	Aguti related peptide
AMP	Adenozin mono fosfat
ATP	Adenintrifosfat
g	Gram
GABA	Gamma Amino Bütirik Asit
BDNF	Beyin türevli nörotrofik faktör
BHB	Beta-hidroksibütirat
ÇDK	Çok düşük karbonhidrat
DHA	Dokosaheksaenoik asit
EPA	Eikosapentaenoik asit
HCA2	Hidroksikarboksilik asit 2
HMG KoA	3-Hidroksi-3-metilglutaril KoEnzim A
HPA	Hipotalamus-Hipofiz Adrenal
IDK	İlımlı düşük karbonhidrat
İK	İlımlı karbonhidrat
K _{ATP}	ATP duyarlı potasyum
K	Kontrol
KD	Ketojenik diyet
kkal	Kilokalori
m	metre
MCT	monokarboksilat
mmol/L	milimol/litre
Na	Sodyum
NPY	Nöropeptit Y
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
s	Saniye

Ss	Standart sapma
Sx	Standart hata
TLR	Toll-Benzeri Reseptör
TNF- α	Tümör nekrozis faktör α
UCP	Uncoupling Protein-Eşleşmemiş protein
UZYA	Uzun zincirli yağ asitlerin
VGLUT	Veziküler glutamat transporter
2-AG	2-Araşidonilongliserol



TABLolar

Tablo 2.1.1.1. Diyetin karbonhidrat miktarına göre sınıflandırılması	3
Tablo 2.2.1. Karbon zinciri ve çift bağ içeriğine göre sıklıkla rastlanılan yağ asitleri	12
Tablo 3.3.1. Uygulanan diyetlerin makro besin öğelerinin enerjiye katkısı	21
Tablo 3.4.1. Enerjiye katkı sağlayan hammaddelerin 100 gramındaki besin ögesi analizi	23
Tablo 3.4.2. Diyetlerin hammadde miktarları	24
Tablo 3.4.3. Diyetlerin enerji yoğunlukları ve makro besin öğelerinin enerjiye katkısı	25
Tablo 4.1.1. Grupların yem tüketim miktarı (g) ortalama ve median değerleri	32
Tablo 4.2.1. Grupların enerji alım ortalamaları ve standart sapma veya değerleri	34
Tablo 4.3.1. Grupların vücut ağırlık ortalamaları ve standart sapma değerleri	36
Tablo 4.3.2. Gruplara göre sıçanların vücut ağırlıklarına ilişkin veriler	37
Tablo 4.4.1. Grupların perirenal yağ miktarı ortalaması ve standart sapma değerleri	39
Tablo 4.4.2. Grupların perirenal yağ miktarlarının vücut ağırlığındaki yüzdesine ilişkin bulgular	39
Tablo 4.5.1. Grupların β -hidroksibütirat düzeyi ortalama ve median değerleri	41
Tablo 4.5.2. Grupların β -hidroksibütirat (mmol/L) düzeylerine ilişkin veriler	42
Tablo 4.6.1.1. Gruplara göre lokomotor aktivite süresi (sn) ortalama ve medyan değerleri	44
Tablo 4.6.1.2. Grupların lokomotor aktivitelerine ilişkin veriler	45
Tablo 4.6.2.1. Grupların hareketsizlik süresi (sn) ortalama ve median değerleri	47
Tablo 4.6.2.2. Grupların hareketsizlik sürelerine ilişkin veriler	48
Tablo 4.6.3.1. Grupların mesafe ortalama ve median değerleri	50

Tablo 4.7.1. Gruplara göre kapalı kolda geçirilen zaman yzdzelerinin median değerleri	52
Tablo 4.7.2. Gruplara göre açık kolda geçirilen zaman yzdzelerinin median değerleri	53
Tablo 4.7.3. Kapalı ve açık kolda geçirilen zaman yzdzelerine ilişkin veriler	54
Tablo 4.8.1. Ağırlık ile bazı parametreler arasındaki ilişki	56
Tablo 4.9.1. Kan ketonu düzeyi ile davranış parametrelerinin ilişkisi	57
Tablo 4.10.1. Yağ miktarı ile davranış parametreleri arasındaki ilişki	57



ŞEKİLLER

Şekil 2.1.3. Keton cisimlerinin beyin üzerine etkileri	8
Şekil 3.1.1. Deney şeması	20



RESİMLER

Resim 3.4.1. Hazırlanan yemler	22
Resim 3.8.1. LABORAS cihazı	27
Resim 3.9.1. Yükseltilmiş artı labirent	28



GRAFİKLER

Grafik 4.1.1. Yem tüketiminin günlere göre değişimi	31
Grafik 4.2.1. Enerji alımının günlere göre değişimi	33
Grafik 4.2.2. Günlük alınan enerji ortalaması	33
Grafik 4.3.1. Vücut ağırlığının günlere göre değişimi	35
Grafik 4.4.1. Grupların perirenal yağ miktarları	38
Grafik 4.5.1. β -hidroksibütiratın günlere göre değişimi	40



1.GİRİŞ

Kronik yağ tüketimi oksidatif stres, inflamasyon ve insülin direnci aracılığı ile beyin fonksiyonlarını bozmaktadır (1). Epidemiyolojik ve hayvan çalışmaları anksiyete ve/veya depresyon gibi duygusal bozuklukların yüksek yağlı besin tüketimi ve onun sonucu olan ağırlık artışı/obezite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (2, 3). Obezitenin metabolik etkilerinin yanı sıra davranış parametrelerine etkisi de araştırma konuları arasında yer almaktadır (4).

Obezite, sağlık için risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Kronik kalp hastalıkları, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve bazı kanser türleri için majör risk faktörüdür (5).

Obezite, sıçanlarda ad libitum beslenme ile ilk kez 1949 yılında yapılmıştır. Fenton & Dowling 1953'te memeden kesilen farelerde toplam enerjinin %50'si yağlardan vererek yüksek yağlı diyetle obezite oluşturmuş ve buna besinsel obezite demiştir. Sonrasında bu diyetssel obezite olarak tekrar adlandırılmıştır (6).

Diyetssel obezite total enerji alımının %30-78'i olan yüksek yağlı diyetler ya da şekerden zengin besinlerle (kafeterya diyeti) ile oluşturulmaktadır (7-9). İzokalorik beslenmeye rağmen yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanların yağ/kas oranı laboratuvar yemi ile beslenenlerden yüksek bulunmuştur (10). Bunun yanı sıra keton üretimine neden olan yüksek yağlı düşük karbonhidratlı ketojenik diyetler (KD) insanlarda ağırlık kaybı, antikoalvüsan terapi, beyin tümörü ve Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeratif hastalıklarda yarar sağlamaktadır (11, 12).

Diyet kompozisyonunun fizyolojik etkilerinin insan popülasyonunda değerlendirilmesi diyet raporlarının eksiksiz beyanı ve diyete uyumun başarılmasından dolayı oldukça zordur (13).

Bu çalışmada, Wistar albino erkek sıçanlarda karbonhidrat ve yağ örüntüsü farklı dört diyetin besin alımı, ağırlık, perirenal yağ miktarı, lokomotor davranış ve anksiyete üzerine etkisi ve ketonemi ile davranış değişimi arasındaki olası korelasyonunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Karbonhidrat

Karbonhidratlar karbon, oksijen ve hidrojenle oluşmuş organik bileşiklerdir (14). İçerdikleri şeker ünitesinin sayısına göre; tek şeker molekülü içeren monosakkaritler (glukoz, fruktoz); iki şeker ünitesi içeren disakkaritler (sükroz, laktoz, maltoz); polisakkaritlerin yıkılması ile açığa çıkan 3'ten 10 kadar şeker ünitesi içeren oligosakkaritler ve 10'dan daha fazla şeker ünitesi içeren polisakkaritler olarak sınıflandırılmaktadır. Sorbitol ve mannitol gibi şeker alkolleri ise sırasıyla glukoz ve fruktozun alkol formudur (14, 15).

Tek ve iki şeker molekülü içeren monosakkarit ve disakkaritler basit karbonhidrat; ikiden fazla şeker molekülü içeren nişasta ve posa ise kompleks karbonhidrat olarak adlandırılmaktadır (16).

2.1.1. Karbonhidrat miktarlarına göre diyetlerin sınıflandırılması

Beyin ve merkezi sinir sisteminin enerji kaynağının glukoz olması, suda çözünen vitaminler, mineraller ve diyet posasının kaynağının karbonhidrat kaynaklarından sağlanması sebebiyle günlük karbonhidrat alımının 130 gramdan (g) daha az olmaması önerilmektedir. Yeterli karbonhidrat alımı 1200 kkal'in altındaki enerji değerlerinde sağlanamayacağı için Amerikan Diyabet Birliğinin en düşük enerji alım düzeyi önerisi 1200 kkal'dir (17).

Türkiye Beslenme Rehberi, Amerika Ulusal Bilimler Akademisi diyetin toplam enerjisinin %45-60'ının karbonhidrat içermesini önermektedir (15, 16).

Rehberlerde diyetlerin karbonhidrat miktarlarına göre sınıflamalar bulunmamaktadır. Wylie-Rosett ve ark. (18) yapılan çalışmalardan derleyerek enerjiye katkı sağlayan karbonhidrat miktarlarına göre diyetleri çok düşük, ılımlı düşük, ılımlı ve yüksek karbonhidrat içeriği olarak isimlendirilmişlerdir (Tablo 2.1.1.1.). Çok düşük karbonhidratlı diyet günlük karbonhidrat alımının 70 gramdan az olması olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 2.1.1.1.: Diyetin karbonhidrat miktarına göre sınıflanması (18)

Miktarın tanımı	Tanım	2.000 kkal	1500 kkal	1200 kkal
Çok düşük karbonhidrat	21-70 g/gün	%4-14	%6-19	%7-23
İlımlı düşük karbonhidrat	Enerjinin %30-39.9	150 g/gün	113-149 g/gün	90-120 g/gün
İlımlı karbonhidrat	Enerjinin %40-65	200-325 g/gün	150-245 g/gün	120-195 g/gün
Yüksek karbonhidrat	Enerjinin > %65	>325 g/gün	>245 g/gün	> 195 g/gün

Çok düşük karbonhidratlı diyetler ketojenik diyet olarak da adlandırılmaktadır (19). Ketojenik diyet, yüksek yağ düşük karbonhidrat ya da çok düşük karbonhidrat içeren; keton üretimine neden olan diyetlere denmektedir (20, 21).

2.1.2. Ketosiz

Yükselmiş keton düzeyleri, enerji alımı toplam enerji harcamasından daha düşük olduğunda; negatif enerji dengesine karşı oluşan doğal metabolik yanıttır. Açlık ketozisi denilen bu durumda vücut ihtiyacı olan enerjiyi üretmek için yağları kullanmaktadır. Enerji alımı toplam enerji harcamasına eşit iken diyet yüksek yağ, düşük karbonhidrat içerdiğinde de ketozis görülmektedir. Bu durum ise besinsel ketozis olarak isimlendirilmektedir (21).

Ketojenik diyetin neden olduğu metabolik durum Hans Krebs tarafından fizyolojik ketozis olarak adlandırılmaktadır. Fizyolojik ketozis patofizyolojik ketozisten (diyabetik ketoasidoz) farklılık göstermektedir (22). Diyabetik ketoasidozda ketonemi 20 mmol/L'yi aşmakta ve kan pH'sında düşüş görülmektedir. Fizyolojik ketozis sırasında ketonemi maksimum 7-8 mmol/L ulaşmakta ve pH'da değişiklik olmamaktadır. Sağlıklı bireylerde kan keton cisimleri 8 mmol/L'yi aşmaz çünkü merkezi sinir sistemi enerji için bu molekülü glukoz yerine etkin şekilde kullanır (20, 22). Kanda keton cisimlerinin varlığına ketonemi, idrar aracılığı ile atılmasına ketonüri adı verilmektedir (20).

Açlıktan birkaç gün sonra ya da düşük karbonhidratlı diyetle beslenmede, glukoz rezervlerinin yetersizliği merkezi sinir sisteminin glukozla desteklenmesini aksatmaktadır. Yağ asitlerini kan beyin bariyerini geçemediği için merkezi sinir sistemi enerji kaynağı olarak kullanamaz. Yağ asitlerinin yıkımı ile açığa çıkan asetil CoA'lar merkezi sinir sistemi tarafından da kullanılabilen keton cisimlerinin üretimine yönlendirilir. Karaciğerde meydana gelen bu olay ketogenez olarak adlandırılmaktadır (20).

Mitokondriyal 3-Hidroksi-3-metilglutaril KoA sentaz, asetoasetil KoA'yı üçüncü bir asetil KoA ile birleştirerek 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA (HMG-KoA) oluşturur. HMG-KoA, asetoasetat (AcAc) ve asetil KoA'yı oluşturmak üzere ikiye ayrılır. Asetoasetat birincil keton cisimidir. AcAc ya β -hidroksibütirata (BHB) indirgenir ya da biyolojik olarak metabolize olmayan asetona kendiliğinden dekarboksile olur (23).

Karaciğerde üretilen ana keton AcAc olmasına rağmen, dolaşımdaki temel keton BHB'dir (20) ve dokulara monokarboksilik asit taşıyıcı (MCT)'ları aracılığı ile geçmektedir (24). Normal koşullarda AcAc dolaşım aracılığı ile dokulara giderek metabolize edilir. AcAc'nin fazla üretimi diğer iki keton cisminin (aseton, BHB) üretimine neden olur. Aseton çok uçucu bir bileşiktir ve akciğerlerden solunum aracılığı ile atılır. Dokulara giden BHB ise AcAc'a; AcAc, asetil CoA'ya ve son olarak, iki molekül asetil CoA, Krebs döngüsünde kullanılan Asetoasetil-CoA 'ya dönüşür (20, 22).

Kan glukoz düzeyleri pankreasın alfa ve beta hücrelerinden üretilen insülin ve glukagon hormonları tarafından kontrol edilmektedir. İnsülin glukozu birincil enerji kaynağı olarak kullanılmasını uyararak ketogenezisi baskılamaktadır. Tersine glukagon ketogenezisi, hepatik glukoz üretimini ve lipolizi uyarmaktadır (25). HMG KoA sentaz ve HMG KoA liyaz düşük karbonhidrat insülin hormonunu baskılandığında aktive olmakta ve serbest yağ asitleri ketogeneze girmektedir (26). Bu durum hafif ya da ılımlı ketozisin sürekliliği ile sonuçlanmaktadır (25, 26).

Ketozise neden olan düşük karbonhidratlı beslenmenin sınırları kesin değildir. İnsanlarda karbonhidrat alımının 50 gramın altında olmasının ketozise neden olduğu rapor edilmektedir (27). Ketozis yağ, protein ve karbonhidrat oranları (yağ: protein:

karbonhidrat) 2:1:1'den 6:1:1'e kadar herhangi birinde görülebilmektedir (28). Ketojenik amino asitler (öncelikle lösin ve lizin) de çok az da olsa keton cisimciklerinin üretimine katkı sağlamaktadır (29).

Yüksek protein alımının ketogenezisi baskıladığı tartışılmaktadır (30, 31). Bielohuby ve ark. (31) düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyet tüketiminde protein içeriğinin ketozise etkisinin incelendiği bir çalışmada Wistar sıçanlar 4 hafta boyunca karbonhidrat içeriği sabit, yağ ve protein içeriği değişkenlik gösteren diyetlerin kan BHB düzeyleri incelenmiştir. Kuru ağırlığı 75/10 (yağ/protein) ve 65/20 oranına sahip diyetle beslenen sıçanlar, kontrolden daha yüksek BHB düzeyine sahip iken, 55/30 diyetle beslenenlerinki kontrolden farklı bulunmamıştır.

İlaça dirençli epilepsinin tedavisinde yağın protein+ karbonhidrata oranının 3:1, 4:1 olarak uygulanmaktadır (12). Hayvanlarda en etkili antikonvulsan etki yağ:protein:karbonhidrat oranı 6:1:1 diyet olarak gösterilmektedir. Bununla birlikte 4:1 çocuklarda ve yetişkinlerde en çok kullanılan; 3:1 ise bebeklerde en çok kullanılanlardır (28).

2.1.3. Keton cisimciklerinin merkezi sinir sistemindeki etki mekanizmaları

Keton cisimleri kan beyin bariyerinin çoğunlukla endotelial hücrelerinde bulunan monokarboksilat transporter (MCT) 1 ile geçer. Merkezi sinir sisteminde ise sırasıyla MCT 2 aracılığı ile nöronlara ve MCT 4 aracılığı ile astrositlere alınır ve katabolize edilir (32). Mitokondriye alındıktan sonra keton cisimleri asetil CoA'ya dönüştürülür ve trikarbokslik asit yolağına ATP üretimi için girer (33).

Keton cisimlerinin beyinde nörotransmitter modülasyonu, biyojenik monoamin düzeyleri ve nöroprotektif mekanizmalar üzerinden etkileri bulunmaktadır (Şekil 2.1.3.) (34).

Uyarıcı nörotransmitter olan glutamat ve baskılayıcı nörotransmitter olan Gamma-Amino Bütirik Asit (GABA) ve bunların reseptör miktarlarındaki değişiklikler ketojenik diyetin olası etki mekanizmasına aracılık ettiği düşünülmektedir (35).

Keton cisimleri sadece enerji kaynağı değildir; aynı zamanda nörotransmitter aktivitesini değiştirerek glukoz kullanımını azaltmaktadır. Ketojenik diyetin

nörotransmitterlerden GABA ve glutamatın artmasına neden olarak merkezi sinir sisteminde uyarılabilirliği azalttığı önerilen mekanizmalardandır (34, 36). Bunun yanı sıra keton cisimleri yapısal olarak GABA'ya benzediği için direk GABA etkisi gösteriyor olabileceği düşünülmektedir (37).

GABA, krebs döngüsünde alfa-ketoglutaratın bir ara ürünü olan glutamattan glutamat dekarboksilaz ile GABA'ya dönüşür (38). Yüksek GABA seviyeleri klor kanallarını uyarır ve hücre içine klor akışını sağlar ve bu nöronal hiperpolarizasyon hücrenin uyarılabilirliğini azaltır (39). Nöronal uyarılabilirlik için gerekli olan sodyum ve kalsiyum kanallarının aktivasyonunun inhibasyonu; epileptik nöbetlerin sayısının azalmasına katkı sağlar (40). Keton cisimleri ATP duyarlı potasyum (K_{ATP}) kanallarının aktivasyonuna katkı sağlayarak da hücrenin uyarılabilirliğini azaltmaktadır (40). Keton cisimleri klor kanalları aracılığı ile VGLUT (veziküler glutamat transporter) aktivitesinin azaltarak, glutamat salınımını azalttığı rapor edilmektedir (41).

Sekiz haftalık fareler iki gruba ayrılarak 3 hafta boyunca ketojenik diyet veya standart diyet verilmiştir. Çalışma sonunda beynin altı farklı bölgesinde monoamin nörotransmitterler tespit edilmiştir. Serotonin düzeyinde değişiklik olmazken, dopamin metabolitlerinin dopamine oranı ile ölçülen dopaminerjik aktivite motor ve somatosensör korteks alanında ketojenik diyetle beslenen sıçanlarda standart diyetle beslenenlere göre anlamlı artış göstermiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda ketojenik diyetin meso kortikal dopaminerjik sistem aktivitesini değiştirebileceği böylelikle epileptik kriz hareketlerini azaltabileceğini tartışılmaktadır (42).

Ketojenik diyet ile tedavi edilen çocukların serebrospinal sıvılarındaki biyojenik monoaminlerin 3 ayın sonunda dopamin ve serotonin seviyelerinin anlamlı düşük bulunduğu epinefrin düzeylerinin değişmediği rapor edilmiştir (35).

Ketonların antioksidan aktivitesi, oksidatif hasar karşısında sinaptik iletimin düzeltilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu koruyucu etki antioksidan aktiviteyi ve adozintrifosfat (ATP) sentezini artırarak gerçekleştirmektedir (43). Spinal kort yaralanmasında MCT 1 bloke edildiğinde keton cisimlerinin nöroprotektif etkisi görülmemektedir (33). Ketojenik diyet ile beslenen juvenil farelerin hipokampusünde mitokondi eşleşmemiş protein (UCP) miktarının arttığını ve KD'in nöroprotektif

etkisinin mitokondriyal UCP'lerin aktivasyonu yoluyla reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini azaltarak nöroprotektif etkiler gösterebileceği önerilmektedir (44). Ketojenik diyetin nöroprotektif etkisi caspas-3 mRNA ve protein ekspresyonunu azaltmak suretiyle apoptotik hücre ölümünü önleyerek ve bundan bağımsız olarak da glukoprotein olan klusterin birikimini azaltarak hücre ölümünü azaltabildiği gösterilmiştir (45).

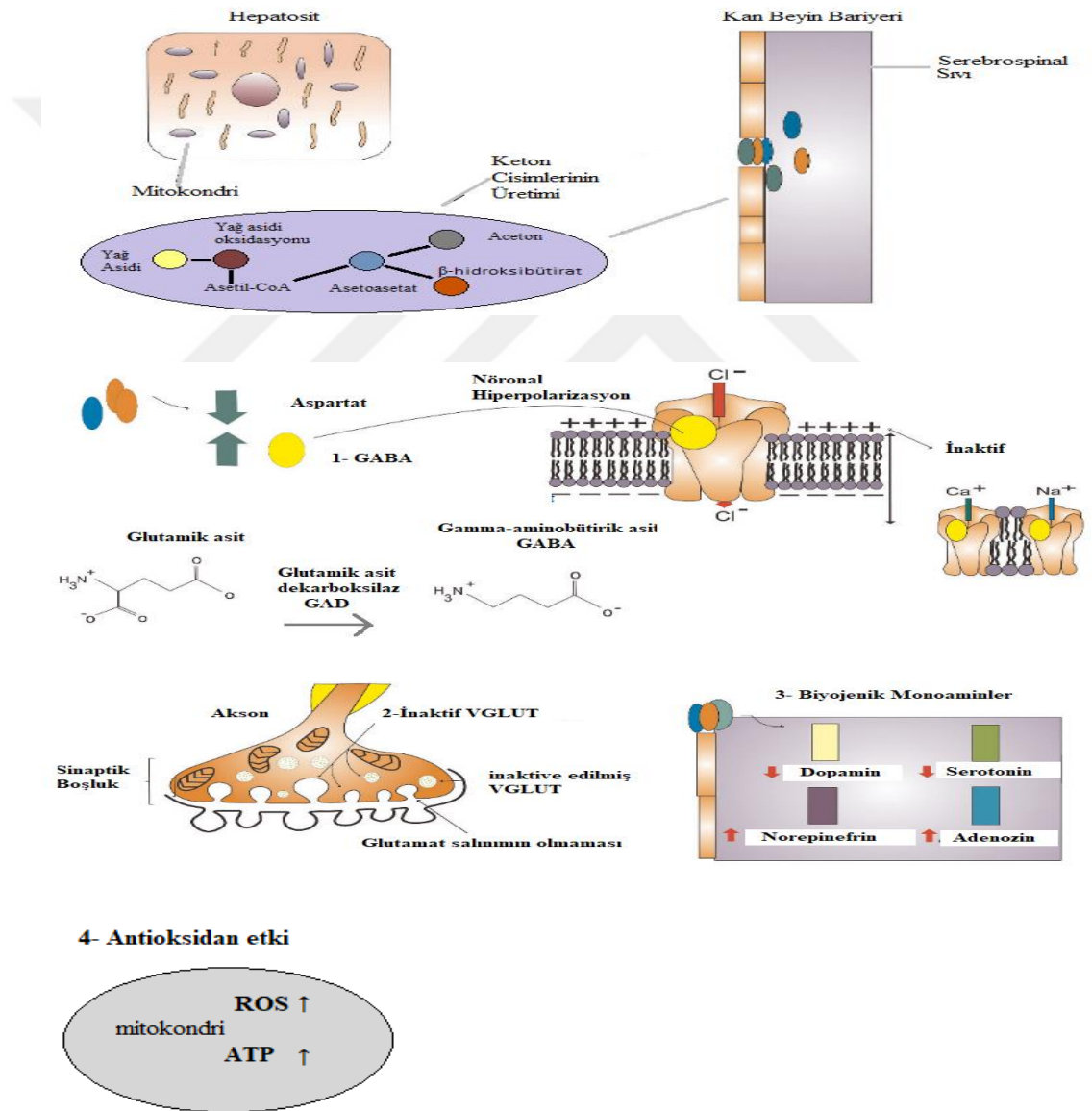
Metabolik disfonksiyon ve nörodejeneratif nöronal bozukluklarla karakterize epilepsi gibi hastalıklarda ekstraselüler adenozin ve ATP seviyesi artmıştır (46). Keton cisimleri glikolizis ve glikolitik adenozin trifosfat (ATP) üretimini azaltır. Plazma membran yakınında ATP'nin azalması K_{ATP} kanallarının inhibasyonunu kaldırır ve bu durum elektrik aktivitesini azaltmaktadır. Yüksek elektrik aktivitesi sodyum (Na) girişini artırır ve böylelikle Na pompası aktivasyonu ve plazma membranında ATP kullanımını artırır. Bu K_{ATP} kanalları aracılığı ile negatif geri bildirim neden olur (47).

Ziegler ve ark. (48) 8 hafta boyunca KD alan 30 günlük erkek Wistar sıçanların beyinde protein fosforilasyonunu artırdığını bulmuştur.

Hidroksi karboksilik asit 2 (HCA_2) beyaz ve kahverengi yağ dokuda, nötrofillerde, makrofajlarda, epidermal Langerhans hücrelerinde, dentrik hücrelerde ve mikrogliaları da kapsayan çeşitli immün hücrelerde eksprese edilen bir reseptördür. HCA_2 açlıkta yada ketojenik diyetle oluşan keton cisimleri tarafından aktive edilir. Adipoziteldeki aktivasyonu adenil siklazı inhibe eder ve buna bağlı olarak azalan siklik adenozin mono fosfat (AMP) lipolizisi baskılar. Bu açlık sırasında serbest yağ asitlerinin kontrolü için negatif geribildirimdir. Bunun dışında HCA_2 BHB'nin nöroprotektif etkisine aracılık eder. BHB periferik olarak ya da merkezi sinir sisteminde, nötrofil, mikroglia ve monosit kökenli hücrelerde HCA_2 'ye bağlanır ve nöroinflamasyonu azaltır. Buna ilave olarak BHB nöronlar için enerji üretimi substratıdır (49). Ketojenik diyetin yağ asidi kompozisyonunun nöroprotektif mekanizmasına katkı sağlıyor olabileceği hipotezinden yola çıkarak 30 günlük sıçanlar 8 hafta süresince farklı oranda w-3 ve w-6 yağ asidi içeren 4:1 oranında ketojenik diyetlerle beslenmesinin sonunda hipokampus ve striatumunda tümör nekrozis faktör α (TNF α) ve beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerine bakılmış,

hipokampus BDNF/ TNF α oranlarında gruplar arası ve kontrolle farklılık bulunmamıştır (32).

Ketojenik diyetin serebral Ph'ı düşürmek suretiyle antikonvülsan etki gösterdiğine ilişkin hipotez ortaya atılmıştır. Ancak hayvanlarda ketojenik diyet tüketiminin serebral Ph'ını değiştirmedığı (50), insanlarda da kan Ph'ında değişiklik göstermediği rapor edilmiştir (51).



Şekil 2.1.3. Keton cisimlerinin merkezi sinir sistemi üzerine etki mekanizmaları (34)

2.1.4. Karbonhidrat miktarının obezite ve besin alımına etkisi

Ağırlık artışı pozitif enerji dengesi olarak isimlendirilen enerji alımının harcanmasından fazla olması sonucu olmaktadır. Toplam enerji miktarı sindirilen besinler ve içeceklerdeki besin ögelerinden gelmektedir. Alınan enerjiyi etkileyen enerji yoğunluğu, besinlerin birim ağırlığı başına enerji miktarıdır. Karbonhidratlar ve proteinler gramı başına 4 kkal; yağlar 9 kkal enerji sağlamaktadır (52).

Pérez-Escamilla ve ark. (53) yaptığı sistemik derlemede çocuklarda ve adolesanlarda diyetin enerji yoğunluğu ile şişmanlık arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır.

Enerji yoğunluğunu etkileyen ana faktör besinin su, yağ ve posa içeriğidir (54-56). Besin alımını etkileyen faktörlerden biri besinin hacmidir (gastrik doluluğu) (57). Alınan besinin su, posa içeriği veya besin ögesi kompozisyonu gastrik doluluğu ve tokluk hormonlarının salgılanmasını uyarmaktadır (58).

Yüksek fruktozlu mısır şurubu ya da sükroz içeren içeceklerin toplam enerjinin %20'sinden fazla alındığında visseral yağlanmaya neden olduğu rapor edilmektedir (59, 60). Şeker içeren içeceklerin obeziteye neden olması enerji yoğunluğu hipoteziyle örtüşmemektedir; çünkü enerji yoğunlukları yüksek değildir (61). Sievenpieper ve ark.nın (62) metaanalizinde hipokalorik beslenmede fruktoz içerikli içeceklerin ağırlık artışına neden olmadığı; hiperkalorik beslenmede ağırlık artışına neden olmasının sadece fruktoz içeren içecek tüketiminden değil hiperkalorik beslenmekten kaynaklandığı rapor edilmektedir.

Türkiye Beslenme Rehberi ve Amerika Diyet Önerileri vücut ağırlığının denetiminde posa içeriği yüksek besinlerin önemli olduğunu (16, 63); Alman Beslenme Derneği diyet posasının ana kaynağı olan tam tahıllı ürünlerin obezite riskini azalttığını rapor etmektedir (64). Bununla birlikte Clark ve ark. (65) yaptıkları sistemik derlemede diyet posasının tipinin ve miktarının besin alımı veya doygunluk üzerine etkisi olmadığı rapor edilmiştir.

Atkins Diyeti, Dukan Diyeti, modifiye Atkins diyeti ağırlık kaybının desteklenmesinde kullanılan çok düşük karbonhidratlı diyetlerdir (36, 66, 67). Atkins diyeti ağırlık kaybını sağlarken ketozise neden olmaktadır, diyete uyum ketonüri takibiyle diyetle tespit edilmektedir (66).

Çalışmalar çok düşük karbonhidratlı diyetlerin ağırlık kaybı üzerine odaklanmıştır. Mansor ve ark. (68) metanalizinde düşük karbonhidratlı diyeti ilk aşamada 20-30 g/gün veya toplam enerjinin %20'den azı olarak kabul ederken; Sackner-Bernstein ve ark. (69) 120 g/gün'den daha az karbonhidat alımı olarak kabul etmiştir. Her iki metanalizde de düşük yağlı diyetler %30'dan daha az yağ içeren kesitsel çalışmaları kapsamaktadır ve 6 ayın sonunda düşük karbonhidratlı diyetlerin düşük yağlı diyetlerden daha fazla ağırlık kaybı sağladığı rapor edilmiştir.

Çok düşük karbonhidratlı diyetlerin 3 ve 6 ayın sonunda geleneksel düşük yağlı diyetten daha fazla ağırlık kaybı sağladığı (70-74), 12 ayın sonunda düşük karbonhidratlı diyetle düşük yağlı diyet alan gruplar arasında fark olmadığı yapılan kesitsel çalışmada gösterilmiştir (70). Diğer taraftan yapılan bir çalışmada düşük karbonhidratlı ketojenik diyetin 6 ayın sonunda düşük karbonhidratlı diyetten daha fazla ağırlık kaybı sağladığı bulunmuştur (75). Dasthi ve ark. (76) derlemelerinde düşük karbonhidratlı ketojenik diyetlerin obezite tedavisinde güvenli olarak kullanılabileceğini önermişlerdir.

Çok düşük karbonhidratlı diyetlerin insanlarda iştahı artırdığı (77), değiştirmedığı (78) ve/veya azalttığına (79) dair farklı sonuçlar da mevcuttur.

Kısıtlı besin seçimi (72, 80), düşük karbonhidratlı diyetlerin lezzetsizliği (81), yüksek proteinin doyurucu etkisi (80, 81), proteinlerin artmış termojenik etkisi (58, 82), azalmış insülin seviyeleri sonucu lipolizin artması, yağ asidi oksidasyonunun artması (81) ketozisin değil düşük karbonhidratlı diyet uygulanmasının etkisi olarak ağırlık kaybına neden olduğu önerilmektedir (29).

Ketojenik diyetin ağırlık kaybına neden olan farklı mekanizmaları olduğu düşünülmektedir. Ağırlık kaybı glikojen depolarının tükenmesi ve renal sodyum ve su kaybının arttığı ketonüri nedeniyle olmaktadır (29, 71, 83). Keton cisimlerinin iştahı baskıladığı (80, 84) ve ketojenik düşük karbonhidratlı diyetlerin glikoneogenezisi artırma aracılığı ile metabolik avantajları olabileceği ve mitokondriyal eşleşmemiş proteinlerin (UCP) artırılması ile ATP'yi ısıya çevirdiği hipotezi bulunmaktadır (13, 85).

Çok düşük karbonhidratlı diyet sonucu oluşan keton cisimlerinin iştah üzerine direkt ve indirek (açlıkla ilgili hormon düzeylerini modifiye ederek) bir etkisi olduğu

önerilmektedir (86). Ketosiz beyinde GABA sentezini artırmak (87) ROS'u azaltmak ve dolaşımdaki adiponektini artırmak (88) suretiyle oreksijenik etki; dolaşımdaki serbest yağ asilerinin artmasıyla nöropeptit Y (NPY) azalması (87), kolesistokinin artması (78, 86) ve ghrelinin azalması (86, 89) ve Agouti-related peptide (AgRP) ekstrezyonun azalması (13) suretiyle de anoreksijenik etki gösterdiği önerilmektedir.

Stubbs ve ark. (90) normal ağırlıktaki gönüllülerde keton esteri tüketiminin kan keton seviyesinin artırdığını ve direk olarak iştahı baskıladığını, plazma ghrelin seviyesini düşürdüğünü rapor etmişlerdir.

Diyetin yağ içeriğinin artması insan ve hayvanlarda dolaşımdaki BHBA artırmasının yanı sıra daha fazla enerji alımına neden olur, bu nedenle BHB'nın yemeği baskılama rolünde tutarsızlık olduğu savunulmaktadır (91). Yüksek yağlı diyet tüketen hayvanların tüketilen besin miktarları azalmakla birlikte tüketilen diyetin enerji yoğunluğunun yüksek olmasından ötürü ağırlık artışına neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (92).

2.2. Yağlar

Yağlar bir gliserol molekülü ile yağ asitlerinin yapmış olduğu esterlerdir. Saf yağın %95'i trigliserittir (14). Yağ asitleri, organik bir asit olup; karbon, hidrojen ve oksijen içerir, karbon zincirinin sonunda karboksil grubu bulunur. Yağ asitleri serbest ya da esterleşmiş haldedir. Diyetteki yağ asitleri, elzem olup olmamalarına, karbon sayılarına ve doymuş olup olmadıklarına göre çeşitli şekilde sınıflanırlar (93). Molekülündeki karbon sayısı ve karbonlar arasında çift bağın bulunup bulunmamasına göre farklı yağ asitleri vardır. Molekülde 6'dan az karbon bulunanlar "kısa", 6-10 karbonlular "orta", 12 ve daha çok sayıda karbon bulunanlar uzun zincirli yağ asitleri olarak isimlendirilmektedir (14).

Yağ asitleri karbon atomları arasında tek bağ olanlara doymuş yağ asidi, karbon atomları arasında bir ya da daha fazla çift bağ olanlara doymamış yağ asidi denir. Karbon atomları arasında tek çift bağ olanlar tekli doymamış yağ asidi, iki ya da daha fazla çift bağ olanlar çoklu doymamış yağ asidi olarak isimlendirilir (Tablo 2.2.1.) (93).

Tablo 2.2.1. Karbon zinciri ve çift bağ içeriğine göre sıklıkla rastlanılan yağ asitleri

Doymuş Yağ Asitleri	Karbon atom numarası ve -CH ₃ grubundan itibaren çift bağ	Doymamış Yağ Asitleri	Karbon atom numarası ve -CH ₃ grubundan itibaren çift bağ
Formik asit	1	Oleik asit	18:1(9) w-9
Asetik asit	2:0	Lineleik asit	18:2 (6,9) w-6
Propiynik asit	3:0	Linolenik	18:3 (3,6,9)
Bütirik asit	4:0	Araşidonik asit	20:4 (6,9,12,15)
Valerik asit	5:0	Eikosapentaenoik asit	20:5 (3,6,9,12,15) w-3
Kaproik asit	6:0		22:6 (3,6,9,12,15,18) w-3
Kaprilik asit	8:00		
Kaprik asit	10:0		
Laurik asit	12:0		
Miristik asit	14:0		
Palmitik asit	16:0		
Stearik asit	18:0		
Lignoserik asit	20:0		
Melisik asit	30:0		
Behenik asit	32:0		

2.2.1. Yağların obezite ve besin alımına etkisi

Türkiye Beslenme Rehberinde günlük diyetle, tüketilen yağdan gelecek enerjinin %20-35 arasında olması önerilmektedir (16).

Bray ve ark. (94) 28 klinik çalışmadan yaptıkları derlemeye göre diyetin yağ miktarı ile ağırlık artışı arasında pozitif ilişki olduğunu, enerji yağ yüzdesindeki %10'luk azalmanın 16 g/gün ağırlık azalmasına neden olduğunu rapor etmektedir. Veum ve ark (95) yaptığı randomize kontrollü çalışmada ise izokalorik çok yüksek yağlı diyet (%73 yağ, %10 karbonhidrat) ve düşük yağlı (%3 yağ, %53 karbonhidrat) diyet tüketen BKİ>29 olan 30-50 yaş arası erkeklerin 3 ayın sonunda ağırlıkları ve visseral yağ miktarları arasında farklılık bulunmamıştır.

Yağın miktarının yanı sıra yağ asidi profili de obeziteye katkı sağlamaktadır (55). Yağın zincir uzunluğu, doyumluk derecesi; sindirim ve emilimini ve böylelikle de doyurabilirliğini etkilemektedir (96).

Fermente karbonhidratların bağırsakta açığa çıkardığı kısa zincirli yağ asitleri bağırsak-karaciğer-periferik dokular eksenindeki etkilerle ağırlık kontrolüne katkı

sağlamaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri (asetat, propiyonat) Peptit YY ve Glukagon benzeri peptit 1'i artırmak suretiyle anoreksik sinyallere yol açarak enerji alımını azaltmaktadır. Propiyonat sempatik gangliyon aracılığı ile iştah merkezini uyararak enerji harcanmasını artırmaktadır. Asetat ise karaciğerde glikozun açığa çıkmasını, lipogenesisin ve serbest yağ asitlerinin birikimini azaltarak anoreksik sinyallere neden olarak vücut kompozisyonunu etkilemektedir (97).

Orta zincirli yağ asitlerinin, uzun zincirli yağ asitlerinden (UZYA) daha doyurucu olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (98, 99). Orta zincirli yağ asitleri, UZYA'den daha hızlı hidrolize olur ve direk portal sisteme absorbe edilir. Uzun zincirli yağ asitleri ise şilomikronlarla lenfatik isteme taşınır. Orta zincirli yağ asileri metabolize edilirken, asetil karnitinden bağımsız olarak mitokondri membranından geçerler ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu artırır. Bu mekanizma da orta zincirli yağ asitlerinin doyumluk sinyallerini etkilemektedir (96).

Orta zincirli yağ asidi içeriği yüksek olan hindistan cevizi yağı, linoleik asit içeren soya yağı ve oleik asidi yüksek linoleik asidi düşük genetiği değiştirilmiş soya yağı içeren üç farklı yüksek yağlı diyetle beslenen farelerden en çok ağırlık kazanan soya yağı ile beslenen grupken en az ağırlık kazanan hindistan cevizi yağı ile beslenen grup olduğu bulunmuştur (100).

Diyet yağı beslenme üzerine potansiyel uyarıcı etkiye sahiptir. Yağlar bunu bağırsakta vagus sinirini uyarma ve sonrasında endokannabinoid sinyalleri etkileme mekanizması ile yapmaktadır. Diyet yağlarının ince bağırsakta endokannabinoid sinyalleri uyarmaktan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (101).

Endokannabinoid sistemin biyoaktif lipidleri olan anandamid ve araşidonilgliserol, araşidonik asitten türemektedir. Anandamid (AEA) ve 2-araşidonilgliserolün (2-AG) artması; adipoz doku glukoz alımını artırmakta, hipotalamik doyumluk sinyallerini azaltmakta, iskelet kası glukoz alımını azaltmakta ve hepatik lipit damlacıklarının birikimini artırarak enerji alımını ve ağırlık kazanımı artırmaktadır (102).

Araşidonik asit prekürsörü linoleik asitin alınması endokannabinoid sistemi hiperaktif edip obeziteye yol açmaktadır (103). Düşük yağlı (enerjinin %12.5) ve orta düzey yağlı (enerjinin %35) diyetle linoleik asit miktarı arttıkça fosfolipidlerdeki

araşidonik asit miktarı artmakta, karaciğerde 2-AG ve AEA; plazmada leptin düzeyi artmakta; adipozitlerin büyümesi ve adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonu artışıyla sonuçlanmaktadır. Düşük yağlı diyetle linoleik asitin içeriğinin artması adipojenik özellik göstermektedir (104).

Doymuş yağ asidi ile beslenen sıçanların jejenumunda endokannabinoid mobilizasyonu olmazken 18:1 oleik asit ve 18:2 linoleik asit yağ asidi ile beslenenlerin 2-AG ve AEA birikimi olmakta, 18:0 stearik asit ve 18:3 linolenik yağ asitleri ile beslenenlerin 2-AG miktarının azaldığı ve AEA'nın etkilenmediği gösterilmiştir (101). Seçenek sunulduğunda sıçanlar linoleik asitten zengin (mısır yağı) olan yağlı diyeti tercih etmektedir (105, 106).

Yüksek miktarda linoleik yağ asidi içeren diyetle beslenen (%52.9 18:2 n-6, %2.5 18:1 n-9) hayvanların düşük miktarda linoleik asitle (%1.5 18:2 n-6, %53.3 18:1 n-9) beslenen sıçanlardan daha yüksek plazma arşidonik asit miktarı ve daha düşük plazma eikosapentaenoik asit (EPA) konsantrasyonu olduğu bulunmuştur (107). Düşük yağlı diyetle diyetin yağ asidi içeriğinin linoleik asit kaynaklı olması endokannabinoid, AEA miktarını ve adipoz doku miktarını artırmaktadır (104).

Batetra ve ark. (108) uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi içeren kril yağlı diyetin çeşitli periferel dokularda endokannabinoid sistemin aktivitesini azalttığını göstermiştir. Eikosapentaenoik asit ve dekosaheksaenoik asitin (DHA) yeterli miktarda tüketimi karaciğer arşidonik asit fosfolipitini azaltarak endokannabinoid sistemin normalize olmasını sağlayabileceği önerilmektedir (103). Anandamide ve 2-AG'nin azalması balık yağı takviyesi ile ilişkili olmayıp membran lipitlerinin n-3/n-6 yağ asidi dengelerinin değişmesinden kaynaklanmaktadır (109).

Obezite oluşumuna enerjinin %40'dan fazlasının yağdan gelmesi katkı sağlamaktadır. Ayrıca hayvansal yağ ve w-6/w-9 içeren bitkisel yağlar obezite oluşumuna katkı sağlarken bu etki balık yağı ile beslenen hayvanlarda görülmemiştir (7).

Doymuş ve n-6 çoklu doymamış yağ asitleri diğer yağ asitleri ile karşılaştırıldığında obezojenik olarak tanımlanmaktadır. Doymuş yağ asitleri Toll-Benzeri Reseptör 2 (TLR2) ve Toll-Benzeri Reseptör 4 (TLR4) sinyallerini uyararak hipotalamusta endoplazmik retikulum stresine neden olmaktadır. TLR4, obezitenin

gelişimi boyunca hipotalamik disfonksiyonun önemli bir mediatörüdür. Anoreksijenik sinyalizasyona karşı hipotalamik direnç, obezite ortaya çıkmadan çok önce ortaya çıkan bir durumdur ve doymuş yağ tüketiminin proinflamatuvar sitokinleri artırması sonucu TLR4'ü uyararak obeziteye zemin hazırlamaktadır. Tekli doymamış yağ asitleri (oleik asit) ise antiinflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olmakta ve endoplazmik retikulum stresine zemin hazırlamaktadır (110). TLR4 knock out hayvanlar, doymuş yağ asitlerinden zengin yüksek yağlı diyet tüketimi ile obezitenin oluşumunu engellerken, linoleik asitten zengin diyet TLR4 durumdan bağımsız olarak obeziteye neden olmaktadır (19).

Mamounis ve ark. (111) linoleik asitin hipotalamik inflamasyona neden olmadan doymuş yağ asitlerinden daha fazla ağırlık artışına neden olduğunu bulmuştur.

2.3. Makrobesin Öğelerinin Davranışa Etkisi

2.3.1. Proteinlerin eksikliğinin davranışa etkisi

Maternal ve postpartum protein malnutrisyonuna maruz kalım bilişsel fonksiyonların bozulmasına, öğrenme ve hafızanın zayıflamasına, hiperaktivitenin artmasına neden olmaktadır. Yetişkinlik döneminde nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (112). Perinatal malnutrisyonun yavru farenin öğrenme, hafıza, nöromusküler koordinasyon ve davranış değişimi üzerine olumsuz etkisi bulunmakla birlikte altta yatan mekanizma bilinmemektedir. Beyin gelişimi süresince yetersiz protein alımının anksiyete ve depresyon benzeri davranışları artırdığı, sosyal etkileşimi azalttığı belirlenmiştir (113). Yetişkin sıçanlarda ise dört hafta süresince protein enerji malnutrisyonuna maruziyet; duyuşsal motor anormalliklerin gelişmesine neden olmaktadır (114).

2.3.2. Düşük karbonhidrat yüksek yağlı diyet tüketiminin davranışa etkisi

Yüksek yağlı diyet ile 16 hafta boyunca beslenen sıçanların sükröz tercihinin azalmasının anhedoni (hayattan zevk alamama), açık alan testinde ise kapalı kolda kalma sürelerinin uzamasının anksiyete benzeri davranış göstergesi olduğu rapor

edilmiştir. Bu çalışmada hem serum kortizol, hem de hipokampus kortizol sentezini artırmak için gerekli olan enzim 11-beta hidroksisteroid dehidrogenazı kodlayan CYP11B1'in mRNA sentezinin arttığını bulmuştur. Bu bilgiler beyinde artmış Hipotalamus-Hipofiz Adrenal (hypothalamic-pituitary-adrenal-HPA) aks aktivitesinin ve kortizol sentezinin yüksek yağlı diyet tüketiminin davranışa etkisine aracılık edeceğini düşündürmektedir. Bunun yanı sıra yüksek yağlı diyet tüketimi ile proinflatuar sitonkinlerin (IL-6, IL-1 β , TNF α) salınımı artmaktadır. Depresyonun gelişiminde de proinflatuar sitonkinlerin etki edebileceği önerilmektedir (115).

Yüksek yağlı diyet tüketimi fazla kortizol salgılanmasına neden olmaktadır. Bu durum kortizol cevabının HPA aksta negatif bildirimiminin azalmasına neden olduğu bozulmuş geribildirimden kaynaklanmaktadır. Buna ek olarak yüksek yağlı diyet tüketimi periferel glikokortikoid duyarlılığının azalmasına da neden olmaktadır (116). Sasaki ve ark. (117) maternal yüksek yağlı diyete maruz kalan sıçan yavrularının yetişkinlik dönemlerinde kortizol seviyesini artırıp, glikokortikoid sinyal cevabını değiştirerek yetişkinlik dönemlerinde anksiyete davranışı gösterdiğini rapor etmiştir

Yüksek yağlı diyet ile 11 hafta boyunca beslenen hayvanlarda ağırlık artışı olmuştur ve leptin düzeyi ile depresyon ve anksiyete arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (118).

Yüksek yağlı diyetle beslenen dişi farelerin preforantal korteks norepinefrin ve ventral hipokampus dopamin geri dönüşümünün azalmasıyla beyin nörokimyasının değiştiği rapor edilmiştir. Prefrontal korteks ve ventral hipokampus monoaminerjik sisteminin bozulması anksiyeteye neden olmaktadır (2).

Yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlar standart diyetle beslenenlerden daha hareketsiz oldukları; kronik strese maruz kaldıklarında da hareketsizlik sürelerinin arttığı gösterilmiştir (3). Duyusal davranışlar diyet yağının miktarından ve tipinden etkilenmektedir. Soya yağı tüketen artmış duygusal davranışı olan ST3Gal IV knockout farelerin tekrarlanmış zorla yüzme testinde hareketsizlik süresinin kontrol yemi alanlardan 1.7 kat arttığı rapor edilmiştir (119).

Lim ve ark. (120) yüksek yağ düşük karbonhidrat (enerjinin %60'ı yağ, %20'si protein, %20 karbonhidrat) veya düşük yağ yüksek karbonhidratlı (enerjinin %10'u yağ, %20'si protein, %70'i karbonhidrat) diyetle besledikleri C57BL/6 erkek farelerin

10 haftanın sonunda plazma hormon düzeyleri ile hipokampus nörokimyasal değişikliklerini başlangıçta, 5. ve 10 haftada değerlendirmişlerdir. Buna göre yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin düşük yağlı diyetle beslenenlerden daha yüksek leptin ve kortikosteroid seviyeleri olduğu bulunmuştur. Buna ilaveten, aspartat, glutamat, N-aspartik asit seviyelerinin anlamlı olarak arttığı, fakat glutamin/glutamat oranının azaldığı bulunmuştur. Uzun dönem yüksek yağlı diyet tüketiminin hiperglutamaterjik metabolizmaya ve azalmış glutamin/glutamat döngüsüne yani hiperglutamaterjik aktivasyona neden olduğu bulunmuştur.

Intrauterin 4:1 (yağ: protein + karbonhidrat) ketojenik diyet (6.7kkal/g, %67.4 yağ, %0.6 karbonhidrat, %15.3 protein) maruz kalan sıçanların yetişkinlik dönemlerinde egzersiz tekerlek testi ve zorla yüzme testinde intrauterin standart diyet (3.1 kkal/g; %5 yağ, %76.1 karbonhidrat, % 18.9 protein) maruz kalan farelere göre daha aktif bulunmuştur. 4:1 ketojenik diyetin düşük protein oranı dopamin salınımını değiştirerek davranış değişimine katkı sağlıyor olabileceği tartışılmıştır. Harekette rol alan dopaminerjik sistemin değişikliğinin hiperaktiviteye katkı sağlayabileceği önerilmektedir. Bir diğer olası mekanizma da keton cisimlerinin mitokondriyal solunum geliştirmesidir. Ketojenik diyetle intrauterin maruziyet farelerin beyinde nöromorfolojik değişikliklere neden olmaktadır. Ketojenik diyet farelerin hipokampus nörogenezini artırmıştır. Hipokampal nörogenezis üzerine koruyucu etkisinin depresyon ve anksiyetenin azalmasından sorumlu olabileceği önerilmiştir. İntrauterin ketojenik diyetle maruz kalmak postnatal standart diyet verilmesine rağmen davranış değişiminin önüne geçememektedir (121).

Yüksek yağlı düşük karbonhidratlı ketojenik diyet uygulayan bireylerin egzersiz sırasında yorgunluk, ruh hali bozukluğu ile BHB arasında korelasyon bulunmuştur (122). Bunun yanı sıra Pulsifer ve ark. (123) ketojenik diyet alan epileptik hastaların davranışlarında ve motor gelişimlerinde iyileşme olduğu rapor etmektedir.

Morganstern ve ark. (124) sıçanlarda yüksek yağlı beslenmenin anksiyete benzeri davranışı azaltırken dolaşma davranışını artırdığını; bunu da nikotinik kolinerjik aktivitenin artırılması aracılığı ile yaptığını bulmuşlardır.

Sıçanlarda yüksek yağlı diyetin n-6/n-3 çoklu doymamış yağ asidi oranı arttıkça hayvanların açık alan testinde aldıkları mesafenin azaldığı, yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda geçirilen zaman yüzdesinin azaldığı bulunmuştur (125).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvan Yerel Etik Kurulu'nun 02.05.2016 tarihli toplantısında 5 karar numarası ile onaylanmıştır.

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Her bir grupta araştırmaya alınacak sıçan sayısı yapılan güç analizinde etki büyüklüğü=0.8, hata payı= 0.05, güç= 0.95 ile örneklem sayısı her bir grup için 8 olarak belirlenmiştir. Çevresel nedenlerle oluşabilecek hayvan kayıpları göz önüne alınarak gruplarda 10-12 aylık 10 sıçan olmasına karar verilmiştir. Dört gruptan oluşan deneydeki toplam sıçan sayısı 40'tır.

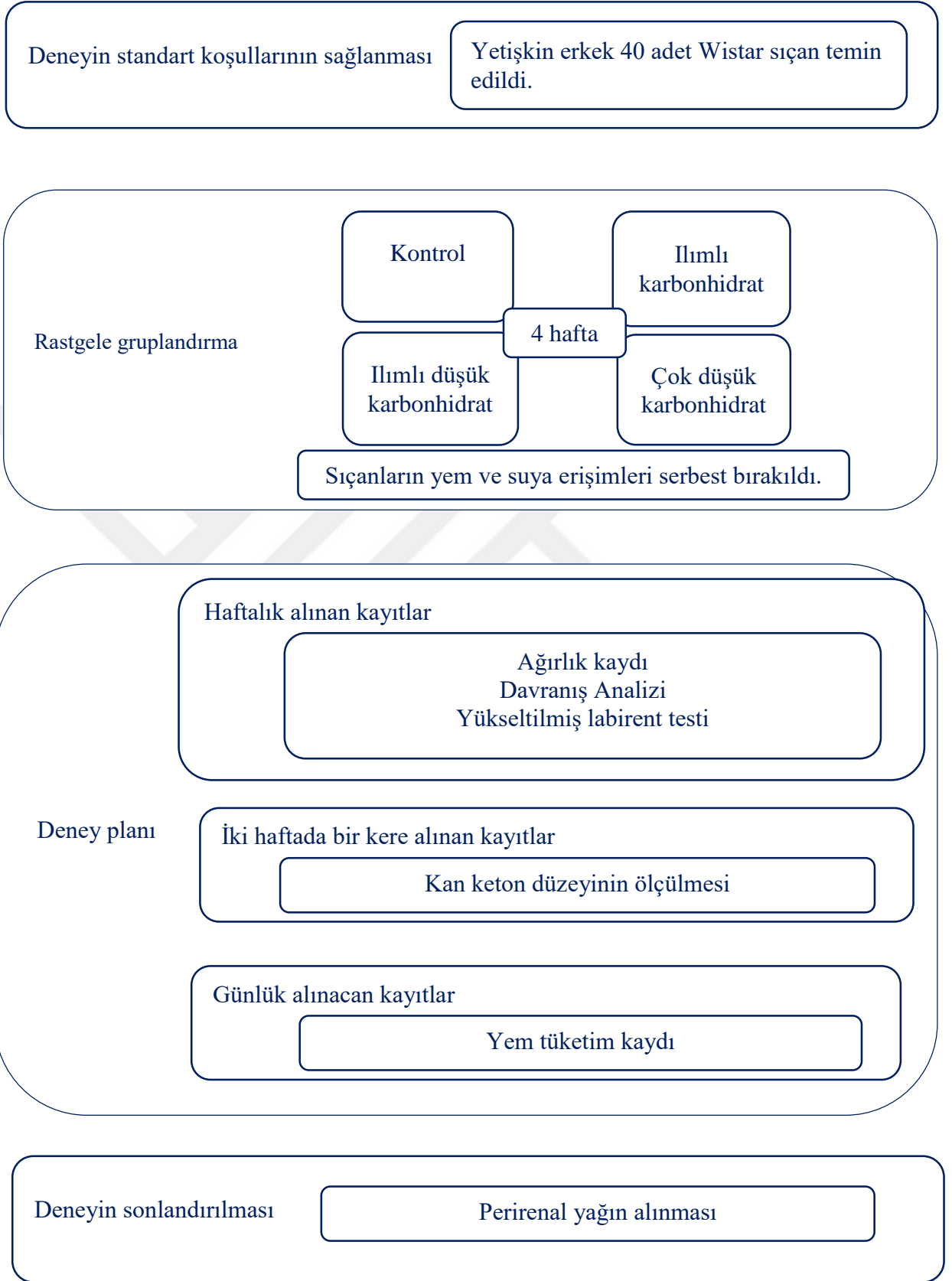
Çalışmada sıçanların bakım ve diyet müdahalesi Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezinde; deneyler ise aynı merkezdeki ilgili laboratuvarlarda yapılmıştır (Şekil 3.1.1.).

3.2. Hayvanların Temini ve Bakımı

Çalışmaya ağırlıkları 410-480 gram arasında olan Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edilen yetişkin erkek Wistar Albino sıçanlar alınmıştır. Rastgele gruplanan sıçanlar aşınmaya dirençli, nikel-bakır metal alaşımıyla sağ kulağa küpe takılarak numaralandırılmıştır.

Tüm hayvanlar Tarım ve Köy İşleri Bakanlığının deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan deney hayvanlarının korunması deney hayvanlarının üretim yerleri ile deney yapılacak olan laboratuvarların kuruluş çalışma denetleme usül ve esaslarında belirtildiği üzere, türüne uygun boyutlardaki polikarbonat kafeslere her bir kafeste 10 adet sıçan ve her sıçan kendi grubundaki sıçanlarla aynı kafeste olacak şekilde yerleştirilmiştir.

Sıçanlar deney süresince, oda sıcaklığı 23 ± 2 °C, bağıl nem %40-60, kafes ışık şiddeti 40 lüks, ışık periyodu 12 saat aydınlık/karanlık ve hava değişimi 16/saat olacak şekilde sağlayabilen havalandırma sisteminin mevcut olduğu bir ortamda barındırılmıştır. Hayvan altlığı olarak kemirilebilir koçan granülü kullanılmıştır.



Şekil 3.1.1. Deney şeması

3.3. Uygulanan Diyet Müdahalesi

Sütten kesildikten itibaren standart laboratuvar yemi ile beslenen 10-12 aylık sıçanlar rastgele 4 gruba ayrılmış ve gruplanan sıçanlar birbirlerine alışmaları için 3 gün boyunca laboratuvar yemiyle beslendikten sonra 4 hafta (28 gün) süresince Tablo 3.3.1.'de gösterilen diyetlerle beslenmiştir. Kontrol ve deney gruplarındaki tüm sıçanların yem ve suya erişimi serbest bırakılmıştır.

Tablo 3.3.1. Uygulanan diyetlerin makro besin öğelerinin enerjiye katkısı

	Karbonhidrat	Protein	Yağ
I. Grup-Kontrol	%75	%20	%5
II.Grup-İlımlı karbonhidrat*	%50	%20	%30
III.Grup- İlımlı düşük karbonhidrat*	%30	%20	%50
IV.Grup Çok düşük karbonhidrat*	%10	%20	%70

*Wylie-Rosett ve ark. karbonhidrat sınıflaması (18)

3.4. Yemlerin hazırlanması

Sıçanlara verilecek yemler araştırmacı tarafından Gaziantep Üniversitesi Deneysel hayvanları laboratuvarında haftalık 2500 gram hammaddeyle hazırlanmış ve kullanılana kadar -22 C'de muhafaza edilmiştir. Tartımlar 0.1 g duyarlı terazi (Kern hassas terazi PFB 6000-1, Almanya) ile yapılmıştır. Hammaddeleri tartılıp karıştırılan yemlerin homojenize edilebilmesi için sanayi tipi karıştırıcı kullanılmıştır. Hazırlanan karışımlar 300 gramlık paketler halinde derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

Yemlerin protein kaynağı kazein, soya proteini ve L-metionin; karbonhidrat kaynağı mısır nişastası ve dekstrin, posa kaynağı selüloz, yağ kaynağı ayçiçek yağıdır. Vitamin ve mineral karışımını Research diet AIN 76 referans alınarak Sen Tarım ve Sanayi A.Ş.'ne (Balıkesir, Türkiye) hazırlanmıştır.

Kullanılacak ham maddelerden etiket bilgisi olmayanlar Gözeli Yem Gıda Hayvancılık Ürünleri Nakliye Sanayi ve Ticaret limited şirketi analiz laboratuvarında kuru madde, ham protein, ham yağ, ham selüloz, ham kül ve nişasta tayinleri yaptırılıp

yem rasyonuna katkıları bu referanslar ile hesaplanmış; etiket bilgisi olan ürünler için etiket bilgilerindeki değerler kullanılmıştır (Tablo 3.4.1.).

Hazırlanan yemlere 4000 kkal için 10 gram vitamin, 35 gram mineral karışımı ilave edilmiştir. Tartımlar 0.1 mg duyarlı terazi (Radwag Wagi Elektroniczne, Poland) ile yapılmıştır. Diyetlerin içeriğindeki hammadde miktarları, makro besin öğeleri oranları, enerji yoğunlukları tablo 3.4.2.'de gösterilmiştir.

Kontrol ve ılımlı karbonhidrat diyetlerinin hammaddeleri karıştırıldığından elde edilen yem toz formatında olduğu ve sıçanların tüketimine uygun olmadığı için su ilave edilerek şekil verilmiştir (Resim 3.4.1.). Kontrol grubunun 100 gramına 30 gram, ılımlı karbonhidrat grubunun 100 gramına 25 gram su ilave edildiğinde sıçanların tüketimine uygun hale gelmiştir. Buna göre kontrol grubunun diyeti %23; ılımlı karbonhidrat grubunun diyeti %20 su içermektedir.

Kontrol, ılımlı karbonhidrat, ılımlı düşük karbonhidrat ve çok düşük karbonhidrat içeren diyetlerin enerji yoğunlukları sırasıyla 2.29 kkal/g; 2.8 kkal/g; 4.27kkal/g; 5.02kkal/g; proteinin enerji yüzdesi sırasıyla 20.5; 20.6; 20.4 ve 19.8; karbonhidratın enerji yüzdesi sırasıyla 74.4; 49.2; 28.9 ve 10.5'dir. Yağın enerji yüzdesi ise 5.1; 30.2; 50.7 ve 69.6 olarak hesaplanmıştır (Tablo 3.4.3.).



Resim 3.4.1. Hazırlanan yemler

Tablo 3.4.1. Enerjiye katkı sağlayan hammaddelerin 100 gramındaki besin ögesi analizi

	Kuru madde	Ham kül	Nişasta	Ham karbonhidrat	Ham protein	Ham yağ	Ham selüloz
Kazein, g*	92.7	5.85	0	5.85	80.3	0	0.2
Soya protein, g*	90.8	4.2	0	4.2	82.9	0	0.2
Mısır nişastası, g*	88.5	0	87.8	0	1	0	0.2
Dekstrin, g*	92.9	0	81.5	0	0.5	0	0.3
Selüloz posası, g*	93	0.2	0	0.2	0.2	0	72.6
Ayçiçek yağı, g*	91.2	0	0	0	0	91	0

* Gözeli Yem Gıda Hayvancılık Ürünleri Nakliye Sanayi ve Ticaret limited şirketi laboratuvar analiz sonuçları

Tablo 3.4.2. Diyetlerin hammadde miktarları

Hammadde	Kontrol	İlmlı karbonhidrat	İlmlı düşük karbonhidrat	Çok düşük karbonhidrat
Kazein, g	80	80	80	80
Soya proteini, g	160	160	160	160
Metionin, g	2	2	2	2
Mısır nişastası, g	480	180		
Dekstrin, g	400	400	350	130
Selüloz posası, g	35	35	35	35
Ayçiçek yağı, g	25	145	244	342
Kolin klorit, g	3.33	3.33	3.33	3.33
Vitamin karışımı, g	10	10	10	10
Mineral karışımı, g	35	35	35	35
Krom şapı, g	0.192	0.192	0.192	0.192
Potasyum sitrat, g	3.6	3.6	3.6	3.6
Hammaddeler toplamı, g	1234.122	1054.122	923.122	801.122
Su ile birlikte toplam yem, g	(1234+514) 1748	(1054+351) 1405	923	801

Tablo 3.4.3. Diyetlerin enerji yoğunlukları ve makro besin öğelerinin enerjiye katkısı

	Kontrol	İlımlı karbonhidrat	İlımlı düşük karbonhidrat	Çok düşük karbonhidrat
Toplam enerji, kkal	4017.5	3934.7	3942.1	4023.18
CHO'dan gelen enerji, %	74.4	49.2	28.9	10.5
Proteinden gelen enerji, %	20.5	20.6	20.4	19.8
Yağdan gelen enerji, %	5.1	30.2	50.7	69.6
Selüloz, %	28.1	27.5	26.9	26.3
Toz yemin enerjisi, kkal/g	3.25	3.73	4.27	5.02
Hamur yemin enerjisi, kkal/g	2.29	2.8	4.27	5.02
Yağ/karbonhidrat+protein	0.02	0.19	0.4	1.01

3.5. Günlük Yem Tüketim Kaydının Alınması, Alınan Enerji Miktarının Hesaplanması

Kafeslerdeki yemler her gün 13: 00'da yenileri ile değiştirilmiştir. Kontrol grubunun 300 gramlık paketlenen yemine 125 gram su ilave edilerek 425 gram; ılımlı karbonhidrat grubunun 300 gramlık yemine 100 gram su ilave edilerek 400 gram, ılımlı düşük karbonhidrat ve çok düşük karbonhidrat gruplarının kafeslerine 300 gram yem koyulmuştur.

Bir günlük tüketilen yem miktarını hesaplamak için ertesi gün kalan miktar kontrol grubu için 425'dan; ılımlı karbonhidrat grubu için 400'den ve ılımlı düşük ile çok düşük karbonhidrat grupları için 300'den çıkarılarak hesaplanmıştır.

Günlük tüketilen yem miktarının enerji, karbonhidrat, protein ve yağ miktarları Tablo 3.4.3.'de yer almaktadır. Diyetlerin enerji yoğunlukları ve makro besin öğelerinin enerjiye katkısı bu tablodaki değerlere göre hesaplanmıştır.

3.6. Ağırlık Takibi

Sıçanlar 0.1 grama duyarlı hassas terazi (Kern hassas terazi PFB 6000-1, Almanya) ile tartılarak kafeslerine yerleştirilmiştir. Başlangıç günü, 7., 14., 21. ve 28. gün olmak üzere toplam 5 kere saat 18:00-19:00 saatleri arasında her hafta aynı grup sırası izlenerek davranış analizleri tamamlandıktan sonra ağırlık kaydı alınmıştır.

3.7. Kan Keton Düzeyinin Ölçülmesi

Kan keton düzeyi çalışma başlangıcı, çalışmanın 14. ve 28. günü olmak üzere toplam üç kez saat 18:00-20:00 saatleri arasında kuyruk veninden 1.5 µL kan ile keton stripi (FreeStyle Optium B-ketone, Abbott) aracılığı ile keton ölçer cihazında (Precision Xtra, Blood Glucose & Ketone Monitoring System, Abbott) belirlenmiştir (121).

3.8. Davranış Analizi

Hareket titreşimini elektrik sinyaline dönüştürerek davranış analizi yapan sistem ilk kez 1998'de Schlingmann ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (126).

Davranış analizi metris firmasının LABORAS (Laboratory Animal Behaviour Observation Registration and Analysis System) cihazı ile yapılmıştır. LABORAS hayvanın spontan davranışlarının ve pozisyonunun tanımlanmasında titreşim ve kuvvet sinyallerinin analizi temeline dayalı olarak davranış değişikliklerini ortaya çıkarabilmektedir (127).

Laboras sistemi; bir üçgen (700*700*1000* 30 mm) karbon fiber tabaka üzerine dikey olarak yerleştirilmiş kuvvet transdüksörleri ve bu platformun sabitlendiği ağır alt plaka (695*695*980*48 mm) ile bütün bu yapının dış titreşimlerini absorbe eden, yükseklik ayarı yapılabilen 3 sivri uç ve kuvvet transdüksörleri ile temas halindeki polikarbonat kafesten (zemin 840 cm², yükseklik 25 cm, yemlik ile taban arası 15 cm) oluşmaktadır (Resim 3.8.1.). Kafesin su ve yem için özel bölmeleri bulunmaktadır. Sıçan kafese yerleştirildiğinde hayvanın hareketinin mekanik titreşimleri her bir kuvvet dönüştürücü tarafından elektrik sinyallerine dönüştürülür. Sinyaller dış seslerden filtrelenir, sayısallaştırılır ve daha sonra bilgisayara aktarılır. Birden fazla sinyal analizi kullanılarak lokomotor aktivite, hareketsizlik, şaha kalkma, tımarlanma, yeme, içme gibi farklı davranış verileri yazılım programı aracılığı ile sınıflandırmaktadır (128).



Resim 3.8.1. LABORAS cihazı

Başlangıç, 7., 14., 21. ve 28. gün olmak üzere toplam 5 kere saat 08:30-13:00 saatleri arasında her hafta aynı grup sırası izlenerek 15 dakikalık davranış kaydı alınmıştır. Alınan 15 dakikalık kaydın, ilk beş dakikası alıştırmaya kabul edilerek analizlere 5 ile 15 dakika arası 10 dakikalık zaman dilimi dahil edilmiştir (129). Test

sonrası kafesler temizlenmiştir. Analizler sonucunda hayvanın lokomotor aktivite süresi (saniye-sn), hareketsizlik süresi (sn) ve aldığı mesafe (metre-m) değerlendirilmiştir.

Hareketsizlik, oturma ya da uzanma pozisyonu sırasında hareketin olmaması olarak tanımlanmaktadır. Çok kısa hareketler (uyurken dönme vb) bir kesinti olarak kabul edilmemektedir. Locomotor hareketler koşma, yürüme ve zıplama gibi aktiviteler olarak tanımlanmaktadır. Locomotor aktivite ölçümleri ile deney hayvanının spontan aktivitesinde değişiklikler saptanabilmektedir (130).

3.9. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirent testi ilk olarak Pellow ve arkadaşları (131) tarafından sıçanlarda ilaçların anksiyolitik (anksiyeteyi azaltan) ve anksiyojenik (anksiyeteyi artıran) etkilerini değerlendirmek için geliştirmiştir. Bu çalışmada kullanılan yükseltilmiş artı labirent test düzeneği (Harvard Apparatus) siyah parlak plastikten yapılmış, yerden 70 cm yükseklikte, merkez platformda (10*10cm) birbirine zıt yönde duran iki açık (45*10cm), iki kapalı koldan (45*10*50) oluşmaktadır (Resim 3.9.1.).



Resim 3.9.1. Yükseltilmiş artı labirent

Her bir sıçan sırasıyla yükseltilmiş artı labirent düzeneğinin merkez platformuna arkası araştırmacıya dönük ve yüzü açık kola gelecek şekilde yerleştirilmiş ve 5 dakika süresince kayıt alınmıştır. Her iki test arası düzenek %70 etanol çözeltilisi ile temizlenip kurutulmuştur.

Hayvanların hareketi tavana monte edilen video izleme sistemi ile kaydedilmiştir (132, 133). Video kayıt sistemi kontrast farkından yararlanarak sıçanın konumunu tespit etmektedir. Kola giriş hayvanın kuyruğu dışarda kalacak şekilde gövdesinin girmesi olarak tanımlanmaktadır (132, 134). Verilere Eutovision yazılımı aracılığı ile ulaşılmıştır. Açık kolda geçirilen zaman yüzdesi ve açık kola giriş sayısı anksiyolitik olarak kabul edilmektedir (131).

Sıçanların orta platform, açık kol ve kapalı yolda geçirdikleri zamanın yüzdesi yazılım aracılığı ile alınmış ve her bir grup için ortalama standart sapma ve standart hata hesaplanmıştır. Sıçanların aynı haftada gruplar arası istatistiksel farklılığına bakılmıştır.

Başlangıç, 7., 14., 21. ve 28. gün olmak üzere toplam 5 kere saat 14:00-18:00 saatleri arasında her hafta aynı grup sırası izlenerek her bir sıçan için 5 dakikalık kayıtlar alınmıştır. Her bir kayıt 7500 verinin toplamıdır (133).

Sıçanlar ilk kez teste alındığında açık kolda daha az zaman, kapalı kolda daha fazla zaman geçirerek anksiyete benzeri davranış göstermektedirler (134).

3.10. Perirenal Yağ Kütlesinin Alınması ve Deneyin Sonlandırılması

Deney protokolü tamamlandıktan sonra intraperitoneal ketamin (35mg/kg) ve xylazine (5mg/kg) enjeksiyonu yapılmış ve her beş dakikada bir hayvanların anestezi parmak kıstırma yanıtıyla kontrol edilmiştir. Servikal dislokasyonla ötenazi yapıldıktan sonra perirenal beyaz adipoz doku inguinal fossadan açılarak dikkatlice alınmış ve tartılmıştır (135, 136).

3.11. İstatistiksel Analiz

Çoklu sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip tekrarlı değişkenler için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; normal dağılıma sahip olmayan tekrarlı değişkenler için Friedman testi uygulanmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımlı grup karşılaştırılmasında eşleştirilmiş T testi, normal dağılıma sahip olmayanlar için Wilcoxon testi uygulanmıştır. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma sahip değişkenler için One-Way Anova ve Tukey çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Kruskal wallis çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Korelasyon Spearman Bivariate ve Partial korelasyon analizi yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik normal dağılan verilerde ortalama \pm standart sapma \pm standart hata; normal dağılmayan verilerde median (inter quartile range) olarak verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows Version 22.0 paket programı kullanılmış ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Grafikler Microsoft Office Excel 2013'de oluşturulmuştur.

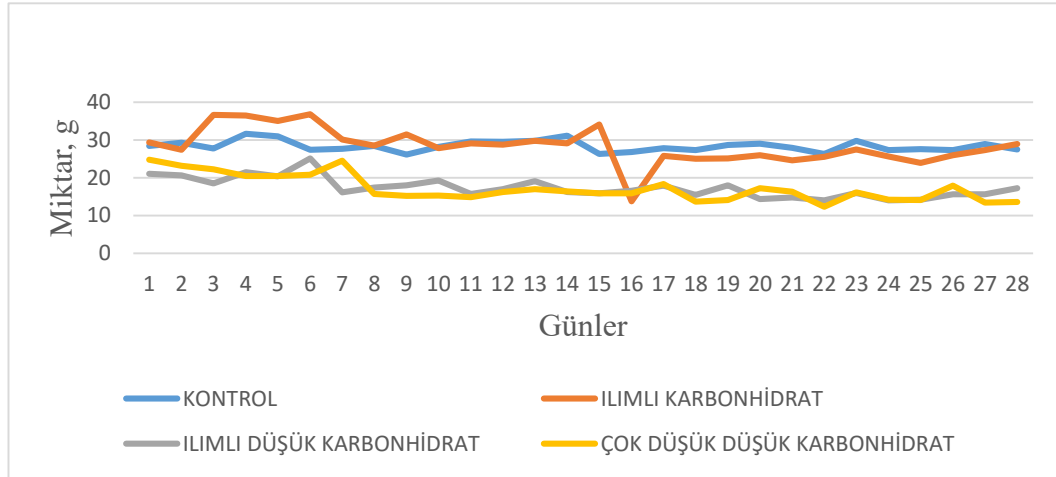
4. BULGULAR

Kontrol (K), ılımlı karbonhidrat (IK), ılımlı düşük karbonhidrat (IDK), çok düşük karbonhidrat (ÇDK) diyetlerinden birini tüketen toplam 40 sıçanın verilerinden oluşan bu çalışma bulguları; ağırlık, β hidroksibütirat düzeyi, davranış analizi ve yükseltilmiş artı labirent testi haftalara göre, yem tüketim kaydı günlük olarak verilmiştir.

4.1. Yem Tüketim Miktarı

Grupların yem tüketim miktarı (g) ortalama ve median değerleri Tablo 4.1.1.'de; günlük yem tüketim miktarının günlere göre değişimi Grafik 4.1.1.'de gösterilmiştir.

Günlük yem tüketim miktarının gruplar arası istatistiksel analizi yapıldığında ÇDK; K ($p<0.05$) ve IK'dan ($p<0.05$); IDK, K ($p<0.05$) ve IK ($p<0.05$)'dan anlamlı düşük bulunmuştur. İlimli düşük karbonhidrat ile ÇDK ($p>0.05$) ve K ile IK ($p>0.05$) arasında anlamlı fark bulunmamıştır.



Grafik 4.1.1. Yem tüketiminin günlere göre değişimi

Tablo 4.1.1. Grupların yem tüketim miktarı (g) ortalama ve median değerleri

	Kontrol (n=10)	İlımlı karbonhidrat (n=10)	İlımlı düşük karbonhidrat (n=10)	Çok düşük karbonhidrat (n=10)	p
	X ±Ss	X ±Ss	X ±Ss	X ±Ss	
Günlük alınan yem tüketim miktarı. g	28.39 ±1.44 ^{a, b}	28.40 ±4.73 ^{a, b}	17.34 ±2.11	16.1 [5.57]	<0.001

Normal dağılmayan verilerin ortalamaları Median [interquartile range] olarak gösterilmiştir.

Tablodaki p değeri gruplar arası ortalamalar arasındaki farkın Kruskal Wallis testine göre anlamlılığını göstermektedir. p<0.05

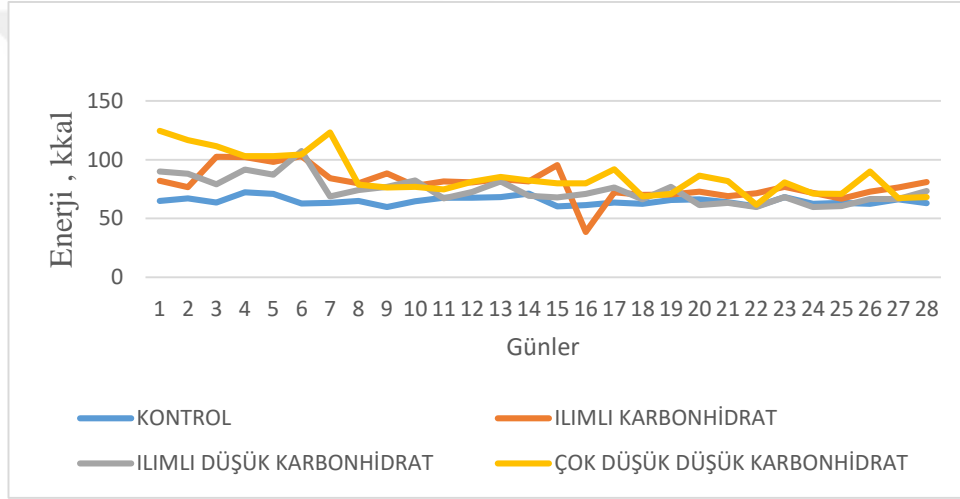
a: Aynı satırda ılımlı karbonhidrat grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir. p<0.05

b: Aynı satırda çok düşük karbonhidrat grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir. p<0.05

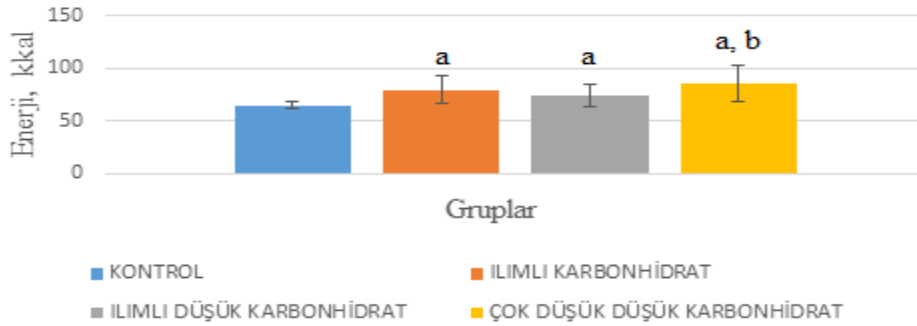
4.2. Diyetle Enerji Alımı

Grupların enerji alım ortalamaları ve standart sapma veya değerleri Tablo 4.2.1.'te; günlere göre değişimi Grafik 4.2.1'de ve ortalama alınan enerji Grafik 4.2.2'de verilmiştir.

Gruplar arası günlük alınan ortalama enerjinin istatistiksel analizi yapıldığında ÇDK, K ($p<0.05$) ve IDK'tan ($p<0.05$) anlamlı düzeyde yüksekken ÇDK ile IK ($p>0.05$) arasında anlamlı fark bulunmamıştır. IDK; K ($p<0.05$) ve IK'tan ($p<0.05$); IK, K'den ($p<0.05$) anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir.



Grafik 4.2.1. Enerji alımının günlere göre değişimi



a: kontrolle b:ılımlı düşük karbonhidrat grubu ile anlamlı farklılık

Grafik 4.2.2. Günlük alınan enerji ortalaması

Tablo 4.2.1. Grupların enerji alım ortalamaları ve standart sapma veya değerleri

	Kontrol (n=10) X ±Ss	İlımlı karbonhidrat (n=10) X ±Ss	İlımlı düşük karbonhidrat (n=10) X ±Ss	Çok düşük karbonhidrat (n=10) X ±Ss	p
Enerji alımı, kkal	65.18 ±3.37	79.54 ±13.24 ^a	74.06 ±11.26 ^a	81.07 [27.99] ^{a, b}	<0.001

Normal dağılmayan verilerin ortalamaları Median [interquartile range] olarak gösterilmiştir

Tablodaki p değeri gruplar arası ortalamalar arasındaki farkın Kruskal Wallis testine göre anlamlılığını göstermektedir. p<0.05

a: Aynı satırda kontrol grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir. p<0.05

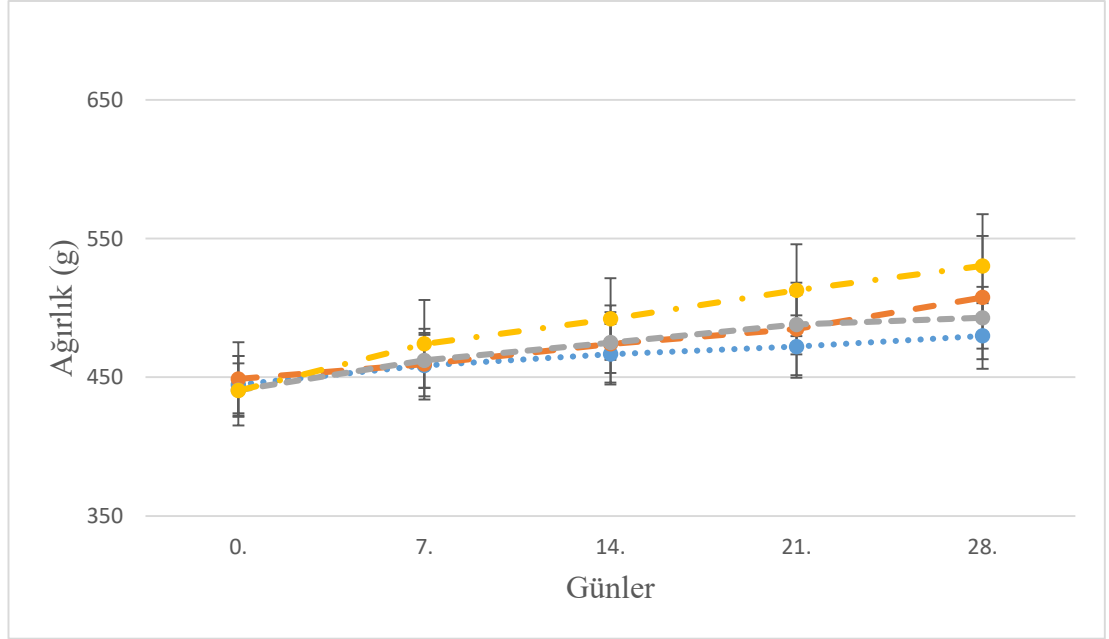
b: Aynı satırda ılımlı düşük karbonhidrat grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir. p<0.05

4.3. Ağırlık

Grupların günlere göre ağırlıkları ve standart sapma değerleri Tablo 4.3.1.'de verilmiştir ve değişim Grafik 4.3.1.'de gösterilmiştir.

Zaman ve grup etkisi vücut ağırlık üzerinde istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($F=11.391$, $p<0.05$). (Tablo 4.3.1.).

Sıçanların vücut ağırlığı değerleri Tablo 4.3.2.'de verilmiştir. Deney başlangıcında gruplar arası vücut ağırlıkları arasında istatistiksel açıdan önemli fark bulunmamıştır ($p>0.05$), deney sonunda ÇDK grubu kontrolden anlamlı yüksek düzeyde ağırlığa sahip bulunmuştur ($p<0.05$). Ağırlık artışı ve ağırlık artış oranı ÇDK grubunda K, IK ve IDK'dan anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).



Grafik 4.3.1.Vücut ağırlığının günlere göre değişimi

Tablo 4.3.1. Grupların vücut ağırlık ortalamaları ve standart sapma değerleri

Ağırlık (g)	Kontrol	İlımlı karbonhidrat	İlımlı düşük karbonhidrat	Çok düşük karbonhidrat	F	p
	(n=10)	(n=10)	(n=10)	(n=10)		
	X± Ss	X± Ss	X± Ss	X± Ss		
Başlangıç	444.6 ±20.7	448.8 ±26.4	440.7 ±19.2	440.3 ±25.0		
7. Gün	458.4 ±22.2	459.5 ±25.4	462.20 ±19.6	474.0 ±31.6		
14. Gün	466.6 ±21.9	474.0 ±27.7	475.0 ±21.8	492 ±29.4	11.391	<0.001
21. Gün	472.1 ±22.4	484.8 ±33.3	488.0 ±21.4	512.7 ±33.1		
28. Gün	479.8 ±23.6	507.5 ±44.4	492.9 ±22.3	530.2 ±37.4		

Zaman ve grup etkisi tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile test edilmiştir p<0.05

Tablo 4.3.2. Gruplara göre sıçanların vücut ağırlıklarına ilişkin veriler

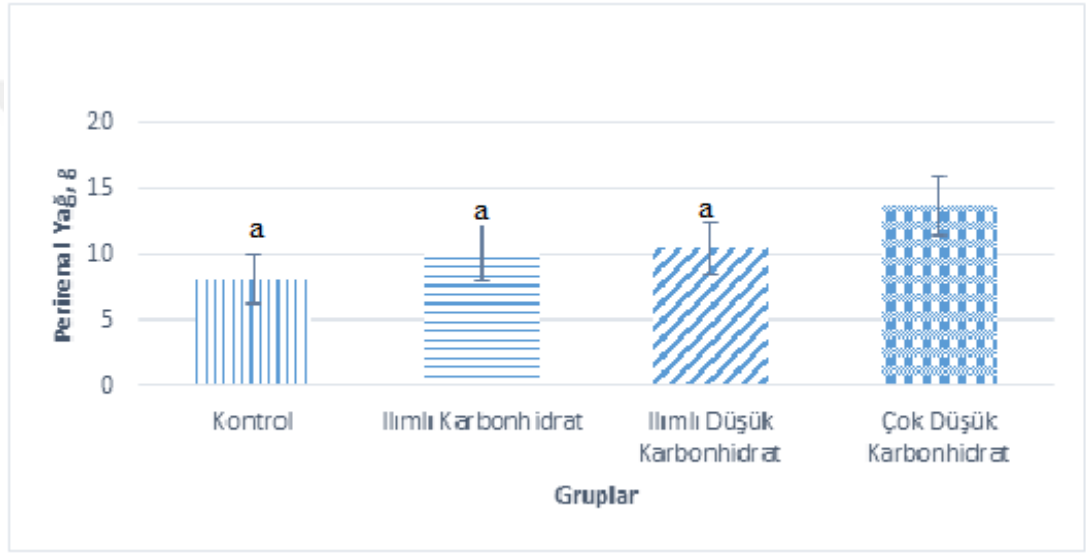
	Kontrol	İlımlı karbonhidrat	İlımlı düşük karbonhidrat	Çok düşük karbonhidrat	p
	X± Ss	X± Ss	X± Ss	X± Ss	
Deney başlangıç vücut ağırlığı (g)	444.6 ±20.7	448.8 ±26.4	440.7 ±19.2	440.3 ±25.0	0.828
Deney sonu vücut ağırlığı (g)	479.8 ±23.6 ^a	507.5 ±44.4	492.9 ±22.3	530.2 ±37.4	0.012
Vücut ağırlığı artışı (g)	35.2 ±15.1 ^a	58.7 ±30.92 ^a	52.2 ±10.01 ^a	89.9 ±14.8	<0.001
Vücut ağırlığı artış oranı (%)	7.9 ±3.5 ^a	13.04 ±6.8 ^a	11.85 ±2.3 ^a	20.3 ±2.6	<0.001

Tablodaki p değeri gruplar arası ortalamalar arasındaki farkın One-Way ANOVA-Tukey göre anlamlılığını göstermektedir p<0.05
a: Aynı satırda çok düşük karbonhidrat grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir. p<0.05

4.4. Perirenal Yağ

Grupların perirenal yağ (g) miktarlarının ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.4.1 verilmiş, Grafik 4.4.1.'de gösterilmiştir. perirenal yağ miktarının vücut ağırlığındaki yüzdesine ilişkin bulgular Tablo 4.4.2.'de verilmiştir.

Perirenal yağ miktarları K ($p<0.05$), IK ($p<0.05$) ve IDK ($p<0.05$) gruplarında ÇDK'dan anlamlı düzeyde düşük bulunurken. K, IK ve IDK grupları arasında fark bulunmamıştır.



a: çok düşük karbonhidrat grubundan anlamlı düzeyde farklılık $p<0.05$

Grafik 4.4.1. Grupların perirenal yağ miktarları

Perirenal yağ miktarının vücut ağırlığındaki yüzdesi gruplar arası karşılaştırıldığında ÇDK grubu K ($p<0.05$), IK ($p<0.05$) ve IDK'dan ($p<0.05$) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 4.4.2).

Tablo 4.4.1. Grupların perirenal yağ miktarı ortalaması ve standart sapma değerleri

	Kontrol (n=10)	İlımlı karbonhidrat (n=10)	İlımlı düşük karbonhidrat (n=10)	Çok düşük karbonhidrat (n=10)	p
	X ±Ss	X ±Ss	X ±Ss	X ±Ss	
Perirenal Yağ, g	8.1 ±1.9 ^a	10.31 ±2.3 ^a	10.49 ±2.0 ^a	13.7 ±2.2	< 0.001

Tablodaki p değeri grupların ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığını göstermektedir. p<0.05

Aynı sayı ile gösterilen ortalamalar arasındaki fark One-Way ANOVA testine göre anlamlıdır. p<0.05

a: Aynı satırda çok düşük karbonhidrat grubundan anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir p<0.05

Tablo 4.4.2. Grupların perirenal yağ miktarlarının vücut ağırlığındaki yüzdesine ilişkin bulgular

	Kontrol (n=10)	İlımlı karbonhidrat (n=10)	İlımlı düşük karbonhidrat (n=10)	Çok düşük karbonhidrat (n=10)	p
	X ±Ss	X ±Ss	X ±Ss	X ±Ss	
Perirenal yağ miktarının vücut ağırlığındaki yüzdesi	1.98 ±0.36 ^a	2.03 ±0.42 ^a	2.12 ±0.11 ^a	2.57 ±0.92	< 0.001

Tablodaki p değeri grupların ortalamaları arasındaki farkın One-Way Anova-Tukey'ye göre anlamlılığını göstermektedir. p<0.05

a: Aynı satırda çok düşük karbonhidrat grubundan anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir p<0.05

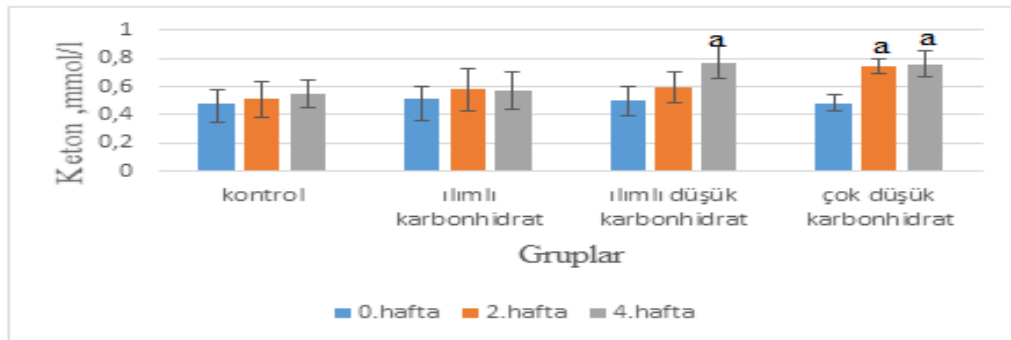
4.5. β -hidroksibütirat

Grupların günlere göre β -hidroksibütirat düzeyleri (mmol/L) ortalama ve median değerleri Tablo 4.5.1’de, grupların β -hidroksibütirat (mmol/L) düzeylerine ilişkin veriler Tablo 4.5.2.’de verilmiştir ve değişim Grafik 4.5.1’de gösterilmiştir.

β -hidroksibütirat düzeyi ortalamalarına zaman etkisi IDK ve ÇDK gruplarında anlamlı düzeydedir ($p<0.05$) (Tablo 4.5.1). Aynı haftalarda farklı grupların istatistiksel analizine bakıldığında başlangıçta gruplar arası fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Farklı yemler tüketildikten 14 ve 28 gün sonra gruplar arası β -hidroksibütirat (mmol/L) düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$; $p<0.05$). ÇDK 14. günde; K ($p<0.05$), IK ($p<0.05$) ve IDK ($p<0.05$) gruplarından anlamlı yüksek bulunmuştur. IDK ve ÇDK grupları 28.günde K ($p<0.05$, $p<0.05$) ve IK ($p<0.05$, $p<0.05$) gruplarından anlamlı yüksek bulunmuş bununla birlikte IDK ile ÇDK ve K ile IK arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p>0.05$; $p>0.05$). IDK 28.günde; ÇDK 14. günde yükselmiş ve bu yükseklik 28. günde de devam etmiştir.

İlımlı düşük karbonhidrat grubu 28. günde başlangıca göre ($p<0.05$) ve 14. güne ($p<0.05$) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çok düşük karbonhidrat grubu 14. ve 28 günlerde başlangıca göre anlamlı düzeyde yüksekken ($p<0.01$, $p<0.01$); 14 ile 28. gün arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmanın başından 28. güne BHB düzeylerinin artışı ve artış oranının gruplar arası farkına bakıldığında IDK ve ÇDK grupları K ve IK grubundan anlam düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 4.5.2) ($p<0.05$, $p<0.05$)



a: başlangıca göre anlamlı düzeyde farklılık $p<0.05$

Grafik 4.5.1. β -hidroksibütiratın günlere göre değişimi

Tablo 4.5.1. Grupların β -hidroksibütirat düzeyi ortalama ve median değerleri

β -hidroksibütirat, mmol/L	Kontrol (n=10)	İlımlı karbonhidrat (n=10)	İlımlı düşük karbonhidrat (n=10)	Çok düşük karbonhidrat (n=10)	p *
	X± Ss	X± Ss	X± Ss	X± Ss	
Başlangıç	0.5 [0.1]	0.51 ±0.08	0.50 ±0.09	0.48 ±0.06	0.839
14. Gün	0.51 ±0.12 ^a	0.58 ±0.14 ^a	0.59 ±0.11	0.70 [0.1]	<0.001
28. Gün	0.6 [0.1] ^{a, b}	0.57 ±0.13 ^{a, b}	0.77 ±0.11	0.70 [0.1]	<0.001
p**	0.356	0.157	<0.05	<0.001	

Normal dağılmayan verilerin ortalamaları Median [interquartile range] olarak gösterilmiştir.

* Grupların BHB düzeyleri arasındaki farklılık Kruskal-Wallis testine göre anlamlıdır p<0.05

**Zaman etkisi Friedman Testine ile değerlendirilmiştir p<0.05.

a: Aynı satırda çok düşük karbonhidrat grubundan anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir p<0.05

b: Aynı satırda ılımlı düşük karbonhidrat grubundan anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir p<0.05

Tablo 4.5.2. Grupların β -hidroksibütirat (mmol/L) düzeylerine ilişkin veriler

	Kontrol	İlımlı karbonhidrat	İlımlı düşük karbonhidrat	Çok düşük karbonhidrat	p
	X± Ss	X± Ss	X± Ss	X± Ss	
Deney başlangıç BHB (mmol/L)	0.5 [0.1]	0.51 ±0.08	0.50 ±0.09	0.48 ±0.06	0.839
Deney sonu BHB (mmol/L)	0.6 [0.1]	0.57 ±0.13	0.77 ±0.11 ^{a, b}	0.70 [0.1] ^{a, b}	0.012
β -hidroksibütirat artış (mmol/L)	0.07 ±0.11	0.06 ±0.18	0.27 ±0.13 ^{a, b}	0.28 ±0.09 ^{a, b}	0.003
β -hidroksibütirat artış oranı (%)	18.5 ±33.3	16.6 ±38.2	58.3 ±21.5 ^{a, b}	59.8 ±21.5 ^{a, b}	<0.001

Normal dağılmayan verilerin ortalamaları Median [interquartile range] olarak gösterilmiştir.

Tablodaki p değeri grupların ortalamaları arasındaki farkın Kruskal Wallis veya One-Way ANOVA'ya göre anlamlılığını göstermektedir. p<0.05

a: Aynı satırda kontrol ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir p<0.05

b: Aynı satırda ılımlı karbonhidrat grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir p<0.05

4.6. Davranış Analizi

Davranış analizi lokomotor aktivite süresi, hareketsizlik süresi ve mesafe verileri üzerinden değerlendirilmiştir. Çok düşük karbonhidrat grubunda 28. günde kalibrasyon hatası nedeniyle bir hayvanın verisi (6 numara) çalışma dışı bırakılmıştır.

4.6.1. Locomotor aktivite süresi

Grupların lokomotor aktivite süresi ortalama ve median değerleri Tablo 4.6.1.1.'de, lokomotor aktiviteye ilişkin veriler Tablo 4.6.1.2.'de gösterilmiştir.

Locomotor aktivite tekrarlı ölçümlerin varyans analizine göre kontrol, ılımlı karbonhidrat, ılımlı düşük karbonhidrat ve çok düşük karbonhidrat grupları çalışma süresince anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir (Tablo 4.6.1.1).

Locomotor aktivite süresinin gruplar arası farklılığına bakıldığında başlangıç, 7., 14., 21. günlerde gruplar arası farklılık görülmezken ($p>0.05$); 28. günde çok düşük karbonhidrat grubu kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.6.1.) .

Locomotor aktivite artışı gruplar arası farklılık göstermezken ($p>0.05$), lokomotor aktivite artış oranı kontrolle çok düşük karbonhidrat grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($p< 0.05$) (Tablo 4.6.1.2) .

Tablo 4.6.1.1. Gruplara göre lokomotor aktivite süresi (sn) ortalama ve medyan değerleri

Lokomotor aktivite süresi, sn	Kontrol	İlmlı karbonhidrat	İlmlı düşük karbonhidrat	Çok düşük karbonhidrat	p*
	X ±Ss ± Sx	X ±Ss ± Sx	X ±Ss ± Sx	X ±Ss ± Sx	
Başlangıç	7.5 [17]	16.6 ±12.2 ±3.8	15.2 ±12.1 ±3.8	11.8 ±1.7 ±3.5	0.765
7. Gün	3.3 [5]	7.4 ±8.1 ±2.5	7.6 ±7.7 ±2.4	6.3 ±14.4 ±4.8	0.70
14. Gün	7.6 ±5.9 ±1.8	9.7 ±9.7 ±3.0	11.8 ±10.3 ±3.2	14.4 ±15.8 ±5.2	0.579
21. Gün	7.7 ±8.5 ±2.7	6.6 [14]	8.7 ±4.8 ±1.5	19.0 ±14.4 ±4.8	0.092
28. Gün	2.7 ±2.7 ±0.8 ^a	7.7 ±6.7 ±2.1	10.6 ±7.7 ±2.4	11.3 [12]	0.008
p**	0.288	0.482	0.345	0.456	

Normal dağılan verilerin ortalama, standart sapma ve standart hata olarak gösterilmiştir.

Normal dağılmayan verilerin ortalamaları Median [interquartile range] olarak gösterilmiştir.

* Grupların lokomotor aktivite süreleri arasındaki farklılık Kruskal-Wallis veya One-Way Anova-Tukey testine göre anlamlıdır p<0.05.

** Friedman analizi ile değerlendirilmiştir p<0.05

a: Aynı satırda kontrol grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir p<0.05

Tablo 4.6.1.2. Grupların lokomotor aktivitelerine ilişkin veriler

	Kontrol	İlımlı karbonhidrat	İlımlı düşük karbonhidrat	Çok düşük karbonhidrat	p
	X± Ss	X± Ss	X± Ss	X± Ss	
Lokomotor aktivite artış (sn)	-8.3 ±8.7	-8.9 ±10.2	-2.1 [7.1]	1.2 ±14.6	0.236
Lokomotor aktivite artış oranı (%)	-83.6 [86.9] ^a	-38.2 ±51.5	-28.2 [50.1]	83.7 ±152.4	0.021

Normal dağılmayan verilerin ortalamaları Median [interquartile range] olarak gösterilmiştir.

Tablodaki p değeri gruplar arası ortalamalar arasındaki farkın Kruskal Wallis testine göre anlamlılığını göstermektedir. p<0.05

a: Aynı satırda kontrol grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir p<0.05

4.6.2. Hareketsizlik Süresi

Grupların hareketsizlik süresi ortalamaları, standart sapma ve standart hataları Tablo 4.6.2.1’de gösterilmiştir.

Aynı haftalarda farklı grupların hareketsizlik süreleri kıyaslandığında 7. günde ÇDK, K ($p<0.05$) ve IK’dan ($p<0.05$); 14. ve 21. günlerde ÇDK, K’dan ($p<0.05$, ($p<0.05$); 28. günde ÇDK, K ($p<0.05$)ve IK’dan ($p<0.05$) anlamlı düşük bulunmuştur. ÇDK ile IDK arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kontrol, ılımlı karbonhidrat ve çok düşük karbonhidrat gruplarının hareketsizlik süresine zamanın etkisi anlamlı bulunurken($p<0.05$), ılımlı düşük karbonhidrat grubunda zamanın etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6.2.1.),

Kontrol ve ılımlı karbonhidrat grubu hareketsizlik süresi son haftada başlangıca göre artış göstermiştir ($p<0.05$, $p<0.05$). Çok düşük karbonhidrat grubunun hareketsizlik süresinde Friedman testine göre anlamlı düzeyde farklılık bulunurken ($p<0.05$) (Tablo 4.6.2.1.), eşleştirilmiş t-test sonucuna göre başlangıç ve son ölçümlerde anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kontrol ve ılımlı karbonhidrat grubu hareketsizlik süresi artışı ve artış oranı; çok düşük karbonhidrat grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.6.2.2).

Tablo 4.6.2.1. Grupların hareketsizlik süresi (sn) ortalama ve median değerleri

Hareketsizlik süresi, sn	Kontrol X ±Ss ± Sx	İlımlı karbonhidrat X ±Ss ± Sx	İlımlı düşük karbonhidrat X ±Ss ± Sx	Çok düşük karbonhidrat X ±Ss ± Sx	p**
Başlangıç	130.7 ±77.6 ±24.5	139.5 ±128.2 ±40.5	138.5 ±90.8 ±28.7	185.1 ±101.3 ±33.8	0.766
7. Gün	258.7 ±93.1 ±29.4 ^a	310.8 [177] ^a	149.0 ±88.3 ±27.9	37.3 [178]	0.001
14. Gün	244.5 ±76.7 ±24.2 ^a	157.4 ±79.5 ±25.1	226.2 [57]	119.2 [84]	0.01
21. Gün	293.9 ±108.8 ±34.3 ^a	194.5 ±101.8 ±32.2	234.2 ±58.3 ±19.4	146.4 ±87.2 ±27.5	0.005
28. Gün	276.8 [211] ^a	307.7 ±165.1 ±42.7 ^a	243.0 ±89.2 ±28.2	166.2 ±98.0 ±32.6	0.019
p**	0.001	0.025	0.054	0.032	

Normal dağılan verilerin ortalama, standart sapma ve standart hata olarak gösterilmiştir.

Normal dağılmayan verilerin ortalamaları Median [interquartile range] olarak gösterilmiştir.

* Grupların hareketsizlik süreleri arasındaki farklılık Kruskal-Wallis veya One-Way Anova-Tukey testine göre anlamlıdır p<0.05.

** Friedman Testine göre anlamlıdır p<0.05

a: Aynı satırda çok düşük karbonhidrat grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir p<0.05

Tablo 4.6.2.2. Grupların hareketsizlik sürelerine ilişkin veriler

	Kontrol	İlımlı karbonhidrat	İlımlı düşük karbonhidrat	Çok düşük karbonhidrat	
	X± Ss ± Sx	X± Ss ± Sx	X± Ss ± Sx	X± Ss ± Sx	p
Hareketsizlik süresi artış (sn)	176.0 ±120.9 ±38.2 ^a	168.2 ±129.0 ±40.9 ^a	104.5±127.2±40.2	-19.3 ±87.2 ±29.0	0.003
Hareketsizlik süresi artış oranı (%)	225.7 ± 213.4 ±67.5 ^a	329.4 ±320.0 ±101.2 ^a	108.6 [288.4]	-2.2 ±54.1 ±18.0	0.006

Normal dağılan verilerin ortalama, standart sapma ve standart hata olarak gösterilmiştir.

Normal dağılmayan verilerin ortalamaları Median [interquartile range] olarak gösterilmiştir.

Tablodaki p değeri gruplar arası ortalamalar arasındaki farkın Kruskal Wallis testine göre anlamlılığını göstermektedir. p<0.05

a: Aynı satırda çok düşük karbonhidrat grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir p<0.05

4.6.3. Mesafe

Grupların aldıkları mesafe ortalamaları ve median değerleri Tablo 4.6.3.1.'de gösterilmektedir.

Grupların aldıkları mesafe tekrarlı ölçüm analizinde farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.6.3.1).

Aynı haftada gruplar arası ortalamaların istatistiksel analizi yapıldığında anlamlı düzeyde farklılıklar bulunmamıştır ($p>0.05$) .



Tablo 4.6.3.1. Grupların mesafe ortalama ve median değerleri

Mesafe, m	Kontrol	İlımlı karbonhidrat	İlımlı düşük karbonhidrat	Çok düşük karbonhidrat	p*
	(n=10)	(n=10)	(n=10)	(n=10)	
	X ±Ss ± Sx	X ±Ss ± Sx	X ±Ss ± Sx	X ±Ss ± Sx	
Başlangıç	0.55 ±0.44 ±0.14	1.01 ±0.90 ±0.28	0.81 ±0.75 ±0.23	0.56 ±0.64 ±0.21	0.970
7. Gün	0.13 [0]	0.37 ±0.40 ±0.129	0.47 ±0.52 ±0.16	0.97 ±0.88 ±0.29	0.053
14. Gün	0.53 ±0.36 ±0.11	0.48 [1]	0.54 [1]	0.83 ±1.1 ±0.39	0.975
21. Gün	0.44 ±0.47 ±0.14	0.34 [1]	0.48 ±0.32 ±0.10	1.01 ±0.91 ±0.30	0.193
28. Gün	0.17 ±0.16 ±0.05	0.38 ±0.41 ±0.13	0.58 ±0.50 ±0.16	0.66 ±0.43 ±0.14	0.053
p**	0.166	0.195	0.224	0.216	

Normal dağılan verilerin ortalama, standart sapma ve standart hata olarak gösterilmiştir.

Normal dağılmayan verilerin ortalamaları Median [interquartile range] olarak gösterilmiştir.

* Grupların lokomotor aktivite süreleri arasındaki farklılık Kruskal-Wallis veya One-Way Anova-Tukey testine göre anlamlıdır p<0.05.

** Friedman Testine göre anlamlıdır p<0.05

4.7. Yükseltilmiş artı labirent testi

Yükseltilmiş artı labirent testinde açık ve kapalı kolda geçirilen zaman yüzdelerinin median değerleri Tablo 4.7.1. ve 4.7.2’de; kapalı ve açık kola ilişkin diğer verileri de Tablo 4.7.3.’te verilmiştir.

Grupların kapalı ve açık kolda geçirilen zaman yüzdeleri başlangıç, 7, 14, 21 ve 28. günlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.7.1, Tablo 4.7.2)

Kapalı ve açık kolda kalış yüzdeleri zamana göre kontrol, ılımlı karbonhidrat, çok düşük karbonhidrat grupları tekrarlanmış testlerde farklılık göstermezken, ılımlı düşük karbonhidrat grubu anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği bulunmuştur (p(Tablo 4.7.1., Tablo 4.7.2). Açık ve kapalı kolda geçirilen zaman yüzdelerindeki artış ve artış oranına göre ise farklılık göstermediği belirlenmiştir (Tablo 4.7.3).

Tablo 4.7.1. Gruplara göre kapalı kolda geçirilen zaman yüzdelerinin median değerleri

	Kapalı Kolda Geçirilen Zaman Yüzdesi				p*
	Kontrol (n=10)	İlımlı karbonhidrat (n=10)	İlımlı düşük karbonhidrat (n=10)	Çok düşük karbonhidrat (n=10)	
	Median [interquartile range]	Median [interquartile range]	Median [interquartile range]	Median [interquartile range]	
Başlangıç	96.3 [14.9]	65.3 [50.1]	81.7 [39.2]	88.6 [19.8]	0.135
7. Gün	97.8 [79.5]	94.9 [56.6]	98.9 [12.2]	92.1 [12.0]	0.983
14. Gün	91.0 [15.7]	91.2 [16.5]	74.5[32.7]	91.3 [7.2]	0.637
21. Gün	86.8 [13.8]	94.8 [31.7]	97.3[9.3]	97.4 [5.59]	0.645
28. Gün	94.4 [5.9]	93.7 [72.6]	72.5 [48.9]	97.7 [31.5]	0.160
p**	0.112	0.446	0.002	0.051	

* Grupların kapalı kolda geçirilen zaman yüzdeleri arasındaki farklılık Kruskal-Wallis testine göre anlamlıdır p<0.05.

** Friedman Testine göre anlamlıdır p<0.05

Tablo 4.7.2. Gruplara göre açık kolda geçirilen zaman yüzdelerinin median değerleri

	Açık Kolda Geçirilen Zaman Yüzdesi				p
	Kontrol (n=10)	İlımlı karbonhidrat (n=10)	İlımlı düşük karbonhidrat (n=10)	Çok düşük karbonhidrat (n=10)	
	Median [interquartile range]	Median [interquartile range]	Median [interquartile range]	Median [interquartile range]	
Başlangıç	0.4 [1.3]	6.4 [45.3]	1.5 [16.2]	1.3 [13.6]	0.202
7. Gün	0.3 [10.3]	0.3 [44.9]	0.3 [0.7]	3.1 [12.8]	0.658
14. Gün	0.8 [10.3]	1.3 [7.9]	11.2 [18.1] ^c	4.7 [6.2]	0.178
21. Gün	7.2 [12]	2.6 [12.0]	0.1 [1.5] ^c	1.0 [1.5]	0.350
28.Gün	0.4 [4.2]	1.0 [12.1]	4.2 [15.9]	1.0 [23.4]	0.140
p	0.358	0.426	0.001	0.224	

* Grupların açık kolda geçirilen zaman yüzdeleri arasındaki farklılık Kruskal-Wallis testine göre anlamlıdır p<0.05.

** Friedman Testine göre anlamlıdır p<0.05

Tablo 4.7.3. Kapalı ve açık kolda geçirilen zaman yüzdelere ilişkin veriler

	Kontrol	Ilımlı karbonhidrat	Ilımlı düşük karbonhidrat	Çok düşük karbonhidrat	p*
	Median [interquartile range]	Median [interquartile range]	Median [interquartile range]	Median [interquartile range]	
Kapalı kolda geçirilen zaman yüzdesinde artış (sn)	-197.1 [28.4]	-132.4 [121.1]	-176.6 [98.3]	-167.7 [80.8]	0.428
Kapalı kolda geçirilen zaman yüzdesindeki artış yüzdesi (%)	0.1 [12.6]	9.5 [114.2]	-4.6 [46.4]	10.9 [52.8]	0.417
Açık kolda geçirilen zaman yüzdesinde artış (sn)	-0.4 [3.1]	-6.2 [34.0]	2.7 [8.2]	-0.6 [60.0]	0.068
Açık kolda geçirilen zaman yüzdesindeki artış yüzdesi (%)	-100.0 [37.5]	-94.5 [60]	374 [2160]	-30 [5070]	0.071

Gruplar arasındaki farklılık Kruskal-Wallis testine göre anlamlıdır $p < 0.05$.

4.8. Ağırlık ile Bazı Parametreler Arasındaki İlişki

Ağırlık ile perirenal yağ miktarı, lokomotor aktivite süresi (sn), hareketsizlik süresi (sn) ve mesafe (m) arasındaki ilişki Tablo 4.8.1.'de gösterilmiştir.

Çok düşük karbonhidratlı diyet tüketen grubun vücut ağırlığı ile perirenal yağ miktarı arasında pozitif yönde yüksek korelasyon bulunmuştur ($r=0.754$; $p=0.012$). Kontrol, ılımlı karbonhidrat ve ılımlı düşük karbonhidrat gruplarının ağırlıkları ile enerji alımları, perirenal yağ miktarları, davranış parametreleri arasında korelasyon bulunmamıştır.

4.9. Kan Keton Düzeyi ile Davranış Parametreleri Arasındaki İlişki

Kan keton düzeyi ile davranış parametreleri arasındaki ilişki tablo 4.9.1.'de gösterilmiştir.

Kan keton düzeyi ile lokomotor aktivite, hareketsizlik süresi, mesafe arasında korelasyon bulunmamıştır.

4.10. Alınan Yağ Miktarı ile Davranış Parametreleri Arasındaki İlişki

Farklı grupların aldığı yağ miktarı ile davranış parametreleri arasında ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.10.1.).

Tablo 4.8.1. Ağırlık ile bazı parametreler arasındaki ilişki

	Ağırlık (g)							
	Kontrol (n=10)		İlımlı karbonhidrat (n=10)		İlımlı düşük karbonhidrat (n=10)		Çok düşük karbonhidrat (n=10)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Perirenal yağ miktarı, g	0.585	0.075	0.188	0.603	0.610	0.061	0.754	0.012
Enerji, kkal	-0.232	0.518	-0.079	0.829	0.518	0.125	0.012	0.973
Lokomotor aktivite, sn	0.284	0.426	0.511	0.132	-0.195	0.589	0.367	0.332
Hareketsizlik süresi, sn	0.39	0.265	-0.103	0.777	0.585	0.075	-0.402	0.284
Mesafe, m	0.49	0.892	0.243	0.498	-0.305	0.392	0.333	0.381

r: Spearman korelasyon katsayısı p<0.05

Tablo 4.9.1. Kan ketonu düzeyi ile davranış parametrelerinin ilişkisi

		Kan keton düzeyi (mmol/L)							
		Kontrol (n=10)		İlımlı karbonhidrat (n=10)		İlımlı düşük karbonhidrat (n=10)		Çok Düşük karbonhidrat (n=10)	
		14.Gün	28.Gün	14.Gün	28.Gün	14.Gün	28.Gün	14.Gün	28.Gün
Lokomotor	r	-0.086	0,131	0,424	0,287	0,376	-0,427	-0,451	0,076
aktivite (sn)	p	0,839	0,757	0,295	0,490	0,359	0,292	0,262	0,871
Hareketsizlik	r	0,469	0,338	0,660	-0,668	0,116	-0,016	-0,693	0,291
(sn)	p	0,242	0,414	0,075	0,070	0,784	0,971	0,057	0,527

r= Partial korelasyon katsayısı p<0.05

Tablo 4.10.1. Yağ miktarı ile davranış parametreleri arasındaki ilişki

		Yağ miktarı, g							
		Kontrol (n=10)		İlımlı karbonhidrat (n=10)		İlımlı düşük karbonhidrat (n=10)		Çok düşük karbonhidrat (n=9)	
		r	p	r	p	r	p	r	P
Lokomotor aktivite, sn		-0.305	0.392	-0.043	0.907	0.444	0.199	0.444	0.199
Hareketsizlik, sn		-0.450	0.192	0.345	0.328	-0.304	0.939	-0.304	0.393
Mesafe, m		-0.203	0.574	0.006	0.987	0.140	0.700	0.140	0.700

r= Spearman korelasyon katsayısı p<0.05

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, farklı karbonhidrat ve yağ örüntüsüne sahip dört farklı diyetin Wistar albino erkek sıçanların vücut ağırlığı, perirenal yağ miktarı, yem tüketimi, enerji alımı, kan beta hidroksibütirat düzeyi, hareketsizlik ve lokomotor aktivite süreleri değerlendirilmiştir. Bulgular 1) Sıçanların vücut ağırlıkları, perirenal yağ miktarları ve enerji alımı 2) Kan keton düzeyi 3) Davranış parametreleri 4) Kan keton düzeyi ve davranış parametreleri ilişkisi olmak üzere 4 başlıkta tartışılmıştır.

5.1. Farklı Karbonhidrat Örüntüsüne Sahip Diyetlerin Vücut Ağırlıkları, Perirenal Yağ Miktarları ve Enerji Alımına Etkisi

Kemirgenlerde obezite, total enerji alımının %30-78'i olan yüksek yağlı diyetler ya da şekerden zengin besinlerle (kafeterya diyeti) ile oluşturulmaktadır (7-9). Obezitenin indüklenmesinde yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı diyetler; yüksek karbonhidratlı, düşük yağlı diyetlerden daha etkili bulunmuştur (137). Ziegler ve ark. (48) çalışmalarında yüksek yağlı, ketojenik diyetle (69 gram/100 gram kuyruk yağı, 0.5 gram/100 gra, ayçiçek yağı, 24 gram/100 gram protein, 0 g/100 gram karbonhidrat) beslenen hayvanların kontrolden daha az ağırlık kazandığını rapor etmiştir.

Ad libitum beslenen hayvanların 12-22 ay arasında vücut ağırlıkları maksimum seviyeye çıkmaktadır ve epididimal ve perirenal yağ deposunda hipertrofik büyüme görülmektedir (138). Fazla enerji beyaz yağ dokusunun adipozitlerinde tıraçilgliserol olarak depolanmaktadır (139).

Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin sirkadian ritimlerinin değiştiği, aydınlık fazla besin tüketimlerinin labaratuvar yemi yiyenlerden daha fazla olduğu belirtilmiştir (140).

Bu çalışmada çok düşük karbonhidratlı diyet grubu 21. ve 28. günde kontrolden daha yüksek vücut ağırlığına sahipken, ılımlı karbonhidrat, ılımlı düşük karbonhidrat grupları ile arasında fark bulunmamıştır (Tablo 4.1.1.). Çok düşük karbonhidrat içeriğine sahip diyetle beslenen sıçanların perirenal yağ miktarları diğer üç gruptan anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2.1.). Çok düşük karbonhidratlı diyetle beslenen

sıçanların perirenal yağ miktarı ile ağırlığı arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (Tablo 4.8.1.).

Yüksek yağlı diyetle (Enerjinin %60 yağ) 16 hafta beslenen fareler düşük yağlı diyetle (Enerjinin %10 yağ) beslenen farelerden daha fazla ağırlık kazanmışlardır. Besin alım miktarı 3. günden sonra yüksek yağlı diyet tüketenlerde daha az olmasına rağmen ağırlık kazanımı ilk günden itibaren anlamlı yüksek bulunmuştur. Bunun yanı sıra yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanların adipoz doku miktarı düşük yağlı diyetle beslenenlerden daha fazla artış göstermiştir (141).

Diyetin yağ/karbonhidrat+protein oranı 4:1 olan diyetle beslenen sıçanların 3 haftanın sonunda vücut ağırlıkları kontrolden anlamlı yüksek bulunmuştur (142). Wong ve ark. (92) yaptıkları çalışmada kontrol grubu (3.41 kkal/g; %14 yağ) karşılaştırıldığında enerji yoğunluğu yüksek olan yağlı (4.53 kkal/g; %40 yağ) diyet alan farelerin 6 haftanın sonunda kontrolden daha fazla ağırlık kazandıklarını rapor etmişlerdir. Ghibiondu ve ark. (137) yürüttükleri çalışmada yüksek yağlı (%35 karbonhidrat, %45 yağ, %20 protein, %39 doymuş yağ) diyetle beslenen Sprague-Dawley sıçanların 6 ay sonunda ağırlıkları düşük yağlı diyetle beslenenlerden daha fazla olmuştur. Yağın enerjideki oranı % 45 olan grubun solunum katsayısındaki artış, enerji için karbonhidrat kullanıldığını, yağların depolanmaya yönlendirildiğinin göstergesi olduğu rapor edilmektedir. Yapılan bu çalışmada orta derecede yağ (%17 karbonhidrat, %17 protein, %35 yağ, %13 doymuş) ile beslenmenin 12 haftanın sonunda düşük yağlı diyetle (%10 yağ, %20 proteini %70 karbonhidrat) aralarında ağırlık ve yağ miktarları arasında fark bulunmamıştır. Kümülatif besin alım miktarları 3 grup arasında farklı değilken, kümülatif enerji alımı yüksek yağlı grupta düşük yağlıdan fazladır; düşük yağlı ile ılımlı yağ ve ılımlı yağ ile yüksek yağ arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yine bu çalışmada yüksek yağlı (%35 cho, %45 yağ, %20 protein, %39 doymuş yağ) diyetle beslenen Sprague-Dawley sıçanların ağırlık artışlarının yağ kütlesi artışından kaynaklandığını tespit etmişlerdir (137).

Ziegler ve ark. (48) 30 günlük hayvanlara 8 hafta süresince ketojenik diyet (69 gram/100 gram kuyruk yağı, 0.5 gram/100 gram, ayçiçek yağı, 24 gram/100 gram protein, 0 g/100 gram karbonhidrat) vermiş ve 8 haftanın sonunda ağırlıklarının

kontrol grubundan (11gram/100 gram yağ, 22gram/100gram protein 56 gram/100gram karbonhidrat) anlamlı düşük olduğunu rapor etmiştir.

C57Bl/6 farelere 12 hafta boyunca yüksek yağlı düşük karbonhidratlı (%35 yağ, %45 karbonhidrat) ya da düşük yağlı yüksek karbonhidratlı (%11yağ, %69 karbonhidrat) diyet verilmiş ve çalışmanın sonunda ağırlıkları arasında fark bulunmamıştır (143). Bu çalışmada uygulanan yüksek yağlı düşük karbonhidratlı diyet bizim bu çalışmada ılımlı karbonhidrat grubu; düşük yağlı yüksek karbonhidratlı diyetin yağı ise kontrol grubundan yüksektir. Bahsi geçen düşük yağlı yüksek karbonhidratlı diyet bu çalışmada ılımlı karbonhidrat içeriğine sahip iken düşük yağlı yüksek karbonhidratlı grup ise sıçanların ihtiyacı olan %5 yağlı diyetten daha fazla yağ içeriğine sahiptir. Benzer şekilde bu çalışmada da %50 yağlı yem ile ağırlık kazanımı kontrolden farklı bulunmamıştır (Tablo 4.1.1.)

Enerji yoğunluğunu etkileyen ana faktör besinin yağ ve su içeriğidir. Yağlar enerji yoğunluğunu artırırken su enerji yoğunluğunu azaltmaktadır. Protein ve karbonhidratlar enerji yoğunluğuna çok az katkı sağlamaktadır (52). Besin tüketimini etkileyen en önemli faktör diyetin enerji yoğunluğudur (96). Bu çalışmada K, IK, IDK ve ÇDK diyetlerin enerji yoğunluğu sırasıyla 2.29 kkal/g, 2.8 kkal/g, 4.27 kkal/g, 5.02 kkal/g'dir. Diyetin enerji yoğunluğu arttıkça tüketilen besin miktarı anlamlı düşük bulunmuştur (Tablo 4.3.1.).

Wong ve ark. (92) yaptıkları çalışmada kontrolle (%14 yağ) karşılaştırıldığında enerji yoğunluğu yüksek olan yağlı (%40 yağ) diyet alan farelerin daha az miktarda besin tükettiklerini, kontrolden daha fazla ağırlık kazandıklarını rapor etmişlerdir.

Orta derece karbonhidratlı diyet (%35 karbonhidrat) alan obezlerin çok düşük karbonhidratlı (%4 karbonhidrat) diyet tükettiklerinde daha az besin ve enerji aldığı; iştahının daha az olduğu görülmüştür (79). Benzer şekilde bu çalışmada da IK (Enerjinin %35 karbonhidrat) grubu ÇDK'dan anlamlı düşük besin almıştır (Tablo 4.3.1.).

Erkek Sprague–Dawley sıçanların yüksek yağlı diyet tüketenlerin (Enerji %60 yağ 5.24 kkal/g) aldıkları besin miktarı 3 haftanın sonunda kontrolden (Enerji %10 yağ, 3.85 kkal/g) anlamlı düşük bulunmuştur ancak ağırlık kazanımı yüksek yağlı

diyetle daha fazla olmuştur (115). Sobesky ve ark.'nın (4) yaptıkları çalışmada 3.günde yüksek yağlı diyetle (5.1 kkal/g; Enerjinin %60'ı yağ) beslenen Wistar sıçanların ağırlık artışları kontrol yemi (3.1 kkal/g; Enerjinin %16'ı yağ) ile beslenenlerden anlamlı yüksek bulunmuştur.

İnsan çalışmalarında ağırlık kaybı sağlamak için uygulanan ketojenik diyetlerin düşük yağlı diyetlerden daha fazla ağırlık kaybı sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Sondike ve ark.'nın (73) adolesanlarda, Hustain ve ark.'nın (75). diyabetlilerde ketojenik diyetin etkisini değerlendirdiği çalışmasında ketojenik diyetin daha fazla ağırlık kaybı sağladığını bulmuş ancak çalışmalarda egzersiz kaydı ve besin tüketim kaydı alınmamıştır. Brehm ve ark.'nın (72) yaptığı çalışmada 6 ayın sonunda çok düşük karbonhidratlı diyet yapan sağlıklı kadınların düşük yağlı diyet yapanlardan daha fazla ağırlık kayb ettikleri bulunmuştur. Yancy ve ark.'nın (71) da sağlıklı obez kadınlarda ketojenik ve düşük kalorili düşük yağlı diyetlerin ağırlık kaybına etkisinin değerlendirildiği çalışmada ketojenik diyet yapanların daha fazla ağırlık kayb ettiklerini rapor etmişlerdir. Her iki çalışmada da besin kayıtlarında ketojenik diyet yapanların düşük kalorili diyet yapanlarla aynı enerjiyi aldıklarını bunun ketojenik diyetdeki yağ içeriğinin doygunluk sağlamasından ve besin seçimindeki kısıtlılıktan kaynaklandığını söylemiştir; yine bu yapılan çalışmalarda da egzersiz kaydı alınmamıştır. Veum ve ark.'nın (95) yaptığı randomize kontrollü çalışmada izokalorik çok yüksek yağlı diyet (%73yağ, %10 karbonhidrat) ve düşük yağlı (%30 yağ, %53 karbonhidrat) diyetle beslenen BKI>29 kg/m² olan 30-50 yaş arası erkeklerin 3 ayın sonunda ağırlıkları ve visseral yağ miktarları arasında farklılık bulunmamıştır. Yapılan bu çalışmada hem besin tüketim kaydı hem de egzersiz kaydı alınmıştır. Golay ve ark. (144) hastanede yatan obezlerde 6 hafta süresince 1000kkal/gün %32 protein, %15 yağ,%53 yağ veya 1000 kkal/gün %29 protein,%45 karbonhidrat, %26 yağ içeren diyetlerle sağlanan ağırlık kayıpları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ketojenik diyetin insanlarda uygulanması besin çeşitliliği kısıtlılığı sebebiyle yeterli enerji alınamamasına bu sebeple ağırlık kaybına sebep olmaktadır. Ağırlık kaybına hem egzersiz hem besin alımının etkisinin değerlendirildiği tek insan çalışması Veum ve ark. (95) yaptığı çalışmada izokalorik ketojenik diyetle, düşük yağlı diyet arasında anlamlı fark görülmemiştir. Ketojenik diyetle ağırlık kaybı sağlayan çalışmalarda besin seçimi

kısıtlılığı sebebiyle düşük enerji alınmakta ve ağırlık kaybının bu sebeple olabileceğini düşündürmektedir. İnsanlar besin tüketimi beyan ederken gerçek tüketimlerinden ziyade arzu ettiği alımı beyan ediyor olabileceği diyet müdahalelerini sınırlamaktadır.

Kennedy ve ark. (13) C57BL/6 farelerin 4 hafta boyunca standart laboratuvar yemi (enerjinin %16.7 yağ, %26.8 protein, %54.4 karbonhidrat), ketojenik diyet (enerjinin %95 yağ; %0 karbonhidrat %5 protein) ve yüksek yağlı diyet (enerjinin %45 yağ,%24 protein,%35 karbonhidrat) ile beslemişlerdir. Çalışmanın sonunda ketojenik diyet alan grup ağırlık kaybetmiştir ve bunu UCP2 ekspresyonunu artırmak suretiyle yaptığı önerilmiştir. Yüksek yağlı diyet alan grubun adipoz dokusu standart yem alan ve ketojenik diyet alan farelerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Adipoz doku obezite ile ilişkili inflamasyon, insülin direnci ve dislipidemi majör role sahiptir. Farklı adipoz dokuların lipoliz seviyesi ve trigliserit depo oranlarına göre özel rolleri bulunmaktadır. Abdominal visseral adipoz doku obezite ile ilişkili hastalıkları artırırken, subkutan adipoz doku özellikle vücudun alt tarafında bulunan trigliseritlerin uzun dönem lipotoksik etkilerinden korumaktadır Diyet lipidleri enerji dengesini etkileyerek farklı yağ depolarına farklı etkileri bulunmaktadır (145). Çalışmada bakılan perirenal yağ miktarı abdominal visseral adipoz dokudur, obezite ile ilgili metabolik bozukluklara neden olabilmektedir. Vücut ağırlığı artış oranı en fazla olan çok düşük karbonhidratlı diyet alan grubun perirenal yağ miktarı da diğer gruplardan yüksek bulunmuştur.

Yetişkin sıçanlara verilen izokalorik kontrol, düşük proteinli klasik ketojenik diyet ve yüksek proteinli ketojenik diyetin 4 hafta sonunda kontrol grubu, düşük proteinli klasik ketojenik ve yüksek proteinli ketojenik diyetten daha fazla ağırlık kazanmıştır. Ancak kontrol grubunun perirenal yağ miktarı diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur. Perirenal yağ miktarı en fazla düşük proteinli ketojenik diyetle görülmüştür. Diyetin yağ içeriği arttıkça visseral yağ miktarının arttığı yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. Standart diyet ve KD alan grupların ağırlıkları arasında fark bulunmamıştır ancak visseral adipoz doku (epididimal, retroperitoneal ve subkutan yağ) yağ miktarı standart diyet alan gruptan anlamlı yüksek bulunmuştur (146).

Shen ve ark (116) yüksek yağlı diyet alan hayvanların 10 haftanın sonunda standart laboratuvar yemi ile beslenenlerden anlamlı düzeyde yüksek visseral yağ

miktarına sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada IK ve IDK diyetlerinin yağ içeriği yüksek olmasına rağmen perirenal yağ miktarları kontrolden anlamlı yüksek bulunmamıştır (Tablo 4.2.1.) Bunu diyet müdahale süresinin bahsi geçen çalışmalardan daha kısa olmasına bağlamaktayız.

Litaratürde diyet ile indüklenen obezite %30-70 yağ içeriğine sahip diyetlerde gösterilmişken bizim bu çalışmada sadece % 70 yağ içeren diyetle vücut ağırlığı ve perirenal yağ miktarlarının kontrolden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Kullanılan sıçanların başlangıç ağırlıkları birbirinden farklı bulunmazken laboratuvardaki hayvan kısıtlılığından dolayı hayvan ağırlıklarının standart sapması oldukça yüksekti. Bu durumun %30 ve %50 yağ içeren diyetlerde vücut ağırlıklarının kontrolden anlamlı bulunamamasına neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Kafeterya diyeti ile beslenen hayvanların vücut ağırlıkları ve yağ miktarlarının değerlendirildiği bir çalışmada vücut ağırlığının %6-8'nin intestinal içerikten kaynaklandığı rapor edilmiştir (147). Bu çalışmada vücut ağırlığı kıyaslaması yapılmış ama intestinal içerik ekarte edilmemiştir. Çalışma sonunda vücut ağırlığı kontrolden anlamlı yüksek olan tek grup çok düşük karbonhidratlı gruptur. Yüksek yağ içeriğine sahip IK ve IDK gruplarının 28 günün sonunda perirenal yağ miktarları ve perirenal yağın vücut ağırlığındaki yüzdesi da yüksek yağ içeriğine rağmen kontrolden istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (Tablo 4.4.1. ve Tablo 4.4.2.)

Bu çalışmada farklı karbonhidrat örüntüsüne sahip diyetlerdeki tek yağ çeşidinin ayçiçek yağı olması, karbonhidrat kaynağı olarak sükröz kullanılmaması, enerjiye katkı sağlayan proteinlerin her diyetle oranlarının birbirine benzer olması müdahalenin etkisinin kontrol edilebilmesi için önem arz etmektedir.

5.2. Farklı Karbonhidrat Örüntüsüne Sahip Diyetlerin Kan Keton Düzeyi Üzerine Etkisi

Ketojenik diyetin ketozise neden olup olmadığı çalışmalarda idrar keton tayini ya da kan keton tayini yöntemi ile yapılmıştı (71). İdrar keton test çubukları sayısal veri vermemektedir, tam olarak serum asetoasetatla korelasyon göstermemektedir ve β -hidroksibütiratı test etmemektedir (73). İneklerde subklinik ketozisi tespit etmek için

Optimum Xceed 'in duyarlılığının %85'den az olduğu ve kullanılmasının kayıp maliyet olduğu rapor edilmektedir (148).

Ağırlık kaybının ketonüri neticesinde olacağı görüşüne istinaden hergün ketonüri takibinin yapıldığı çalışmada düşük karbonhidratlı ketojenik diyet (<20 g/gün) yapan adölesanlarda 3.gün idrarda keton görülmüş, düşük karbonhidrat grubunda ketonüri saptanmıştır (73). Ketojenik diyetin idrardaki keton miktarına etkisinin de bakıldığı bir çalışmada 2. haftada katılımcıların %86'sında ketonüri görülmüş 4.haftada ise bu oranın %42'ye düştüğü tespit edilmiştir (71).

Ketozise neden olan ketojenik diyetler sıçanlarda maksimum etkiye 10-12. günlerde ulaşmaktadır (149). Ketojenik diyetle 2. haftada kan ketonlarının yükseldiği rapor edilmiştir (70, 150).

Kan β -hidroksibütiratı ile merkezi sinir sistemi β -hidroksibütiratı düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Yüksek düzey kan keton düzeyi kan beyin bariyeri MCT upregülasyonuna neden olmak ve β -hidroksibütiratı transportunu artırmaktadır. (151).

Yağ asitlerinin ketogeneze etkileri farklı düzeydedir. Alfa linolenik asit ketozise daha fazla katkı sağlarken, oleik asit ve linoleik asit aynı düzeyde katkı sağlamakla birlikte alfa linolenik asidin yarısı kadardır (152).

Kinzig ve ark. (146) yaptığı çalışmada KD ile beslenen hayvanların 6. haftada BHB değerini kontrolden anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır.

Bu çalışmada 14.günde yağ:protein+karbonhidrat 1.01 olan çok düşük karbonhidratlı grupta kan BHB kontrolden anlamlı yüksek bulunmuş; 28 günde ise çok düşük karbonhidratlı grubun BHB düzeyi hala yüksekken, yağ:protein+karbonhidratı 0.4 olan çok düşük karbonhidrat grubunun da BHB düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu çalışma Wistar albino erkek hayvanlarda yağ:karbonhidrat+protein 1:01 ve 0.4 olan diyetlerle BHB'in yükseldiğinin gösteren ilk çalışmadır (Tablo 4.5.1.).

5.3. Farklı Karbonhidrat Örüntüsüne Sahip Diyetlerin Davranış Parametrelerine Etkisi

Lokomotor aktivite artışı yenilik arama (keşif) ve stres indeksi olarak (153), lokomotor aktivitenin azalması, depresyon göstergesi olarak kabul edilmektedir. Klasik depresyon testi anhedoni göstergesi olan sükröz tercih testi ile yapılmaktadır (154). Zorla yüzme testinde ya da açık alan testinde hareketin azalması depresyon göstergesi olarak değerlendirilmektedir (119). Bunun yanında zorla yüzme testinde aktivitenin artması anksiyete davranışı olarak da yorumlanmıştır (2). Zorla yüzme testine tekrarlanması normal hayvanlarda hareketsizlik süresini artırmaktadır (119). Hayvanlarda anksiyetenin varlığı şaha kalkma hareketi ile değerlendirilebilmekle birlikte yükseltilmiş artı labirent testi anksiyetenin değerlendirilmesinde daha ileri bir test olarak kabul edilmektedir (155).

D'anci ve ark. (156) Amerikan Diyabet Birliği'nin önerisi olan diyet kompozisyonu ile çok düşük karbonhidrat içeren diyetin ruh haline etkisini inceledikleri çalışmada gruplar arası yorgunluk, sinirlilik, zindelik arasında fark olmadığını bulmuşlardır. Amerikan Diyabet Birliği'nin önerisi olan diyet yapan insanların ketojenik diyet grubundan daha konfuze (kafa karışıklığı) olduğu rapor edilmiştir. Düşük karbonhidrat yüksek yağ (Enerjinin %61 yağ, %4 karbonhidrat) veya yüksek karbonhidrat düşük yağ (Enerjinin %30'u yağ, %46'sı karbonhidrat) diyetlerle beslenen hafif şişman gönüllülerin 2 haftanın sonunda gruplar arası depresyon ölçekleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (150).

Yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanların standart labaratuvar yemi ile beslenenlerden daha fazla gönüllü egzersiz yaptığı bulunmuştur (157). Yapılan başka bir çalışmada ise ketojenik diyetle beslenen sıçanlarla standart labaratuvar yemi alan sıçanların gönüllü egzersiz süreleri ise farklılık göstermemiştir (146).

Sussman ve ark. (121) intrauterin ketojenik diyete maruz kalan farelerin yavrularının yetişkinlik dönemlerinde daha hareketli olduğunu bulmuşlardır ve intrauterin ketojenik diyetin adolesan dönemde hiperaktiviteye neden olabileceğini önermişlerdir. Yapılan bu çalışmada açık alan testinde intrauterin standart beslenen hayvanların ketojenik diyete maruz kalanlardan daha fazla mesafe katettikleri bulunmuş; zorla yüzme testinde ise ketojenik diyet alanların daha fazla yüzdükleri

daha az hareketsiz kaldıkları gösterilmiş ve intrauterin ketojenik diyet alan hayvanlar adolesan çağda daha hareketli olarak yorumlanmıştır.

Bielohuby ve ark. (31) kuru maddede yağın proteine oranı 75/10 olan düşük karbonhidrat, yüksek yağlı diyet (Enerjinin %92.8 yağ, %5.5 protein, %1.7 karbonhidrat) ve 55/30 düşük karbonhidrat yüksek yağlı diyetle (Enerjinin %78.7 yağ, %19.1 protein, %2.2 karbonhidrat) beslenen sıçanların 3 haftanın sonunda toplam lokomotor aktivite süreleri kontrol diyeti (Enerjinin %16.7 yağ, %19 protein, %64.3 karbonhidrat) ile beslenenlerden daha düşük bulunmuştur. Murphy ve ark. (129) ise standart ve dengeli ketojenik diyete maruz kalan sıçanların hareketsizlik sürelerini artmış, lokomotor aktivite sürelerinin kontrolden anlamlı düşük olduğunu göstermişlerdir.

Ziegler ve ark. (149) yetişkin Wistar sıçanlara ketojenik diyet (Enerjinin %70'i yağ,%24 karbonhidrat) uyguladıktan 10 hafta sonra dolaşma davranışını kontrolden anlamlı düzeyde yüksek bulmuş, yükseltilmiş artı labirent testinde gruplar arası fark görülmemiştir. Bu çalışmada müdahale öncesi davranış parametrelerine bakılmamıştır. Çalışma sonunda sıçanlarda idrar keton düzeyine bakılmış ve ketojenik diyet alan grupta ketozis geliştiği görülmüştür ancak davranış parametreleri ile keton arasında ilişki bulunmamıştır. Thio ve ark. (158) ise postnatal 21.günden itibaren ketojenik diyetle 3 hafta süresince beslenen sıçanların davranışlarının kalori kısıtlı standart yemle beslenelerden farklı olmadığını bulmuşlardır. Ketojenik diyetle (yağ:protein+karbonhidrat 4:1) beslenen Long-Evant sıçanların tekrarlanan kayıtlarla dolaşma davranışının azalmış olduğu bulunmuştur. Bunun anksiyete ile ilişkisi bulunmamıştır. Ketojenik diyetin hiperaktivite tedavisinde kullanılabileceği önerilmiştir. Yapılan çalışmada kan ketonu bakılmamış ve davranışla aralarındaki ilişki değerlendirilememiştir (159). Bu çalışmada çok düşük karbonhidratlı diyet ve ılımlı düşük karbonhidrat alan grupta lokomotor aktivite süresi tekrarlanmış testlerde değişiklik göstermemiştir. Kontrol ve ılımlı karbonhidrat grubunda anlamlı azalma göstermiştir. Davranış parametreleri ile kan keton düzeyi arasında hiçbir ölçümde korelasyon bulunmamıştır (Tablo 4.9.1)

Sınırlı standart yem ile beslenen veya KD (yağ:karbonhidrat+ protein 4:1) verilen hayvanların Porsolt yüzme testinde hareketsizlik sürelerinin kontrolden

(yağ:karbonhidrat+ protein 0.082:1) daha az olduğu bulunmuştur. Porsolt yüzme testinde hareketsizlik süresinin kontrolden az olması ketojenik diyetin antidepresan özellik gösterebileceği şeklinde yorumlanmıştır (142).

Yükseltilmiş artı labirent testinde kapalı kolda kalış süresinin uzaması hayvanın anksiyetede olduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (160). Deney hayvanı kapalı kol ve orta alanı güvenli bölge olarak algılamaktadır. Keşfetme davranışı thigmotaktik ipuçları aracılığı ile yapılmaktadır (161). Thigmotaktik davranış anksiyete davranışını tanımlamak için kullanılmaktadır (117).

Prasad ve ark. (162) 7 gün süre ile yüksek yağlı diyetle beslenen(%5 karbonhidrat, %5 protein, %90 yağ 38.5 gram/100 gram mısır yağı) hayvanlarda yüksek yağlı diyetin anksiyete üzerinde etkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada yükseltilmiş artı labirent testinde yüksek yağlı diyet alan grubun kapalı kolda kalış süresinin azaldığını bulmuşlardır. Benzer sonuç Morganster ve ark.'nın (124) yüksek yağlı diyet tüketen (Enerjinin %50'si yağ; 52 kkal/g) Sprague-Dawley sıçanlarda yaptıkları çalışmada da bulunmuş, anksiyete düzeyi azaldıkça keşif davranışı artmıştır.

Xu ve ark. (163) C57BL/6J farelerde yüksek yağlı diyetin (Enerjinin %60'ı yağ) ve kontrol yemi (Enerjinin %10 yağ) ile kısa ve uzun dönem davranış parametreleri üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında 35 günde yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanların yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda geçirdikleri sürenin kontrol yemi ile beslenen hayvanlardan daha yüksek olduğu, açık alan testinde alınan mesafenin gruplar arası farklılık göstermediği; 84. günde yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda geçirilen sürenin, açık alan testinde alınan mesafenin gruplar arası farklılık göstermediği bulunmuştur.

Bu çalışmada farklı karbonhidrat örüntüsüne sahip diyetlerin çalışma boyunca haftada bir yükseltilmiş artı labirent testinde kapalı kol, açık kol ve orta kolda geçirdikleri zaman yüzdeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.7.1., Tablo 4.7.2., Tablo 4.7.3.)

Yapılan çalışmaların bazılarında davranış testleri sadece müdahale sonrası (31, 149) ve bazılarında ise müdahale öncesi sonrası olmak üzere iki kere aktivite değerlendirmesi ile yapılmaktadır (129, 142).

Del rosario ve ark. (1) yaptıkları çalışmada CD-1 farelerde dört hafta boyunca yüksek yağlı diyet tüketimi (Enerjinin %45'i yağ 25g/858 gram mısır yağı; 177.5/858 gram kuyruk yağı) ile antioksidan kapasitesinin göstergesi olan total glutatyon konsantrasyonunun düştüğü ve bununla birlikte yüksek anksiyete seviyesi ve düşük depresyon seviyesi görüldüğü gösterilmiştir. Del rosario ve ark (1) çalışmasında açık alan testindeki dolaşma davranışının artması anksiyolitik gösterge, zorla yüzme testinde hareketsizliğin artması depresyon göstergesi olarak yorumlanmaktadır. Çalışmamızda açık alan testinde farklı bir düzenekle lokomotor aktivite düzeyi değerlendirilmiş ve başlangıca göre çok düşük karbonhidratlı yemle beslenen grupta başlangıca göre değişiklik görülmezken; kontrol grubunun lokomotor aktivite süresi azaldığı için son 28. günde gruplar arası istatistiksel fark bakıldığında çok düşük karbonhidratlı grup daha hareketli bulunmuştur (Tablo 4.6.1.1.).

Wong ve ark. (92) 6 hafta süre ile yaptıkları çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin günlük toplam aktivite düzeylerini belirlemişler ve mısır yağı içeren diyetle beslenenlerin aktivite düzeylerinin zeytinyağı ile beslenenlerden daha fazla azaldığını göstermişlerdir.

Ketojenik diyetin merkezi sinir sisteminde sinyal iletimi, sinir iletili fonksiyonlarda ve sinaptik boşlukta yarattığı olası değişikliklerin, davranış parametrelerini de değiştirebileceği önerilmektedir (149). GABA sisteminin sinaptik fonksiyonları yağ içeriği yüksek diyetlerden etkilenmiş olsaydı, anksiyete benzeri davranışlar görülmesi beklenirdi çünkü GABA nöronal sistemi motivasyon, ruh hali ve anksiyete davranışları için önemli bir sistemdir (164, 165). HPA aksı stres cevabına göre aktifleşmektedir ve anksiyete düzeyi arttığında HPA aks fonksiyonları aktifleşmektedir. HPA aks aktivasyonu serum kortikosteron ile ölçülmektedir (166). Çalışmamızda bu durum değerlendirilememiştir.

İnsan popülasyonlarında sosyal çevresel olayları kontrol altına almak oldukça zordur. Hayvan çalışmaları olası karıştırıcı faktörleri kontrol altına almaya olanak sağlanmaktadır (159). Bununla birlikte literatürdeki çalışma sonuçları hayvanın yaşına, diyete maruz kaldığı süreye hatta diyetin yağ içeriğine ve davranış parametrelerinin yorumlarına göre değişiklik göstermiş olabilir.

Bu çalışmada kullanılan diyetlerin protein içeriklerinin ve protein kaynaklarının oranlarının benzer ve yüksek olması protein eksikliğinden kaynaklı davranış değişiminin önüne geçmektedir.

Çalışma sonunda başlangıca göre lokomotor aktivite çok düşük karbonhidrat alan grupta değişmemiştir ancak kan keton düzeyinin artmadığı kontrol ve ılımlı karbohidrat grubundan daha yüksek bir lokomotor aktivite görülmüştür (Tablo 4.6.1.1.) Bunu çok düşük karbonhidrat alan grubun daha aktif olduğu gibi yorumlayabilecekken, normal olanın kontrol grubu olduğu varsayılırsa ortam adaptasyonunun sağlayamadıkları şeklinde de yorumlanabilir.

5.4. Kan Keton Düzeyi ve Davranış Parametreleri ile İlişkisi

Beta hidroksibütirat düzeyi yorgunluk ve ruh hali bozukluğu ile korelasyon gösterdiği rapor edilmektedir (122). Ketozis davranış değişimi için zorunlu olup olmadığı ile ilgili kanıt bulunmamaktadır (129).

Murphy ve ark. (142) yaptığı çalışmada BHB seviyelerinde artış görülmekte ancak davranış değişiminin açıklamak için kullanılamamaktadır. Çünkü kontrol grubunda da düşük seviyede ketozis bulunmaktadır. Bu çalışmanın metodunda hayvanlar günde sadece 2.5 saat beslenmektedir. Bu sebeple besinsel ketozis yanı sıra açlık ketozisinde bu değerlerde etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Murphy ve ark. (129) yaptıkları bir diğer çalışmada yetişkin Wistar sıçanlarda ketojenik diyetlerin (yağ:karbonhidrat:protein 6:1:1 ve 4:1:1) hareketsizlik süresi artırdığını bulmuşlardır ancak bu çalışmada kan keton düzeyine bakmamışlardır.

Çalışmalarda ketozis varlığını tespit etmek için idrar ketonu bakıldığından korelasyon varlığını değerlendirmek mümkün olamamaktadır. Çalışmamız tekrarlanmış kan keton düzeyi tayini yapılan ve davranış parametreleri ile ilişkisi değerlendirilen ilk çalışmadır.

K grubunun hareketsizlik süresi 14. günde başlangıca göre ve aynı gündeki ÇDK grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. Kan keton düzeyi sadece ÇDK grubunda 14. günde başlangıca göre yükselmiş ve diğer gruplardan anlamlı yüksek bulunmuştur. ÇDK grubunun 14. gün ve 28. gün arasında kan keton düzeyleri anlamlı

değişiklik göstermemiştir. Ancak davranış parametreleri ile kan keton düzeyi arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo 4.9.1.).

Keton düzeyleri artan ÇDK ve IDK grubundan sadece ÇDK'nın başlangıca göre hareketsizlik süresinin değişmediği bulunmuştur (Tablo 4.6.2.1). Davranış parametrelerine etki eden olası faktörlerden kan keton düzeyinin yüksek seyretme süresinin de davranışı değişimini etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

5.5. Çalışmanın Sınırlılıkları

Davranış çalışmalarında hayvanın bireysel kafeslerde barındırılmasının sosyal strese neden olmasından dolayı bu çalışmada aynı gruptaki sıçanlar aynı kafeste barındırılmıştır. Besin kompozisyonunun farklı yaşlarda davranışa farklı etkileri olabileceği göz önüne alındığından sıçanlar aynı yaş aralığından seçilmiştir. Bu durum ortalama ağırlıklarının standart sapmasının geniş aralıkta olmasına neden olmuştur.

Litaratürde kontrol yemi (pellet-chow) ile beslenen hayvanların davranışlarında değişiklik olmadığı görülmektedir. Bu çalışmada düşük yağlı yüksek karbonhidratlı yem ile beslenen sıçanların lokomotor aktivite sürelerinin azaldığı bulunmuştur. Çok yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanların 28. gün sonunda davranışlarının değişmediği ama azalan düşük yağlı yüksek karbonhidratlı gruba göre daha fazla hareket etmiş oldukları bulunmuştur. Çok düşük karbonhidratlı grubun kendi içinde aynı olan ama kontrole göre daha fazla bulunan lokomotor aktivitesi hiperaktivite gibi yorumlanabileceği gibi, düşük yağlı diyet alan grubun diyetinin içeriğindeki yağ miktarının iyi homojenize olamamasından kaynaklanabileceğini de düşündürmektedir. Çalışmada saflaştırılmış diyetlerin yanı sıra bir de standart pellet yemi ile beslenen hayvanlardan oluşan bir grubun planlanmamış olması çalışmamızın sınırlılığıdır.

Yapılan çalışmalarda kan keton seviyesini tespit etmek için keton ölçer stripler kullanılmaktadır. İneklerde subklinik ketozisi tespit etmek için Optimum Xceed marka keton ölçerin duyarlılığı %85'den az bulunmuştur (148). Kemirgenlerde kan keton düzeyinin tespiti için Optimum Xceed kullanıldığı çalışmalar olmakla birlikte duyarlılığı ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Farklı karbonhidrat örüntüsüne sahip diyetleri gün boyunca tüketen Wistar Albino cinsi erkek sıçanların besin tüketimi, ağırlık, kan keton düzeyi ve davranış parametreleri üzerine etkisinin araştırıldığı bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Deneysel Hayvanları Merkezinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda maddeler halinde sunulmuştur.

1. Günlük yem tüketim miktarının gruplar arası istatistiksel analizi yapıldığında ÇDK; K ($p<0.05$) ve IK'dan ($p<0.05$); IDK, K ($p<0.05$) ve IK ($p<0.05$)'dan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. İlimli düşük karbonhidrat ile ÇDK ($p>0.05$) ve K ile IK ($p>0.05$) arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.1.1).
2. Günlük alınan ortalama enerjinin istatistiksel analizi yapıldığında ÇDK, K ($p<0.05$) ve IDK'tan ($p<0.05$) anlamlı düzeyde yüksekken ÇDK ile IK ($p>0.05$) arasında anlamlı fark bulunmamıştır. IDK; K ($p<0.05$) ve IK' tan ($p<0.05$); IK, K'den ($p<0.05$) anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.2.1).
3. Vücut ağırlığı üzerinde zaman ve grup etkisi olarak önemli bulunmuştur ($F=11.391$, $p<0.05$) (Tablo 4.3.1.).
4. Deneysel başlangıcında gruplar arası vücut ağırlıkları arasında istatistiksel açıdan önemli fark bulunmamıştır ($p>0.05$), deney sonunda ÇDK grubu kontrolden anlamlı yüksek düzeyde ağırlığa sahip bulunmuştur ($p<0.05$). Ağırlık artışı ve ağırlık artış oranı ÇDK grubunda K, IK ve IDK'dan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). (Tablo 4.3.2.).
5. Perirenal yağ miktarının gruplar arası farkına bakıldığında ÇDK ile K ($p<0.05$), IK ($p<0.05$) ve IDK ($p<0.05$)'dan anlamlı düzeyde yüksek bulunurken. K, IK ve IDK grupları arasında fark bulunmamıştır (Tablo 4.4.1.).
6. Perirenal yağ miktarının vücut ağırlığındaki yüzdesi gruplar arası karşılaştırıldığında ÇDK grubu K ($p<0.05$), IK ($p<0.05$) ve IDK'dan ($p<0.05$) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 4.4.2).

7. β -hidroksibütirat düzeyi ortalamalarına zaman etkisi IDK ve ÇDK gruplarında anlamlı düzeydedir ($p<0.05$) (Tablo 4.5.1). Aynı haftalarda farklı grupların istatistiksel analizine bakıldığında başlangıçta gruplar arası fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Farklı yemler tüketildikten 14 ve 28 gün sonra gruplar arası β -hidroksibütirat (mmol/L) düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$; $p<0.05$). ÇDK 14. günde; K ($p<0.05$), IK ($p<0.05$) ve IDK ($p<0.05$) gruplarından anlamlı yüksek bulunmuştur. IDK ve ÇDK grupları 28.günde K ($p<0.05$, $p<0.05$) ve IK ($p<0.05$, $p<0.05$) gruplarından anlamlı yüksek bulunmuş bununla birlikte IDK ile ÇDK ve K ile IK arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p>0.05$; $p>0.05$). IDK 28.günde; ÇDK 14. günde yükselmiş ve bu yükseklik 28. günde de devam etmiştir.
8. İlimli düşük karbonhidrat grubu 28. günde başlangıca göre ($p<0.05$) ve 14. güne ($p<0.05$) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çok düşük karbonhidrat grubu 14. ve 28 günlerde başlangıca göre anlamlı düzeyde yüksekken ($p<0.01$, $p<0.01$); 14 ile 28. gün arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).
9. Çalışmanın başından 28. güne BHB düzeylerinin artışı ve artış oranının gruplar arası farkına bakıldığında IDK ve ÇDK grupları K ve IK grubundan anlam düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 4.5.2) ($p<0.05$, $p<0.05$)
10. Lokomotor aktivite tekrarlı ölçümlerin varyans analizine göre kontrol, ilimli karbonhidrat, ilimli düşük karbonhidrat ve çok düşük karbonhidrat grupları çalışma süresince anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir (Tablo 4.6.1.1).
11. Lokomotor aktivite süresinin gruplar arası farklılığına bakıldığında başlangıç, 7., 14., 21. günlerde gruplar arası farklılık görülmezken ($p>0.05$); 28. günde çok düşük karbonhidrat grubu kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.6.1.) .
12. Lokomotor aktivite artışı gruplar arası farklılık göstermezken ($p>0.05$), lokomotor aktivite artış oranı kontrolle çok düşük karbonhidrat grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($p<0.05$) (Tablo 4.6.1.2)
13. Aynı haftalarda farklı grupların hareketsizlik süreleri kıyaslandığında 7. günde ÇDK, K ($p<0.05$) ve IK'dan ($p<0.05$); 14. ve 21. günlerde ÇDK, K'den

- ($p < 0.05$, ($p < 0.05$); 28. günde ÇDK, K ($p < 0.05$) ve IK'dan ($p < 0.05$) anlamlı düşük bulunmuştur. ÇDK ile IDK arasında fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).
14. Kontrol, ılımlı karbonhidrat ve çok düşük karbonhidrat gruplarının hareketsizlik süresine zamanın etkisi anlamlı bulunurken ($p < 0.05$), ılımlı düşük karbonhidrat grubunda zamanın etkisi bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.6.2.1.),
 15. Kontrol ve ılımlı karbonhidrat grubu hareketsizlik süresi son haftada başlangıca göre artış göstermiştir ($p < 0.05$, $p < 0.05$). Çok düşük karbonhidrat grubunun hareketsizlik süresinde Friedman testine göre anlamlı düzeyde farklılık bulunurken ($p < 0.05$) (Tablo 4.6.2.1.), eşleştirilmiş t-test sonucuna göre başlangıç ve son ölçümlerde anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).
 16. Kontrol ve ılımlı karbonhidrat grubu hareketsizlik süresi artışı ve artış oranı; çok düşük karbonhidrat grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.6.2.2).
 17. Grupların aldıkları mesafe tekrarlı ölçüm analizinde farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4.6.3.1).
 18. Grupların aldıkları mesafe ortalamasının aynı haftada gruplar arası anlamlı farklılığı bulunmamıştır ($p > 0.05$).
 19. Grupların kapalı ve açık kolda geçirilen zaman yüzdeleri başlangıç, 7, 14, 21 ve 28. günlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.7.1, Tablo 4.7.2)
 20. Kapalı ve açık kolda kalış yüzdeleri zamana göre kontrol, ılımlı karbonhidrat, çok düşük karbonhidrat grupları tekrarlanmış testlerde farklılık göstermezken, ılımlı düşük karbonhidrat grubu anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği bulunmuştur (Tablo 4.7.1., Tablo 4.7.2). Açık ve kapalı kolda geçirilen zaman yüzdelerindeki artış ve artış oranına göre ise farklılık göstermediği belirlenmiştir (Tablo 4.7.3). Farklı karbonhidrat örüntüsüne sahip diyetlerin anksiyete düzeyini etkilemediği bulunmuştur.
 21. Kan keton düzeyi ile lokomotor aktivite süresi, hareketsizlik süresi ve mesafe(m) arasında korelasyon bulunmamıştır (Tablo 4.9.1.).

22. Alınan yağ miktarı ile lokomotor aktivite süresi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (K grubu $p=0.392$, IK grubu $p=0.907$, IDK grubu $p=0.199$, ÇDK grubu $p=0.199$).
23. Alınan yağ miktarı ile hareketsizlik süresi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (K grubu $p>0.05$, IK grubu $p>0.05$, IDK grubu $p>0.05$, ÇDK grubu $p>0.05$).
24. Alınan yağ miktarı ile mesafe (m) arasında ilişki bulunamamıştır ((K grubu $p>0.05$, IK grubu $p>0.05$, IDK grubu $p>0.05$, ÇDK grubu $p>0.05$).



ÖNERİLER

Yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı ketojenik diyetler insanlarda tedavi amaçlı dirençli epilepsinin tedavisi veya popüler diyet olarak kısa dönem ağırlık kaybı sağlamak için kullanılmaktadır. Ancak bu diyetlerin metabolik sonuçlarının yanı sıra davranış üzerindeki etkileri araştırmacıların çalışma konuları arasında yer almaya başlamıştır.

Diyet bileşenlerinin depresyon ve/veya anksiyete üzerine etkisinin incelenmesi hayvan çalışmaları ile daha kolay ve kontrol edilebilir olduğu için bu çalışmada farklı karbonhidrat ve yağ örüntüsüne sahip diyetlerin davranış üzerine etkisi incelenmiş ve gruplar arası farklılıklar gösterilmiştir. Ketojenik diyetlerde yağın karbonhidrat+protein oranı 3:1-4:1 arasında değişiklik göstermektedir. Protein eksikliği davranış değişimine neden olabileceği için çalışmada kısıtlama yapılmamış ve yağın karbonhidrat+protein oranı 0.4 ve 1.01 olarak ayarlanmıştır. Bu oranlarda da Wistar albino sıçanlarda kan beta hidroksibütirat düzeyinin yükseldiği görülmüştür. İleriki çalışmalarda deney hayvanlarında ketozise yol açan yağın karbonhidrat+protein oranlarının belirlenmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Kan keton düzeyine maruziyetin süresinin davranış parametrelerini farklı etkileyebileceğinden, uzun dönem beslenme sonrası keton cisimleri ile lokomotor aktivite süresi, hareketsizlik süresi arasındaki korelasyona bakmanın yararlı olacağı ve bu tanımlayıcı çalışmanın altta yatan mekanizmalarının da araştırılması gerektiği görüşünderiz.

Litaratüre dayanarak diyetlerin yağ kaynaklarının da obezite ve davranış parametrelerine farklı etkileri olabildiği söylenebilir. Yine ileriki çalışmalarda diyetin yağ miktarının yanı sıra yağ asidi içeriğinin de obezite ve davranış parametreleri üzerine etkisinin incelenmesi gerektiği görüşünderiz.

7. KAYNAKLAR

1. Del Rosario A, McDermott MM, Panee J. Effects of a high-fat diet and bamboo extract supplement on anxiety-and depression-like neurobehaviours in mice. *British Journal of Nutrition*, 108(7): 1143-9, 2012
2. Krishna S, Keralapurath M, Lin Z, Wagner J, de La Serre C, Harn D, Filipov NM. Neurochemical and electrophysiological deficits in the ventral hippocampus and selective behavioral alterations caused by high-fat diet in female C57BL/6 mice. *Neuroscience*. 297: 170-81, 2015
3. Aslani S, Vieira N, Marques F, Costa PS, Sousa N, Palha JA. The effect of high-fat diet on rat's mood, feeding behavior and response to stress. *Translational psychiatry*. 5: e684, 2015, doi:10.1038/tp.2015.178
4. Sobesky JL, D'Angelo HM, Weber MD, Anderson ND, Frank MG, Watkins LR, et al. Glucocorticoids mediate short-term high-fat diet induction of neuroinflammatory priming, the NLRP3 inflammasome, and the danger signal HMGB1. *eNeuro*. 3(4), 2016
5. WHO. Obesity 2017 [Available from: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>].
6. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition research reviews*,23(2): 270-99, 2010
7. Buettner R, Scholmerich J, Bollheimer LC. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity*, 15(4): 798-808, 2007
8. Chen YW, Fiscella KA, Bacharach SZ, Calu DJ. Effect of cafeteria diet history on cue-, pellet-priming-, and stress-induced reinstatement of food seeking in female rats. *PloS one*, 9(7), 2014, doi 10.1186/s12986-016-0132-8
9. Shafat A, Murray B, Rumsey D. Energy density in cafeteria diet induced hyperphagia in the rat. *Appetite*, 52(1): 34-8, 2009
10. Nilsson J, Ericsson M, Joibari MM, Anderson F, Carlsson L, Nilsson SK, Sjodin A, Buren J. A low-carbohydrate high-fat diet decreases lean mass and impairs cardiac function in pair-fed female C57BL/6J mice. *Nutr Metab*, 13:79, 2016, doi 10.1186/s12986-016-0132-8
11. Schugar RC, Crawford PA. Low-carbohydrate ketogenic diets, glucose homeostasis, and nonalcoholic fatty liver disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 15(4): 374-80, 2012
12. Porta N, Vallée L, Boutry E, Fontaine M, Dessein A-F, Joriot S, Cuisset, JM, Cuvellier JC, Auvin S. Comparison of seizure reduction and serum fatty acid levels after receiving the ketogenic and modified Atkins diet. *Seizure*, 18(5): 359-64, 2009
13. Kennedy AR, Pissios P, Otu H, Roberson R, Xue B, Asakura K, Furukawa O, Marino FE, Liu FF, Kahn BB, Libermann TA, Maratos-Flier E. A high-fat, ketogenic diet induces a unique metabolic state in mice. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*, 292(6): 1724-39, 2007
14. Baysal A. Beslenme. 14 ed. Ankara: Hatipoğlu Yayınları.
15. Jennifer J. Otten JPH, Linda D. Meyers. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. The National Academies Press Washington D.C, 2006.

16. Pekcan G, Şanlıer N, Baş M, Başoğlu S, Acar Tek N. Türkiye Beslenme Rehberi 2015, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türk Halk Kurumu, Ankara, 2016.
17. Kirk JK, Graves DE, Craven TE, Lipkin EW, Austin M, Margolis KL. Restricted-carbohydrate diets in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Journal of the American Dietetic Association*, 108(1): 91-100, 2008
18. Wylie-Rosett J, Aebersold K, Conlon B, Isasi CR, Ostrovsky NW. Health effects of low-carbohydrate diets: where should new research go? *Current diabetes reports*, 13(2): 271-8, 2013
19. Yuasa M, Matsui T, Ando S, Ishii Y, Sawamura H, Ebara S, Watanabe T. Consumption of a low-carbohydrate and high-fat diet (the ketogenic diet) exaggerates biotin deficiency in mice. *Nutrition*, 29(10): 1266-70, 2013
20. Paoli A. Ketogenic diet for obesity: friend or foe?. *International journal of environmental research and public health*. 11(2): 2092-107, 2014
21. Prabhakar A, Quach A, Zhang H, Terrera M, Jackemeyer D, Xian X, Tsow F., Tao N., Forzan ES. Acetone as biomarker for ketosis buildup capability--a study in healthy individuals under combined high fat and starvation diets. *Nutrition journal*. 2015, doi:10.1186/s12937-015-0028-x
22. Paoli A, Grimaldi K, Toniolo L, Canato M, Bianco A, Fratter A. Nutrition and acne: therapeutic potential of ketogenic diets. *Skin pharmacology and physiology*, 25(3): 111-7. 2012
23. Harvey R.A. FDR. *Lipincott's Illustrated Reviews, Biochemistry*: Wolters Kluwer Health; 2011. 96 p.
24. Cox PJ, Clarke K. Acute nutritional ketosis: implications for exercise performance and metabolism. *Extreme physiology & medicine*, 3(1): 17, 2014
25. Ellenbroek JH, van Dijck L, Töns HA, Rabelink TJ, Carlotti F, Ballieux BE, Koning EJP. Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced β - and α -cell mass but no weight loss in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 306(5): 552-8, 2014
26. Taha AY, Ryan MA, Cunnane SC. Despite transient ketosis, the classic high-fat ketogenic diet induces marked changes in fatty acid metabolism in rats. *Metabolism: clinical and experimental*, 54(9): 1127-32, 2005
27. Adam-Perrot A, Clifton P, Brouns F. Low-carbohydrate diets: nutritional and physiological aspects. *Obesity reviews*. 7(1): 49-58, 2006
28. El-Mallakh RS, Paskitti ME. The ketogenic diet may have mood-stabilizing properties. *Medical hypotheses*, 57(6): 724-6, 2001
29. Sumithran P, Proietto J. Ketogenic diets for weight loss: A review of their principles, safety and efficacy. *Obesity research & clinical practice*, 2(1): 1-13, 2008
30. Phinney SD. Ketogenic diets and physical performance. *Nutrition & metabolism*, 1(1):2; 2004, doi:10.1186/1743-7075-1-2
31. Bielohuby M, Menhofer D, Kirchner H, Stoehr BJ, Muller TD, Stock P, et al. Induction of ketosis in rats fed low-carbohydrate, high-fat diets depends on the relative abundance of dietary fat and protein. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*, 300; 65–76, 2011.
32. Vizuete AF, de Souza DF, Guerra MC, Batassini C, Dutra MF, Bernardi C, Costa AP, Gonçalves CA. Brain changes in BDNF and S100B induced by ketogenic diets in Wistar rats. *Life sciences*, 92 (17-19); 923-8, 2013

33. Streijger F, Plunet WT, Lee JH, Liu J, Lam CK, Park S, Hilton BJ, Fransen BL, Matheson KAJ, Assinck P, Kwon BK, Tetzlaff W. Ketogenic diet improves forelimb motor function after spinal cord injury in rodents. *PloS one*, 2013; 8(11): 78765, 2013
34. Lima PA, Sampaio LP, Damasceno NR. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics*, 69(10): 699-705, 2014
35. Dahlin M, Elfving A, Ungerstedt U, Amark P. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy research*, 64(3): 115-25, 2005
36. Freeman TF, Willis B, Krywko DM. Acute intractable vomiting and severe ketoacidosis secondary to the Dukan Diet©. *Journal of Emergency Medicine*, 47(4): 109-12, 2014
37. Stafstrom C. *Ketogenic Diet, Animal Models of the Ketogenic Diet and Other Dietary Therapies*. 2009.
38. McNally MA, Hartman AL. Ketone bodies in epilepsy. *Journal of neurochemistry*. 2012;121(1):28-35.
39. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Lazarow A, Nissim I. Brain amino acid metabolism and ketosis. *Journal of neuroscience research*, 66(2): 272-81, 2001
40. Tanner GR, Lutas A, Martinez-Francois JR, Yellen G. Single K ATP channel opening in response to action potential firing in mouse dentate granule neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(23): 8689-96, 2011
41. Juge N, Gray JA, Omote H, Miyaji T, Inoue T, Hara C, Uneyama H, Edwards RH, Nicoll RA, Moriyama Y. Metabolic control of vesicular glutamate transport and release. *Neuron*, 68(1): 99-112, 2010
42. Church WH, Adams RE, Wyss LS. Ketogenic diet alters dopaminergic activity in the mouse cortex. *Neuroscience letters*, 571:1-4. 2014
43. Kim DY, Vallejo J, Rho JM. Ketones prevent synaptic dysfunction induced by mitochondrial respiratory complex inhibitors. *Journal of neurochemistry*, 114(1): 130-41, 2010
44. Sullivan PG, Rippey NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Agarwal AK, Rho JM. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. *Annals of neurology*, 55(4): 576-80, 2004
45. Noh HS, Kim DW, Kang SS, Cho GJ, Choi WS. Ketogenic diet prevents clusterin accumulation induced by kainic acid in the hippocampus of male ICR mice. *Brain research*, 1042(1): 114-8, 2005
46. Masino S, Kawamura Jr M, Wasser C, Pomeroy L, Ruskin D. Adenosine, ketogenic diet and epilepsy: the emerging therapeutic relationship between metabolism and brain activity. *Current neuropharmacology*, 7(3): 257-68, 2009
47. Ma W, Berg J, Yellen G. Ketogenic diet metabolites reduce firing in central neurons by opening KATP channels. *Journal of Neuroscience*, 27(14): 3618-25. 2007
48. Ziegler DR, Araujo E, Rotta LN, Perry ML, Goncalves CA. A ketogenic diet increases protein phosphorylation in brain slices of rats. *The Journal of nutrition*, 132(3): 483-7, 2002
49. Offermanns S, Schwaninger M. Nutritional or pharmacological activation of HCA 2 ameliorates neuroinflammation. *Trends in molecular medicine*, 21(4): 245-55, 2015

50. Al-Mudallal AS, LaManna JC, Lust WD, Harik SI. Diet-induced ketosis does not cause cerebral acidosis. *Epilepsia*, 37(3): 258-61, 1996
51. Hartman AL, Gasior M, Vining EP, Rogawski MA. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatric neurology*, 36(5): 281-92, 2007
52. Stubbs RJ, Whybrow S. Energy density, diet composition and palatability: influences on overall food energy intake in humans. *Physiology & behavior*, 81(5): 755-64, 2004
53. Perez-Escamilla R, Obbagy JE, Altman JM, Essery EV, McGrane MM, Wong YP, Spahn, JM, Williams, C. L. Dietary energy density and body weight in adults and children: a systematic review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(5): 671-84, 2012
54. Van Dam RM, Seidell JC. Carbohydrate intake and obesity. *European journal of clinical nutrition*, 61(1): S75-99, 2007
55. Australia NHF. A review of the relationship between dietary fat and overweight/obesity. 2003.
56. Levine MJ, Jones JM, Lineback DR. Low-carbohydrate diets: Assessing the science and knowledge gaps, summary of an ILSI North America Workshop. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(12): 2086-94, 2006
57. Westerterp-Plantenga MS. Analysis of energy density of food in relation to energy intake regulation in human subjects. *The British journal of nutrition*, 85(3): 351-61, 2001
58. Lejeune MP, Westerterp KR, Adam TC, Luscombe-Marsh ND, Westerterp-Plantenga MS. Ghrelin and glucagon-like peptide 1 concentrations, 24-h satiety, and energy and substrate metabolism during a high-protein diet and measured in a respiration chamber. *The American journal of clinical nutrition*, 83(1): 89-94, 2006
59. Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, Kohler S, Haile SR, Gouni-Berthold I, Berthold, HK, Spinass GA, Berneis K. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 2011;94(2):479-85.
60. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 79(4): 537-43, 2004
61. Pereira MA. Sugar-sweetened and artificially-sweetened beverages in relation to obesity risk. *Advances in nutrition*, 5(6): 797-808, 2014
62. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, Yu ME, Carleton AJ, Beyene J, Chiavaroli, L, Di Buono M, Jenkins AL, Leiter LA, Wolever TM, Kendall CW, Jenkins DJ. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 156(4): 291-304, 2012
63. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee, Department of Health and Human Services USA, 2015.
64. Hauner H, Bechthold A, Boeing H, Bronstrup A, Buyken A, Leschik-Bonnet E, Linseisen J, Schulze M, Strohm D, Wolfram, G. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. *Annals of nutrition & metabolism*, 60(1): 1-58, 2012
65. Clark MJ, Slavin JL. The effect of fiber on satiety and food intake: a systematic review. *Journal of the American College of Nutrition*, 32(3): 200-11, 2013

66. Chen TY, Smith W, Rosenstock JL, Lessnau KD. A life-threatening complication of Atkins diet. *Lancet*, 367(9514): 958, 2006
67. Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ, Haney CA, Turner Z. A decade of the modified Atkins diet (2003-2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy & behavior*, 29(3): 437-42, 2013
68. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierod MB, Retterstol K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The British journal of nutrition*, 115(3): 466-79, 2016
69. Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S. Dietary Intervention for Overweight and Obese Adults: Comparison of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets. A Meta-Analysis. *PloS one*, 10(10); 2015
70. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary, P. O.Rader DJ, Edman JS, Klein S. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *The New England journal of medicine*, 348(21): 2082-90, 2003
71. Yancy WS, Jr., Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*, 140(10): 769-77, 2004
72. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(4); 1617-23, 2003
73. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents. *The Journal of pediatrics*, 142(3): 253-8, 2003
74. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern, L. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *The New England journal of medicine*, 348(21): 2074-81, 2003
75. Hussain TA, Mathew TC, Dashti AA, Asfar S, Al-Zaid N, Dashti HM. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition*, 28(10): 1016-21, 2012
76. Dashti HM, Mathew TC. Prevention of obesity using low carbohydrate ketogenic diet. *Kuwait Med J*, 41: 3-12, 2009
77. Kamphuis M, Lejeune M, Saris W, Westerterp-Plantenga M. Effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on appetite and food intake in overweight subjects. *European journal of clinical nutrition*, 57(10): 1268-74, 2003
78. Chearskul S, Delbridge E, Shulkes A, Proietto J, Kriketos A. Effect of weight loss and ketosis on postprandial cholecystokinin and free fatty acid concentrations. *The American journal of clinical nutrition*, 87(5): 1238-46, 2008
79. Johnstone AM, Horgan GW, Murison SD, Bremner DM, Lobley GE. Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. *The American journal of clinical nutrition*, 87(1): 44-55, 2008
80. Astrup A, Meinert Larsen T, Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet*, 364(9437): 897-9, 2004
81. Erlanson-Albertsson C, Mei J. The effect of low carbohydrate on energy metabolism. *International journal of obesity*, 29(2): 26-30, 2005

82. Volek J, Sharman M, Gomez A, Judelson D, Rubin M, Watson G, et al. Comparison of energy-restricted very low-carbohydrate and low-fat diets on weight loss and body composition in overweight men and women. *Nutr Metab*, 1(1): 13, 2004, 10.1186/1743-7075-1-13
83. Denke MA. Metabolic effects of high-protein, low-carbohydrate diets. *The American journal of cardiology*, 88(1): 59-61, 2001
84. Malik VS, Hu FB. Popular weight-loss diets: from evidence to practice. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*, 4(1): 34-41, 2007
85. Segal-Isaacson CJ, Johnson S, Tomuta V, Cowell B, Stein DT. A randomized trial comparing low-fat and low-carbohydrate diets matched for energy and protein. *Obesity research*, 12(2): 130-40, 2004
86. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *European journal of clinical nutrition*, 67(7): 759-64, 2013
87. Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, Mangar D. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. *Frontiers in psychology*, 6(27): 1-9, 2015
88. Halberg N, Henriksen M, Soderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P, Dela F. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *Journal of applied physiology*, 99(6): 2128-36, 2005
89. Ratliff J, Mutungi G, Puglisi MJ, Volek JS, Fernandez ML. Carbohydrate restriction (with or without additional dietary cholesterol provided by eggs) reduces insulin resistance and plasma leptin without modifying appetite hormones in adult men. *Nutrition research*, 29(4): 262-8, 2009
90. Stubbs BJ, Cox PJ, Evans RD, Cyranka M, Clarke K, de Wet H. A Ketone Ester Drink Lowers Human Ghrelin and Appetite. *Obesity*, 26(2): 269-73, 2018
91. Laeger T, Metges CC, Kuhla B. Role of β -hydroxybutyric acid in the central regulation of energy balance. *Appetite*. 54(3): 450-5, 2010
92. Wong CK, Botta A, Pither J, Dai C, Gibson WT, Ghosh S. A high-fat diet rich in corn oil reduces spontaneous locomotor activity and induces insulin resistance in mice. *The Journal of nutritional biochemistry*, 26(4): 319-26, 2015
93. Aksoy M. Ansiklopedik Beslenme, Diyet ve Gıda Sözlüğü. Hatipoğlu Yayınevi; Ankara: 2007.
94. Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity! *The American journal of clinical nutrition*, 68(6): 1157-73, 1998
95. Veum VL, Laupsa-Borge J, Eng O, Rostrup E, Larsen TH, Nordrehaug JE, Nygard OK, Sagen JV, Gudbrandsen OA, Dankel SN, Mellgren G. Visceral adiposity and metabolic syndrome after very high-fat and low-fat isocaloric diets: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 105(1): 85-99, 2017
96. French S, Robinson T. Fats and food intake. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 6(6): 629-34, 2003
97. Byrne CS, Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *International journal of obesity*, 39(9): 1331-8, 2015
98. Krotkiewski M. Value of VLCD supplementation with medium chain triglycerides. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(9): 1393-400, 2001

99. 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. *The American journal of clinical nutrition*, 68(2): 226-34, 1998
100. Deol P, Fahrman J, Yang J, Evans JR, Rizo A, Grapov D, Salemi M, Wanichthanarak K, Fiehn O, Phinney B, Hammock BD, Sladek FM. Omega-6 and omega-3 oxylipins are implicated in soybean oil-induced obesity in mice. *Scientific reports*, 7(1): 12488. 2017 doi:10.1038/s41598-017-12624-9
101. DiPatrizio NV, Joslin A, Jung KM, Piomelli D. Endocannabinoid signaling in the gut mediates preference for dietary unsaturated fats. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 27(6): 2513-20, 2013
102. Naughton SS, Mathai ML, Hryciw DH, McAinch AJ. Linoleic acid and the pathogenesis of obesity. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 125: 90-9, 2016
103. Alvheim AR, Malde MK, Osei-Hyiaman D, Lin YH, Pawlosky RJ, Madsen L, Kristiansen K, Froyland L, Hibbeln JR. Dietary linoleic acid elevates endogenous 2-AG and anandamide and induces obesity. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20(10):1984-94.
104. Alvheim AR, Torstensen BE, Lin YH, Lillefosse HH, Lock EJ, Madsen L, Froyland L, Hibbeln JR, Malde MK. Dietary linoleic acid elevates the endocannabinoids 2-AG and anandamide and promotes weight gain in mice fed a low fat diet. *Lipids*, 49(1): 59-69; 2014
105. Yoneda T, Saitou K, Mizushige T, Matsumura S, Manabe Y, Tsuzuki S, Inoue K, Fushiki T. The palatability of corn oil and linoleic acid to mice as measured by short-term two-bottle choice and licking tests. *Physiology & behavior*, 91(2-3): 304-9, 2007
106. Saitou K, Yoneda T, Mizushige T, Asano H, Okamura M, Matsumura S, Eguchi A, Manabe Y, Tsuzuki S, Inoue K, Fushiki T. Contribution of gustation to the palatability of linoleic acid. *Physiology & behavior*, 96(1): 142-8, 2009
107. Domenichiello AF, Kitson AP, Chen CT, Trepanier MO, Stavro PM, Bazinet RP. The effect of linoleic acid on the whole body synthesis rates of polyunsaturated fatty acids from alpha-linolenic acid and linoleic acid in free-living rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 30: 167-76, 2016
108. Batetta B, Griinari M, Carta G, Murru E, Ligresti A, Cordeddu L, Giordano, E, Sanna F, Bisogno T, Uda S, Collu M, Bruheim I, Di Marzo V, Banni S. Endocannabinoids may mediate the ability of (n-3) fatty acids to reduce ectopic fat and inflammatory mediators in obese Zucker rats. *The Journal of nutrition*, 139(8): 1495-501, 2009
109. Meijerink J, Balvers M, Witkamp R. N-Acyl amines of docosahexaenoic acid and other n-3 polyunsaturated fatty acids - from fishy endocannabinoids to potential leads. *British journal of pharmacology*, 169(4): 772-83, 2013
110. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, Tsukumo DM, Anhe G, Amaral ME, Takahashi HK, Curi R, Oliveira HC, Carvalheira JB, Bordin S, Saad MJ, Velloso LA. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(2): 359-70, 2009

111. Mamounis KJ, Yasrebi A, Roepke TA. Linoleic acid causes greater weight gain than saturated fat without hypothalamic inflammation in the male mouse. *The Journal of nutritional biochemistry*, 40: 122-31, 2017
112. Naik AA, Patro IK, Patro N. Slow Physical Growth, Delayed Reflex Ontogeny, and Permanent Behavioral as Well as Cognitive Impairments in Rats Following Intra-generational Protein Malnutrition. *Frontiers in neuroscience*, 9(446), 2015, doi: 10.3389/fnins.2015.00446
113. Belluscio LM, Berardino BG, Ferroni NM, Ceruti JM, Canepa ET. Early protein malnutrition negatively impacts physical growth and neurological reflexes and evokes anxiety and depressive-like behaviors. *Physiology & behavior*, 129: 237-54, 2014
114. Alaverdashvili M, Li X, Paterson PG. Protein-Energy Malnutrition Causes Deficits in Motor Function in Adult Male Rats. *The Journal of nutrition*, 145(11): 2503-11, 2015
115. Duthiel S, Ota KT, Wohleb ES, Rasmussen K, Duman RS. High-fat diet induced anxiety and anhedonia: impact on brain homeostasis and inflammation. *Neuropsychopharmacology*, 41(7): 1874-87, 2016
116. Shen Y, Huang G, McCormick BP, Song T, Xu X. Effects of high-intensity interval versus mild-intensity endurance training on metabolic phenotype and corticosterone response in rats fed a high-fat or control diet. *PloS one*, 12(7): 2017 doi.org/10.1371/journal.pone.0181684
117. Sasaki A, De Vega W, St-Cyr S, Pan P, McGowan P. Perinatal high fat diet alters glucocorticoid signaling and anxiety behavior in adulthood. *Neuroscience*, 240: 1-12, 2013
118. Yang JL, Liu DX, Jiang H, Pan F, Ho CS, Ho RC. The effects of high-fat-diet combined with chronic unpredictable mild stress on depression-like behavior and leptin/leprb in male rats. *Scientific reports*, 6:35239, 2016, doi: 10.1038/srep35239120.
119. Kato K. Differential effects of dietary oils on emotional and cognitive behaviors. *PloS one*, 10(3): e0120753, 2015
120. Lim SI, Song KH, Yoo CH, Woo DC, Choe BY. High-fat diet-induced hyperglutamatergic activation of the hippocampus in mice: A proton magnetic resonance spectroscopy study at 9.4T. *Neurochemistry international*, 114: 10-7, 2018
121. Sussman D, Germann J, Henkelman M. Gestational ketogenic diet programs brain structure and susceptibility to depression & anxiety in the adult mouse offspring. *Brain and behavior*, 5(2), 2015, doi: 10.1002/brb3.300
122. White AM, Johnston CS, Swan PD, Tjonn SL, Sears B. Blood ketones are directly related to fatigue and perceived effort during exercise in overweight adults adhering to low-carbohydrate diets for weight loss: a pilot study. *Journal of the American Dietetic Association*, 107(10): 1792-6, 2007
123. Pulsifer MB, Gordon JM, Brandt J, Vining EP, Freeman JM. Effects of ketogenic diet on development and behavior: preliminary report of a prospective study. *Developmental medicine and child neurology*, 43(5): 301-6, 2001
124. Morganstern I, Ye Z, Liang S, Fagan S, Leibowitz SF. Involvement of cholinergic mechanisms in the behavioral effects of dietary fat consumption. *Brain research*, 1470: 24-34, 2012

125. Sharma S, Zhuang Y, Gomez-Pinilla F. High-fat diet transition reduces brain DHA levels associated with altered brain plasticity and behaviour. *Scientific reports*. 2(431): 2012,doi: 10.1038/srep00431
126. Schlingmann F, Van de Weerd H, Baumans V, Remie R, Van Zutphen L. A balance device for the analysis of behavioural patterns of the mouse. *Animal welfare*, 7(2): 177-88, 1998
127. Lynch JJ, 3rd, Castagne V, Moser PC, Mittelstadt SW. Comparison of methods for the assessment of locomotor activity in rodent safety pharmacology studies. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 64(1): 74-80, 2011
128. Van de Weerd HA, Bulthuis RJ, Bergman AF, Schlingmann F, Tolboom J, Van Loo PL, et al. Validation of a new system for the automatic registration of behaviour in mice and rats. *Behavioural processes*, 53(1-2): 11-20, 2001
129. Murphy P, Likhodii SS, Hatamian M, McIntyre Burnham W. Effect of the ketogenic diet on the activity level of Wistar rats. *Pediatric research*. 2005;57(3):353-7.
130. Uzbay T. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri: Çizgi Tıp Yayınevi 2004.
131. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of neuroscience methods*, 14(3): 149-67, 1985
132. Boersma GJ, Treesukosol Y, Corder ZA, Kastelein A, Choi P, Moran TH, et al. Exposure to activity-based anorexia impairs contextual learning in weight-restored rats without affecting spatial learning, taste, anxiety, or dietary-fat preference. *The International journal of eating disorders*, 49(2): 167-79, 2016
133. Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature protocols*, 2(2): 322-8, 2007
134. Perez MA, Terreros G, Dagnino-Subiabre A. Long-term omega-3 fatty acid supplementation induces anti-stress effects and improves learning in rats. *Behavioral and brain functions*, 9(25), 2013, doi:10.1186/1744-9081-9-25
135. Gerbaix M, Metz L, Ringot E, Courteix D. Visceral fat mass determination in rodent: validation of dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric techniques in fat and lean rats. *Lipids in health and disease*, 9(140), 2010, doi:10.1186/1476-511X-9-140
136. Wronska A, Sledzinski T, Goyke E, Lawniczak A, Wierzbicki P, Kmiec Z. Short-term calorie restriction and refeeding differently affect lipogenic enzymes in major white adipose tissue depots of young and old rats. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 65(1): 117-26, 2014
137. Ghibaudi L, Cook J, Farley C, van Heek M, Hwa JJ. Fat intake affects adiposity, comorbidity factors, and energy metabolism of sprague-dawley rats. *Obesity research*, 10(9): 956-63, 2002
138. Bailey JW, Barker RL, Beauchene RE. Age-related changes in rat adipose tissue cellularity are altered by dietary restriction and exercise. *The Journal of nutrition*, 123(1): 52-8, 1993
139. Assaad H, Yao K, Tekwe CD, Feng S, Bazer FW, Zhou L, Carroll RJ, Meininger, CJ, Wu G. Analysis of energy expenditure in diet-induced obese rats. *Frontiers in bioscience*, 19: 967-85, 2014

140. Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshu C, Kobayashi Y, Turek, Fw, Bass, J. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell metabolism*, 6(5): 414-21, 2007
141. Williams LM, Campbell FM, Drew JE, Koch C, Hoggard N, Rees WD, et al. The development of diet-induced obesity and glucose intolerance in C57BL/6 mice on a high-fat diet consists of distinct phases. *PloS one*, 9(8), 2014, doi: <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.1093830>.
142. Murphy P, Likhodii S, Nysten K, Burnham WM. The antidepressant properties of the ketogenic diet. *Biological psychiatry*, 56(12): 981-3, 2004
143. Sirjani M, Taleban FA, Hekmatdoost A, Amiri Z, Pellizzon M, Hedayati M, Bidad K, Shokouhi Shoormasti R, Pourpak Z. The effects of high fat, low carbohydrate and low fat, high carbohydrate diets on tumor necrosis factor superfamily proteins and proinflammatory cytokines in C57BL/6 mice. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*, 13(4): 247-55, 2014
144. Golay A, Allaz AF, Morel Y, de Tonnac N, Tankova S, Reaven G. Similar weight loss with low- or high-carbohydrate diets. *The American journal of clinical nutrition*, 63(2): 174-8, 1996
145. Bjorndal B, Burri L, Staalesen V, Skorve J, Berge RK. Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *Journal of obesity*, 2011 doi:10.1155/2011/490650
146. Kinzig KP, Taylor RJ. Maintenance on a ketogenic diet: voluntary exercise, adiposity and neuroendocrine effects. *International journal of obesity*, 33(8): 824–83, 2009
147. Romero Mdel M, Roy S, Pouillot K, Feito M, Esteve M, Grasa Mdel M, Fernandez-Lopez JA, Alemany M, Remesar X. Treatment of rats with a self-selected hyperlipidic diet, increases the lipid content of the main adipose tissue sites in a proportion similar to that of the lipids in the rest of organs and tissues. *PloS one*. 9(3), 2014, doi:10.1371/journal.pone.0090995.g002
148. Weng X, Zhao W, Neethirajan S, Duffield T. Microfluidic biosensor for beta-Hydroxybutyrate (betaHBA) determination of subclinical ketosis diagnosis. *Journal of nanobiotechnology*, 13(13), 2015, doi 10.1186/s12951-015-0076
149. Ziegler DR, Gamaro GD, Araujo E, Bassani MG, Perry ML, Dalmaz C, et al. Nociception and locomotor activity are increased in ketogenic diet fed rats. *Physiology & behavior*, 84(3): 421-7, 2005
150. Halyburton AK, Brinkworth GD, Wilson CJ, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB, Clifton PM. Low- and high-carbohydrate weight-loss diets have similar effects on mood but not cognitive performance. *The American journal of clinical nutrition*, 86(3): 580-7, 2007
151. Wang X, Liu Q, Zhou J, Wu X, Zhu Q. β hydroxybutyrate levels in serum and cerebrospinal fluid under ketone body metabolism in rats. *Experimental animals*, 66(2): 177-82, 2017
152. Cunnane SC. Metabolism of polyunsaturated fatty acids and ketogenesis: an emerging connection. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 70(3): 237-41, 2004
153. Mitchell JM, Cunningham CL, Mark GP. Locomotor activity predicts acquisition of self-administration behavior but not cocaine intake. *Behavioral neuroscience*, 119(2): 464-72, 2005

154. Zhang M, Liu Y, Zhao M, Tang W, Wang X, Dong Z, et al. Depression and anxiety behaviour in a rat model of chronic migraine. *The journal of headache and pain*, 18(27), 2017, doi 10.1186/s10194-017-0736-z
155. Ware S, Voigt J-P, Langley-Evans SC. Body composition and behaviour in adult rats are influenced by maternal diet, maternal age and high-fat feeding. *Journal of nutritional science*, 4(3), 2015, doi:10.1017/jns.2014.64
156. D'Anci KE, Watts KL, Kanarek RB, Taylor HA. Low-carbohydrate weight-loss diets. Effects on cognition and mood. *Appetite*, 52(1): 96-103, 2009
157. Mifune H, Tajiri Y, Nishi Y, Hara K, Iwata S, Tokubuchi I, Mitsuzono R, Kojima M. Voluntary exercise contributed to an amelioration of abnormal feeding behavior, locomotor activity and ghrelin production concomitantly with a weight reduction in high fat diet-induced obese rats. *Peptides*, 71: 49-55, 2015
158. Thio LL, Rensing N, Maloney S, Wozniak DF, Xiong C, Yamada KA. A ketogenic diet does not impair rat behavior or long-term potentiation. *Epilepsia*, 51(8): 1619-23, 2010
159. Murphy P, Burnham WM. The ketogenic diet causes a reversible decrease in activity level in Long-Evans rats. *Experimental neurology*, 201(1): 84-9, 2006
160. Arantes R, Tejada J, Bosco GG, Morato S, Roque AC. Mathematical methods to model rodent behavior in the elevated plus-maze. *Journal of neuroscience methods*, 220(2): 141-8, 2013
161. Holmes A, Parmigiani S, Ferrari PF, Palanza P, Rodgers RJ. Behavioral profile of wild mice in the elevated plus-maze test for anxiety. *Physiology & behavior*, 71(5): 509-16, 2000
162. Prasad A, Prasad C. Short-term consumption of a diet rich in fat decreases anxiety response in adult male rats. *Physiology & behavior*, 60(3): 1039-42, 1996
163. Xu L, Xu S, Lin L, Gu X, Fu C, Fang Y, et al. High-fat Diet Mediates Anxiolytic-like Behaviors in a Time-dependent Manner Through the Regulation of SIRT1 in the Brain. *Neuroscience*, 372: 237-45, 2018
164. Fukushima A, Ogura Y, Furuta M, Kakehashi C, Funabashi T, Akema T. Ketogenic diet does not impair spatial ability controlled by the hippocampus in male rats. *Brain research*, 1622: 36-42, 2015
165. Giriko CA, Andreoli CA, Mennitti LV, Hosoume LF, Souto Tdos S, Silva AV, Mendes-da Silva C. Delayed physical and neurobehavioral development and increased aggressive and depression-like behaviors in the rat offspring of dams fed a high-fat diet. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 31(8):731-9, 2013
166. Hu X, Wang T, Luo J, Liang S, Li W, Wu X, Jin F, Wang L. Age-dependent effect of high cholesterol diets on anxiety-like behavior in elevated plus maze test in rats. *Behavioral and Brain Functions*, 10(1): 30, 2014

8.EKLER

EK 1: Araştırma Kurulu Onay Formu



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu



Sayı : 94603339-604.01.02/ 24818
Konu : Da16/39 Nolu Projenin Onayı

27/07/2016

SAğLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Gaziantep Üniversitesi / Fizyoloji Anabilim Dalında görev yapmakta olan Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan Kaplan'ın yürütücülüğünde, Doç. Dr. Mendane Saka'nın danışmanlığında, Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı öğrencisi Zeynep Parlak Özer'in sorumluluğunda yürütülecek olan DA16/39 nolu "Sıçanlarda farklı karbonhidrat örüntüsüne sahip diyetlerin davranış üzerine etkisinin incelenmesi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulunun 02/05/2016 tarih ve 5 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŐ
Kurul Başkanı

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Ethical Committee for Experimental Resarch on Animals (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

Taşkent Caddesi (Eski 1. Cadde) 77. Sokak (Eski 16. Sokak) No:11 06490 Bahçelievler / Ankara
Birim Telefon No: 0 312 212 90 65 Faks No: 0 312 246 66 05
E-Posta: rektorlik@baskent.edu.tr İnternet Adresi: www.baskent.edu.tr

Bilgi İçin: Lilifer TAŐBİLEK
Unvan: Sekreter
Telefon No: 2129065-2228

EK 2: Etik Kurul Onay Formu



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
UNIVERSITY OF GAZİANTEP
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
LOCAL ETHICS COMMITTEE OF ANIMAL EXPERIMENTS
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI
RESEARCH APPLICATION CONSENT



TOPLANTI TARİHİ (Meeting Date)	TOPLANTI SAYISI (Meeting No)	TOPLANTI YERİ (Meeting Place)
02.05.2016	3	Temel Tıp Bilimleri

BAŞVURU BİLGİLERİ Application Information	Araştırmanın Başlığı Research Title	Sıçanlarda farklı karbonhidrat örüntüsüne sahip diyetlerin davranış üzerine etkisinin incelenmesi
	Başvuru Tarihi Application Date	26.04.2016
	Protokol no Protocol no	5

KARAR BİLGİLERİ Decision	Karar No: 5 Decision No: 5
	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul (Accepted) <input type="checkbox"/> Red (Not Accepted)
Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN'ın yürütücüsü olduğu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinin etik olarak uygun bulunduğu toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.	

Yürütücü Coordinator	Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN Fizyoloji Anabilim Dalı
-------------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU YÖNERGESİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Kurumu	İlişki	Katılım	İmza
Prof. Dr. A. Tuncay Demiryürek (Başkan)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	H	E	
Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan Kaplan (Başkan Yardımcısı)	GAÜN Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.	E	E	
Prof. Dr. Behçet Al (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Acil Tıp AD.	H	E	
Doç. Dr. İbrahim Halil Kılıç (Üye)	GAÜN Fen Edebiyat F. Biyoloji	H	E	
Doç. Dr. Mehmet Kahraman (Üye)	GAÜN Fen Edebiyat F. Kimya	H	E	
Yrd. Doç. Dr. Ebru Deniz Karslı (Üye)	GAÜN Dış Hekimliği F. Çene Cerrahisi AD.	H	E	
Yrd. Doç. Dr. Berna Kaya Uğur (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon AD	H	E	
Öğr. Gör. Ahmet Sarper Bozkurt (Üye)	GAÜN Teknik Bilimler MYO Bitkisel ve Hayvansal Üretim	H	E	
Veteriner Hekim Celal Özsöyler (Üye)	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi Hayvanat Bahçesi	H	E	
Tekniker Ahmet Özkul (Üye)	Serbest, Dernek Üyesi	H	E	

E: Evet, H: Hayır