

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

**CHİA TOHUMUNUN (SALVIA HİSPANİCA L.)
RATLARDA KAFETERYA DİYETİ İLE İNDÜKLENEN
OBEZİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzm. Dyt. Cansu ÇETİN KARAKAŞ

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2021**

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

**CHİA TOHUMUNUN (SALVIA HİSPANICA L.) RATLARDA
KAFETERYA DİYETİ İLE İNDÜKLENEN OBEZİTE ÜZERİNE
ETKİSİ**

Uzm. Dyt. Cansu ÇETİN KARAKAŞ

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aylin AYAZ**

**İKİNCİ DANIŞMAN
Doç. Dr. Ashı AKYOL MUTLU**

**ANKARA
2021**

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CHİA TOHUMUNUN (SALVIA HİSPANİCA L.) RATLARDA KAFETERYA
DİYETİ İLE İNDÜKLENEN OBEZİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Cansu ÇETİN KARAKAŞ

Danışman: Prof. Dr. Aylin AYAZ

İkinci Danışman: Doç. Dr. Aşlı AKYOL MUTLU

Bu tez çalışması 12.02.2021 tarihinde jürimiz tarafından “Beslenme ve Diyetetik Programı” nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Emine AKAL YILDIZ	(imza)
	<i>Doğu Akdeniz Üniversitesi</i>	
Üye:	Prof. Dr. Gülhan SAMUR	(imza)
	<i>Hacettepe Üniversitesi</i>	
Üye:	Prof. Dr. Mendane SAKA	(imza)
	<i>Başkent Üniversitesi</i>	
Üye:	Doç. Dr. Mevlüde KIZIL	(imza)
	<i>Hacettepe Üniversitesi</i>	
Üye:	Doç. Dr. Derya DİKMEN	(imza)
	<i>Hacettepe Üniversitesi</i>	

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

Prof. Dr. Diclehan ORHAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

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

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

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

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

12 /02/2021

(İmza)

i

Uzm. Dyt. Cansu ÇETİN KARAKAŞ

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

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

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

ETİK BEYAN

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

(İmza)

Uzm. Dyt. Cansu ÇETİN KARAKAŞ

TEŞEKKÜR

Çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve tezin her aşamasında sonsuz tecrübesini, bilgisini, zamanını ve manevi desteğini esirgemeyen, her koşulda beni motive edebilen, ışığıyla bana her zaman yol gösteren, değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Aylin AYZAZ'a,

Tezin planlanma sürecinden itibaren her aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen, her ihtiyaç duyduğumda bana yol gösteren, bilgi, deneyim ve tecrübelerini her zaman büyük bir özveriyle paylaşan çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU'ya,

Tecrübelerini bana aktarmaktan çekinmeyen, tezin deney kısmında yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Uzm. Dyt. Yücel BÜYÜKDERE'ye,

Deney hayvanlarıyla ilgili her konuda yardımcı olabilen, bilgi ve birikimlerini her koşulda paylaşıp yardımcı olan Sayın Tayfun İDE'ye,

Tezin laboratuvar analizleriyle ilgili bölümünde bir aksaklık yaşamamam için her zaman yardımcı olan Namık YİĞİT'e ve Ayşegül YAMAÇ'a,

Çalışmanın gen analizi ve plazma parametreleri bölümünde her konuda yardımcı olmak için çabalayan, değerli katkılarını hiç esirgemeyen başta Samet ECE olmak üzere tüm DİAGEN ailesine,

Tezin yürütülmeye başladığı andan itibaren benimle bu yolda yürümekten çekinmeyen, sevgisini, saygısını ve desteğini her zaman büyük bir sabırla gösteren, varlığıyla bana güç veren sevgili eşim Serkan KARAKAŞ'a,

Bütün hayatım boyunca olduğu gibi bu yolda da elimden tutan, yol gösteren, sevgi ve desteklerini hep hissettiğim canım annem Asuman ÇETİN'e, canım babam Yılmaz ÇETİN'e ve canım kardeşim Aysu ÇETİN'e,

Tanıdığım andan itibaren, her konuda olduğu gibi bu süreçte de beni motive ederek destek veren ikinci annem Raziye KARAKAŞ'a,

İlgi ve destekleriyle beni hep güçlü tutan sevgili arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çetin Karakaş, C., Chia Tohumunun (*Salvia hispanica* L.) Ratlarda Kafeterya Diyeti ile İndüklenen Obezite Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2021. Günümüzde obezite global olarak oranı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Bunda tüketime hazır ve enerji yoğunluğu yüksek olan besinlerin etkisi oldukça büyüktür. Bu durumda fonksiyonel ve biyoaktif besin bileşenleri kaynağı olan bitkisel besinlerin önemi giderek artmaktadır. Son yıllarda alternatif pseudo-tahıllar arasından chia tohumu zengin besin ögesi içeriği ve sağlık üzerine olumlu etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir. Bu çalışmanın amacı, kafeterya diyeti ile obezitenin indüklendiği ratlarda, obezitenin neden olduğu olumsuz etkiler üzerine chia tohumunun olası etkilerini belirlemek ve tüm grupların adipoz dokularında PPAR α/γ , SREBP1c, UCP2 ve FADS2 gen ekspresyon düzeylerini saptamaktır. Üç haftalık erkek Wistar ratlar (n=28), 15 hafta süresince dört grupta takip edilmiştir: KON grubu (kontrol diyeti, n=7), CHİA grubu (%20 oranında chia tohumu içeren kontrol diyeti, n=7), KAF grubu (kontrol diyeti ve kafeterya besinleri, n=7) ve KAF+CHİA grubu (%20 oranında chia tohumu içeren kontrol diyeti ve kafeterya besinleri, n=7). Çalışma süresinin sonunda tüm ratlara ötenazi uygulanarak, plazma ve doku örnekleri (karaciğer, beyin, böbrek, kahverengi adipoz doku ve beyaz adipoz dokular) toplanmıştır. Hayvan karkaslarında vücut suyu, protein ve yağ oranları hesaplanmıştır. Plazmada glikoz, kolesterol, trigliserit, hemoglobin A1c, insülin, leptin, C peptit ve adiponektin konsantrasyonları incelenmiştir. Ayrıca adipoz dokuda SREBP1c, UCP2, PPAR α , PPAR γ ve FADS2 gen ekspresyon düzeyleri analiz edilmiştir. Günlük diyetle ortalama enerji alımlarının en yüksekten düşüğe sırasıyla; KAF+CHİA, KAF, CHİA ve KON şeklinde olduğu gözlenmiştir (p<0,001). Müdahale sonunda en düşük vücut ağırlığının KON grubunda (375,89±27,92 g); en yüksek ise KAF (613,07±46,73 g) grubunda olduğu bulunmuştur. En fazla ağırlık kazanımı KAF, en az KON grubunda gözlenmiştir. Vücut yağ oranı en yüksek KAF+CHİA (%17,49±1,55), en düşük KON (%9,56±1,03) grubunda bulunmuştur (p<0,05). Toplam beyaz adipoz doku ağırlığının, en yüksek KAF ve en düşük KON grubunda olduğu bulunmuştur (p<0,05). Plazmada sadece leptin düzeyi arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (KAF:6,26±1,78 ve KON:1,20±0,26 ng/mL; p<0,05). Adipoz dokuda, SREBP-1c, UCP2, PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeylerinde değişimler gözlenmiştir (p<0,05). SREBP-1c rölatif gen ekspresyon düzeyinin en yüksek KAF+CHİA, en düşük KAF grubunda olduğu belirlenmiştir. UCP2 rölatif gen ekspresyon düzeyinin en yüksek KON, en düşük KAF+CHİA grubunda olduğu saptanmıştır. PPAR α , PPAR γ ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeylerinin ise en yüksek KON ve en düşük KAF grubunda olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada, chia tohumunun obezitenin bir diyetle verildiğinde, vücut ağırlığı, ağırlık kazanımı, adipoz doku miktarını azaltıcı etki gösterdiği ve bazı plazma parametreleri ile adipoz doku gen ekspresyon düzeyleri üzerinde olumlu sonuçlar gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarının, fonksiyonel diyet bileşeni olarak chia tohumunun, obezite geliştikten sonra tedavi amacıyla kullanılacak terapötik doz çalışmalarına yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Chia tohumu, rat, obezite, kafeterya diyeti, plazma, gen ekspresyonu.

Bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi'nin TDK-2018-16725 ve THD-2019-18012 kodlu çalışmalarıyla desteklenmiştir.

ABSTRACT

Çetin Karakaş, C., Effect of Chia Seed (*Salvia hispanica* L.) on Cafeteria Diet-Induced Obesity In Rats, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Program of Nutrition and Dietetics Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2021. Today, obesity is an important health problem with an increasing rate globally. Fast foods and high-energy-dense foods have a great effect on this problem. In this case, the importance of herbal foods, which are a source of functional and bioactive nutritional components, is gradually increasing. In recent years, among alternative pseudo-grains, chia seeds draw attention due to their rich nutrient content and positive effects on health. The aim of this study was to examine the possible effects of chia seeds on the adverse effects caused by obesity in rats where obesity was induced by cafeteria-diet and to determine PPAR α / γ , SREBP1c, UCP2 and FADS2 gene expression levels in the adipose tissue. Three-week-old male Wistar rats (n = 28) were monitored for 15 weeks in four groups: KON group (control diet, n = 7), CHIA group (control diet containing 20% chia seeds, n = 7), KAF group (control diet and cafeteria foods, n = 7) and the KAF + CHIA group (control diet containing 20% chia seeds and cafeteria foods, n = 7). At the end of the study period, all rats were euthanized and plasma and tissue samples (liver, brain, kidney, brown adipose tissue and white adipose tissues) were collected. Body water, protein and fat ratios were determined from animal carcasses. The concentrations of glucose, total cholesterol, triglyceride, hemoglobin A1c, insulin, leptin, C peptide, and adiponectin were examined in plasma. Besides, SREBP1c, UCP2, PPAR α , PPAR γ and FADS2 gene expression levels were analyzed in adipose tissue. Total dietary energy intake (kcal/day) was, KAF+CHIA, KAF, CHIA and KON, from highest to lowest, respectively (p<0.001). At the end of the study, the lowest body weight was found in the KON group (375.89 \pm 27.92 g) whereas the CAF group (613.07 \pm 46.73 g) had the highest weight. The highest weight gain was observed in the KAF group and the least in the KON group. Body fat ratio was found to be the highest at the KAF+CHIA group (17.49 \pm 1.55%), and the lowest at the KON group (9.56 \pm 1.03%) (p<0.05). Total white adipose tissue weight was the highest in KAF group whereas the lowest in KON group (p<0.05). Among the plasma parameters, only the difference in leptin levels between the groups was found to be significant (KAF:6.26 \pm 1.78 and KON:1.20 \pm 0.26 ng/mL; p<0.05). Relative gene expression levels of SREBP-1c, UCP2, PPAR α and FADS2 were changed in adipose tissue, between the groups (p<0.05). SREBP-1c relative gene expression levels were found to be the highest in KAF+ CHIA group, and the lowest in KAF group. KON group had the highest relative gene expression level of UCP2 whereas KAF+CHIA group was determined to be the lowest. PPAR α , PPAR γ and FADS2 relative gene expression levels were observed to be the highest in KON group, and the lowest in CAF group. This study demonstrated that, chia seeds had a reducing effect of body weight, weight gain, and the amount of adipose tissue and showed some positive results on adipose tissue gene expression levels and some plasma parameters when given with an obesogenic diet. The results of this study are thought to guide therapeutic dose studies of chia seeds as a functional dietary component that can be used for treatment after obesity development.

Key Words: Chia seed, rat, obesity, cafeteria diet, plasma, gene expression.

This study was funded by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit with project numbers TDK-2018-16725 and THD-2019-18012.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam	1
1.2. Amaç ve Varsayımlar	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Obezite ve Epidemiyolojisi	5
2.2. Obezitenin Etiyopatogenezi	7
2.3. Obezitenin Sağlık Üzerine Etkileri	10
2.3.1. Hiperlipidemi-Hiperkolesterolemi	11
2.3.2. Glikoz Homeostazı ve İnsülin Direnci	13
2.4. Obezitede Leptin ve Adiponektin Hormonları	15
2.5. Adipoz Dokuda Obezite ile İlişkili Gen Ekspresyonları	17
2.5.1. Adipoz Doku	17
2.5.2. Sterol Düzenleyici Element-Bağlayıcı Protein-1c (SREBP-1c)	22
2.5.3. Peroksizom Proliferatör Aktivite Resetörler- α/γ (PPAR α/γ)	23
2.5.4. Uncoupling Protein-2 (UCP2)	24
2.5.5. Yağ Asit Desatüraz-2 (FADS2)	25
2.6. Kafeterya Diyeti ile İndüklenen Obezite Modeli	26
2.7. Chia Tohumu (<i>Salvia hispanica</i> L.)	27
2.7.1. Tarihi ve Gelişimi	28

2.7.2. Botanik Özellikleri ve Besin Değeri	29
2.7.3. Kullanım Alanları	33
2.7.4. Obezite Üzerine Etkilerini Gösteren Klinik Çalışmalar	34
2.7.5. Obezite Üzerine Etkilerini Gösteren Hayvan Çalışmaları	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Sayısı	38
3.2. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı	39
3.3. Deney Hayvanlarına Uygulanan Diyet Müdahalesi	41
3.4. Ötenazi Yöntemi, Kan ve Doku Örneklerinin Alınması	44
3.5. Antropometrik Ölçümler	45
3.6. Karkas Analizleri	46
3.7. Plazma Analizleri	48
3.8. Gen Analizleri	51
3.8.1. Total RNA Ekstraksiyonu	51
3.8.2. Reverse Transkriptaz (cDNA) İşlemi	52
3.8.3. Sybrgreen Tabanlı Real time-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	53
3.9. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	54
4. BULGULAR	56
4.1. Yem - Su Tüketimleri, Enerji ve Besin Öğeleri Alımları	56
4.2. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu	68
4.3. Organ ve Adipoz Doku Ağırlıkları	74
4.4. Plazma Analizleri	78
4.5. Gen Analizleri	81
4.6. Parametreler Arası Korelasyonlar	83
5. TARTIŞMA	94
5.1. Yem - Su Tüketimleri, Enerji ve Besin Öğeleri Alımlarının Değerlendirilmesi	95
5.2. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi	105
5.3. Organ ve Adipoz Doku Ağırlıklarının Değerlendirilmesi	109
5.4. Plazma Analizlerinin Değerlendirilmesi	114

5.5. Gen Analizlerinin Değerlendirilmesi	121
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	133
6.1. Sonuçlar	133
6.2. Öneriler	148
7. KAYNAKLAR	150
8. EKLER	
EK-1: Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurul Kararı	
EK-2: Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurul Karar Güncellemesi	
EK-3: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi Doktora Tez Destek Projesi	
EK-4: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi Hızlı Destek Projesi	
EK-5: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Araşidonik Asit
ACTB	Beta Aktin
ALA	α -Linolenik Asit
AMPK	AMP Tarafından Aktive Edilmiş Protein Kinaz
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CHİA	Chia Tohumu İçeren Normal Yem Grubu
D6D	Δ -6 Desatüraz, Delta-6 Desatüraz
DHA	Dokosahekzaenoik Asit
DIO	Diyetle İndüklenen Obezite
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay – Enzim-Bağlı İmmünosorbent Tayini
EPA	Eikosapentaenoik Asit
FADS2	Yağ Asit Desatüraz 2
FAT/CD36	Yağ Asiti Translokaz
FTO	Fat Mass and Obesity Associated Protein – Yağ Kütlesi ve Obezite ile İlişkili Protein
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HÜDHAM	Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi
HRP	Horseradish Peroxidase – Yaban Turbu Peroksidaz Enzimi
IL-6	İnterlökin-6
LA	Linoleik Asit
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
KAF	Kafeterya Diyeti Grubu
KAF+CHİA	Chia Tohumu İçeren Kafeterya Diyeti Grubu
KON	Kontrol Grubu
PCR	Polymerase Chain Reaction – Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPARα/γ	Peroksizom Proliferatör Aktivite Reseptör α/γ

ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SREBP-1c	Sterol Düzenleyici Element Bağlayıcı Protein-1c
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
TZD	Tiyazoladindiyonlar
UCP2	Uncoupling Protein-2
USDA	Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	(A) İnsanlarda yağ depolarının dağılımı. (B) Adipoz doku bölgeleri ve mortalite riskleri.	20
2.2.	Rodentlerde adipoz dokuların dağılımı.	20
2.3.	Chia tohumu (<i>Salvia hispanica</i> L.) bitkisi, çiçeği ve tohumu.	30
3.1.	Çalışma sürecinin aşamaları.	40
4.1.	Grupların ortalama yem tüketim miktarları.	59
4.2.	Grupların ortalama su tüketim miktarları.	59
4.3.	Grupların ortalama enerji alımları.	60
4.4.	Grupların ortalama karbonhidrat alım miktarları.	61
4.5.	Grupların ortalama posa alım miktarları.	62
4.6.	Grupların ortalama şeker alım miktarları.	62
4.7.	Grupların ortalama protein alım miktarları.	63
4.8.	Grupların ortalama yağ alım miktarları.	65
4.9.	Grupların ortalama doymuş yağ asitleri alım miktarları.	65
4.10.	Grupların ortalama sodyum alım miktarları.	66
4.11.	Gruplara göre enerjinin kontrol yemi, kafeterya diyeti ve chia tohumundan gelen oranlarının ortalama değerleri.	67
4.12.	Gruplara göre diyetle alınan enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan gelen oranlarının ortalama değerleri.	68
4.13.	Çalışma süresince grupların toplam ağırlık artış miktarları.	70
4.14.	Grupların ortalama vücut ağırlığı.	71
4.15.	Grupların ortalama vücut ağırlık artışları.	72
4.16.	Grupların yaş ağırlık vücut kompozisyon dağılımları.	73
4.17.	Grupların ortalama adipoz doku ağırlıkları.	76
4.18.	Grupların ortalama plazma parametre düzeyleri.	80
4.19.	Adipoz dokuda obeziteyle ilişkili bazı rölatif gen ekspresyon düzeyleri.	82

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Beden kütle indeksi (BKİ) kesişim noktaları.	6
2.2. Chia tohumunun besin değeri içeriği.	31
2.3. Chia tohumunun yağ asidi profili.	32
3.1. Kontrol diyeti ve chia tohumlu diyetin enerji ve makro besin ögesi içerikleri.	42
3.2. Kafeterya diyeti besinlerinin enerji ve besin ögesi içerikleri.	43
3.3. Kontrol diyeti, chia tohumlu diyet ve kafeterya diyeti yiyeceklerinin enerji ve besin ögesi içerikleri.	44
3.4. cDNA reaksiyon karışımı.	53
3.5. Reverse Transkriptaz karışımı.	53
3.6. Real time PCR karışımı.	54
3.7. Real time PCR termal döngü programı.	54
4.1. Gruplara göre günlük ortalama yem ve su tüketimi, enerji ve besin ögesi alımları.	58
4.2. Gruplara göre bazı antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması.	69
4.3. Gruplara göre vücut ağırlık değişimleri.	71
4.4. Gruplara göre vücut kompozisyonlarının karşılaştırılması.	73
4.5. Gruplara göre müdahale sonrası adipoz doku ve organ ağırlıkları.	75
4.6. Gruplara göre müdahale sonrası rölatif adipoz doku ve organ ağırlıkları.	78
4.7. Gruplara göre bazı biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.	79
4.8. Besin ögesi alımları ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon.	85
4.9. Enerji-besin ögesi alımları ve antropometrik ölçümler ile organ ağırlıkları arasındaki korelasyon.	88
4.10. Enerji - besin ögesi alımları, antropometrik ölçümler ve rölatif organ ağırlıkları ile plazma parametreleri ve gen ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyon.	92
4.11. Plazma parametreleri ve gen ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyon.	93

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Son yıllarda küresel olarak artan çocukluk ve yetişkinlik çağı obezite prevalansı ve buna bağlı olarak gelişen tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski dikkat çekmektedir (1). Obezite ve hafif şişmanlıkta gözlenen bu küresel artışın en önemli nedeninin yaşam tarzı ve çevresel faktörlerde meydana gelen değişiklikler olduğu düşünülmektedir (2, 3). Bu kapsamda, özellikle enerji içeriği yoğun; şeker ve yağ (doymuş ve trans yağ asitleri) içeriği yüksek; vitamin, mineral ve posa içeriği düşük olan yiyeceklerin aşırı miktarda tüketiminin vücut ağırlığı artışı ve hastalık riski ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (4-7). Obezite ve hafif şişmanlık durumunu diyetle yüksek yağ, rafine tahıllar, şeker ve şeker ile tatlandırılmış içecekler ile ilişkilendiren çalışmaların ışığında günümüzde yaygın olarak ulaşılabilen ve tüketilen bu yiyecek - içeceklerin kişileri sağlıklı besin tercihlerine yönlendireceği, sağlıklı ve dengeli beslenme uygulamalarını zorlaştıracığı ve gün içerisinde yüksek enerji alımına neden olacağı düşünülmektedir. Obezite ve hafif şişmanlığın önlenmesi için, etkili toplum sağlığı stratejilerinin acil olarak geliştirilmesinin gerekliliği ortaya çıkmıştır (8).

Chia tohumu olarak bilinen *Salvia hispanica* L., Lamiaceae ailesine ait olan bir bitkidir. Orijini Guatemala, Meksika ve Kolombiya gibi ülkeler olan chia tohumu, yerli Aztek uygarlıklarının diyetlerinde farklı besinlere eklenerek enerji kaynağı olarak kullanılmış ve tüketilmiştir (9). Chia tohumlarının yağ içeriği %25-40 arasındadır. Bu yağın %60'ını α -linolenik asit (ALA, omega-3), %20'sini ise linoleik asit (omega-6) oluşturmaktadır (10). Sahip olduğu bu yağ asidi örüntüsü ile önemli bir omega-3 (n-3) kaynağı olduğu düşünülmektedir. Chia tohumlarının yağ içeriğinden başka diğer önemli bileşenleri ise posa (33,9g/100g) ve proteindir (17g/100g) (11-13). Chia tohumu magnezyum ve fenolik bileşenlerden (başlıca kuarsetin ve kaempferol) zengin olduğu için bir antioksidan kaynağı olarak da değerlendirilmektedir (14). Ayrıca kalsiyum ve potasyum içeriğinin yüksek olması da, chia tohumunun yüksek kan basıncının kontrol edilmesinde yardımcı bir diyet bileşeni olarak değerlendirilmesini gündeme getirmiştir (15).

Son yıllarda chia tohumunun sağlık üzerine etkileri konusunda deney hayvanları üzerinde de çalışmalar yürütülmektedir. Rat metabolizmasında 32 hafta boyunca yüksek yağlı diyet ile beslenmede chia tohumu suplemantasyonunun hayvanların yaşına veya yüksek yağlı diyetle bağlı olarak gelişen birçok yapısal ve fonksiyonel modifikasyonu azalttığı, yağsız vücut kütleini arttırdığı, abdominal bölgedeki yağlanmayı azalttığı ve kronik inflamasyonu düzelttiği belirlenmiştir (16). Bu sonuçlar, chia tohumunun yüksek yağlı diyetle bağlı olarak gelişen değişikliklere karşı n-3 yağ asitleri içeriğinin alternatif bir diyet bileşeni olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (17, 18).

Chia tohumunun lipit ve glikoz homeostazı üzerindeki olumlu etkileri, hastalık gelişimini önleme ve gelişen hastalık sonucunda oluşan metabolik bozuklukları düzeltme gibi iki aşamadan oluşan etkisi farklı araştırmalarda da gösterilmiştir (19, 20). Ratlarda üç ay boyunca sükröz içeriği yüksek olan bir diyet tüketimi sonunda chia tohumunun beslenme protokolüne eklenmesi ile sükröze bağlı gelişen adipozit hipertrofinin, hücre hacminin ve hücre büyüklüğü dağılımının azaldığı; lipojenik enzimlerin ve lipolizisin arttığı belirlenmiştir (21). Yüksek yağlı ve yüksek fruktozlu diyeti 6 veya 12 hafta süresince tüketen ratların diyetine eklenen chia tohumu veya chia yağının, vücut ağırlığı artışını önlemediği; ancak glikoz ve insülin toleransını iyileştirdiği saptanmıştır (22). Fruktoz tüketimi ile obezite geliştirilen ratların diyetine eklenen %5 oranındaki chia tohumunda benzer etkiler saptanmış, kardiyolojik ve hepatolojik açıdan olumlu etkiler gözlenmiştir (23).

Çoklu doymamış yağ asitleri, peroksizom proliferatör aktivite reseptör α/γ (PPAR α/γ) ve sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1/2 (SREBP-1/2) gibi anahtar transkripsiyon faktörlerinin aktivitesinin modülasyonu aracılığıyla temel adipoz doku hücre fonksiyonlarını düzenlemektedir. Obezite durumunda adipoz dokuda yüksek oranda trigliserit depolandığı için, hayati önem taşıyan besin ögesi sensörlerinin duyarlılığının azalmasına bağlı olarak adipoz hücre fonksiyonu için elzem olan lipojenik genler (PPAR γ , SREBP-1c vb) etkilenmektedir (24). Yüksek yağlı, yüksek şekerli veya yüksek fruktozlu diyetlerin tüketimi sonucunda oluşan metabolik bozukluklar üzerine chia tohumunun olumlu etkilerini gösteren

araştırmalarda, hangi mekanizmaların belirleyici olduğuna dair çok sınırlı düzeyde bulgu mevcuttur (23, 25-28).

Linoleik asit, araşıdonik asidin (AA; 20:4, n-6); ALA ise eikosapentaenoik asit (EPA; 20:5, n-3) ve dokozaheksaenoik asitin (DHA; 22:6, n-3) prekürsörüdür. Bu dönüşüm Δ -5 desaturaz ve Δ -6 desaturaz (D6D veya yağ asit desaturaz 2-FADS2) enzimleri tarafından kontrol edilmektedir. Yüksek miktarda ALA içeren besinlerin, adipoz dokuda n-3 çoklu doymamış yağ asidi birikimini ve desaturazların aktivite ve ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (17). Obez bireylerde hepatik n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin azalması çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bunlardan biri, elzem prekürsör olan ALA desaturasyonunda gözlenen defektlerden dolayı, ürün/prekürsör [(20:5+22:6), n-3/18:3, n-3] oranının düşük olmasıdır. Bu durum Δ -5 ve Δ -6 desaturazın işleviyle ilişkili bulunmuştur (29).

Kafeterya diyeti, Rothwell ve Stock tarafından laboratuvar hayvanlarında beslenme yolu ile obeziteyi geliştirmek amacıyla oluşturulmuş bir modeldir (30). Kafeterya diyetinde, deney hayvanlarının günlük normal yemine ek olarak kafes içerisine yüksek enerji, yağ ve şeker içeren besinler (çikolata, bisküvi, cips vb.) eklenmektedir. Böylece normal diyetleri ile obezite gelişimine dirençli olan kemirgen modellerinde, kafeterya diyeti ile lezzet eşiği ve besin çeşidi artırıldığı için hayvanların besin alımında, vücut ağırlığı ve adipoz dokularında belirgin bir artış sağlanmaktadır (31). Enerji, doymuş yağ, tuz ve şeker içeriğinin yüksek; vitamin, mineral ve elzem besin öğeleri içeriğinin düşük olması nedeniyle kafeterya diyetinin insanlarda obezite gelişiminde en önemli nedenlerden biri sayılan Batı tarz beslenme modeline en yakın deneysel model olduğu belirtilmiştir (32-34).

Günümüze kadar chia tohumu ile yapılan çalışmaların yetersiz olması nedeniyle, daha kapsamlı klinik araştırmaların yürütülmesi gerektiği konusunda güçlü öneriler bulunmaktadır (9, 35-40). Klinik çalışmalarda, bireyler arasındaki yaşam tarzı farklılıkları ve diyet kontrolünün tam olarak sağlanamamasına bağlı olarak ortaya çıkan sonuçlar değişiklik gösterebilmektedir. Dış etkenlerin elimine edilebilmesi, chia tohumu tüketimi sonucunda gözlenebilecek potansiyel yararlı etkilerin mekanizmalarının belirlenebilmesi için deney hayvanları üzerinde yapılan konu ile ilgili çalışmalar önem kazanmaktadır.

1.2. Amaç ve Varsayımlar

Bu çalışmanın amacı, kafeterya diyeti ile obezitenin indüklendiği ratlarda, obezitenin neden olduğu olumsuz etkiler üzerine chia tohumunun olası etkilerini belirlemek ve tüm grupların adipoz dokularında PPAR α/γ , SREBP1c, UCP2 ve FADS2 gen ekspresyon düzeylerini saptamaktır.

Araştırmanın köken aldığı temel varsayımlar (hipotezler) aşağıda belirtilmiştir;

1. Kafeterya diyeti tüketimi ile ratların enerji ve besin ögesi alımları artar.
2. Diyete eklenen chia tohumu ile enerji ve besin ögesi alımları azalır.
3. Kafeterya diyeti tüketimi ratlarda vücut ağırlığı, vücut yağ oranı, adipoz doku miktarı ve ağırlık kazanımını arttırarak obezite gelişimine neden olur.
4. Diyete eklenen chia tohumu, ratlarda vücut ağırlığı, vücut yağ oranı, adipoz doku miktarı ve ağırlık kazanımını azaltarak obezite gelişimine karşı olumlu etki sağlar.
5. Kafeterya diyeti ile gelişen obeziteye bağlı olarak bazı biyokimyasal kan parametreleri (kolesterol, trigliserit, glikoz, hemoglobin A1c, insülin, C-peptit, leptin, adiponektin) farklılık gösterir.
6. Diyete eklenen chia tohumu, bazı biyokimyasal kan parametreleri (kolesterol, trigliserit, glikoz, hemoglobin A1c, insülin, C-peptit, leptin, adiponektin) üzerinde olumlu etki gösterir.
7. Kafeterya diyeti tüketimi ile adipoz dokuda bazı gen ekspresyonları (PPAR α/γ , SREBP1c, UCP2 ve FADS2) farklılık gösterir.
8. Diyete eklenen chia tohumu, adipoz dokuda bazı gen ekspresyonları (PPAR α/γ , SREBP1c, UCP2 ve FADS2) üzerine olumlu etki gösterir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite ve Epidemiyolojisi

Obezite, diyetle alınan enerji ve fiziksel aktivite ile harcanan enerji arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkan, vücut yağ kütlelerinin normal kabul edilen değerlerin üzerine çıkması ile tanımlanan, çevresel, genetik faktörler, psikolojik, kültürel ve fizyolojik etkilerle karmaşık bir etkileşime sahip enerji metabolizmasında bozuklukla karakterize edilen kronik bir hastalıktır (3). Günümüzde diyet kalitesinin bozulması ve fiziksel aktivitenin azalmaya başlaması, obezitenin dünyada hızla artmasına neden olmuştur (3). Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde şehirleşme, hafif şişmanlık ve obezitenin başlıca nedeni olarak gösterilmektedir. Obezite, temel olarak enerji dengesizliğini yansıtmaktadır. Artan obezite tehdidini azaltmak için fiziksel aktivite ve beslenmede yapılacak değişiklikler önemli bir role sahiptir (41).

Dünya genelinde obezite 1975 yılından itibaren yaklaşık üç katına çıkmıştır (42, 43). İki bin sekiz yılında hafif şişmanlık ve obezitenin dünya genelinde yaklaşık 1,5 milyar yetişkin bireyi etkilediği tahmin edilmektedir (3). İki bin on altı yılında ise 1,9 milyardan fazla yetişkinin hafif şişman, en az 650 milyonunun ise obez olduğu bildirilmiştir. Bu sayıya göre dünya nüfusunun yaklaşık %13'ünün obez olduğu rapor edilmiştir (43). Tahminlere göre, 2030 yılında 2,16 milyar hafif şişman ve 1,12 milyar obez yetişkin birey olacağı düşünülmektedir (44). Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde günümüzde en az 2 milyar insanın hafif şişman veya obez olduğu bildirilmiştir (3).

Hafif şişmanlık ve obezite, vücutta sağlığı bozacak anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Beden kütle indeksi (BKİ), yetişkinlerde obezite ve hafif şişmanlığın sınıflandırılmasında çoğunlukla kullanılan basit boy-göre-vücut ağırlık indeksidir. Dünya Sağlık Örgütü, hafif şişmanlığı BKİ değerinin 25 ve üzerinde olması; obeziteyi ise BKİ değerinin 30 veya üzerinde olması olarak tanımlamaktadır (43). Beden Kütle İndeksi, bireylerdeki vücut yağlanma dereceleri arasındaki farkı göstermediği için kaba bir yol gösterici olduğu bildirilmiştir (43). Vücut yağ oranı, bel çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı, diğer önemli

göstergelerdir (45, 46). Dokuz Avrupa ülkesinden toplamda 360.000 katılımcı ile yapılan bir çalışmada, abdominal obezitenin ölüm riskiyle ilişkili olduğu bulunmuş; ayrıca, mortalite riskini değerlendirmede BKİ'ye ilave olarak bel çevresi veya bel/kalça oranının da belirlenmesinin önemli olduğu bildirilmiştir (47).

Dünya Sağlık Örgütü ilk kez 1998 yılında yayınladığı raporda, küresel obezite için “epidemik” terimini kullanmıştır (48). Yapılan araştırmalar, geçmiş yıllara ait kayıtlara bakıldığında son 300 yıldır BKİ değerlerinin devamlı olarak arttığını göstermektedir (49, 50). Günümüzde gözlenen yüksek BKİ değerlerinin geriye dönük incelenmesi önemlidir. Bu şekilde, toplumda BKİ artışına neden olan temel sosyal ve ekonomik faktörlerin aydınlatılması sağlanır. Bunlar, küresel obezite prevalansında devam eden artışı durdurmak veya tersine döndürmek için kontrol edilmesi gereken faktörlerdir (50).

Dünya Sağlık Örgütü ve Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından önerilen BKİ kesişim noktaları Tablo 2.1.'de gösterilmiştir (51, 52). Hastalık ve ölüm yükünün en az %60'ının yüksek BKİ (≥ 30 kg/m²) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (53). BKİ değerleri 25-29,9 kg/m² arası ile ilişkili gerçek hastalık yükü bir tartışma konusu olup, bazı veriler bu aralıktaki ölüm oranının normal BKİ aralığından daha yüksek olmadığını göstermektedir (54).

Tablo 2.1. Beden Kütle İndeksi (BKİ) Kesişim Noktaları (51, 52).

BKİ Kesişim Noktası (kg/m²)	Sınıflandırma
<16,5	Ciddi derecede zayıf
<18,5	Zayıf
18,5 - 24,9	Normal
25,0 - 29,9	Hafif şişman
≥ 30	Obezite
30 -34,9	1. derece obezite
35,0 -39,9	2. derece obezite
≥ 40	3. derece obezite (ciddi/aşırı obezite olarak da adlandırılmaktadır.)

2.2. Obezitenin Etiyopatogenezi

İnsanlar enerjiyi gün içerisinde tükettikleri yiyecek ve içeceklerden sağlar, yüksek enerjili moleküller olarak depolar ve bunu, bazal metabolik fonksiyonlar, aktivite ve termogenez sırasında harcarlar. Enerji dengesinin sağlanması için enerji alımının enerji harcamasına eşit olması gerekmektedir. Ancak, besinlerle enerji alımı, enerji harcamasını aştığında, enerji fazlasının % 60-80'i yağ olarak depolanmaktadır. Geri kalanı, glikojen olarak depolanır, proteinlerin biyosentezi veya termogenez gibi durumlarda kullanılır (55, 56).

Beden kütle indeksi, yağsız ve yağ dokusu arasındaki farkı belirlemediği için, vücut yağ dağılımı hakkında bilgi verememektedir. Santral (abdominal) obezite, metabolik sendrom olarak bilinen dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi gibi çeşitli metabolik hastalıklarla ilişkilidir (57). Bu komorbiditelerin hep birlikte gözlenmesi ile metabolik sendromu olmayan bireylerde tip 2 diyabet riskinin 5 katına çıktığı ve kardiyovasküler hastalık riskinin ise önemli derecede arttığı bildirilmiştir (58).

Obezite gelişiminin enerji alımındaki artışın yetersiz enerji harcamasıyla ilişkili olması basit bir teori olarak belirtilmiştir. Çünkü obezite, heterojen bir orijine sahip olup, genetik ve beslenmeye yönelik faktörler de gelişiminde rol oynamaktadır (59, 60). Genotip-çevre etkileşiminin obezite gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir (61). Bouchard ve arkadaşları (62), yaptıkları çalışmada aşırı beslenmeye verilen yanıtta vücut ağırlığı ve yağ miktarının yanında, yağ dağılımının ikizler arasında oldukça benzer olduğunu göstererek hafif şişman veya obezitenin kalıtsal olduğunu bildirmiştir. Bireylerin ebeveynlerinden birisinin obez olması durumunda, kişinin yaşam boyu aşırı obez olma riski (BKİ>45) 7 kat yüksek bulunmuştur (63, 64). Ayrıca, aile çalışmaları toplam vücut yağının %20-80 arasında kalıtsal olduğunu göstermektedir (65). Genotipin vücut ağırlığını etkilediğine dair mekanizmalardan biri, enerji harcamasının düzenlenmesidir. Günlük enerji harcamasının yaklaşık %40'ı (kuvvetli fiziksel aktivite hariç) genotiple ilişkilendirilmiştir (66). Obeziteye genetik yatkınlık 140'tan fazla genetik kromozomal bölge ile ilişkili bulunmuştur (67). Genel adipozite ve BKİ ile ilişkili gen ekspresyonları santral sinir sisteminde fazladır (68). Beden kütle indeksi üzerinde büyük etkisi olduğu tanımlanmış gen

sayısı ise oldukça azdır. Bu genlerin dışında, obezitenin, küçük etkileri olan çok sayıda gen ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (69). Bu nedenle, vücut ağırlığının düzenlenmesinde genetiğin rolü olduğunu gösteren önemli kanıtlar bulunmaktadır. Vücut yağ miktarıyla ilişkili keşfedilen genlerden bir tanesi FTO (fat mass and obesity-associated protein, yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili protein) genidir (70). Bu genin fazla eksprese edilmesi durumunda, ağırlık kazanımının uyarıldığı bildirilmiştir (71). FTO gen ekspresyonunun, beslenme sürecinde etkili olan hipotalamik bölgelerde daha fazla olduğu da gösterilmiştir (72). Ayrıca akut besin yetersizliği durumunda, bu genin ekspresyonunun değiştiği bulunmuştur (70).

Obeziteye yatkınlık genlerinin varlığını açıklayan bazı hipotezler bulunmaktadır. “Thrifty” gen hipotezi, enerji alımını arttıran genlerin, insanların evrimsel süreci sırasında enerji tüketimini arttıran genlerin yerine seçildiğini öne sürmektedir (73). “Drifty” gen hipotezi, insanlar yaklaşık 2 milyon yıl önce silah ve ateşi bulduklarında vücut ağırlığı/adipoziteyi minimumda tutan genlerin yerine, artık tehdit unsuru olmadığı için adipozitenin artmasına izin veren genlerin geçtiğinin savunulmasıdır (74). Yetişkin hastalıklarının gelişimsel kökeni hipotezi (fetal programlama) ise, annenin yetersiz beslenme, obezite ve diyabet gibi metabolik zorluklara maruz kalmasıyla yavruda obezite gelişebilmesidir (75). Erken yaşamda metabolik programlamanın moleküler mekanizmalarından biri, metilasyon, histon modifikasyonları, kromatinin yeniden modellenmesi ve kodlanmayan RNA değişimleri aracılığıyla genlerin epigenetik modifikasyonlarıdır (76). Epigenetik olarak saptanan yetişkin obezite riski, gelecek nesillere aktararak obezite epidemisinin artmasına neden olabilir. Bu nedenle, epigenetik programlamanın tehlikeli döngüsünü kırarak tedaviler geliştirmek, obezite araştırmalarının önemli hedeflerinden biri olmuştur (69).

Günümüzde obezitenin bu kadar yaygınlaşmasında genetik faktörlerden daha çok çevresel ve davranışsal faktörlerin etkili olduğu bildirilmiştir (66, 77). Pozitif enerji dengesi, enerji depolaması ve vücut ağırlığında artışa neden olarak obezite gelişimini sağlayan en önemli etiyolojik faktör olarak rapor edilmiştir (78). Yapılan bir çalışmada obez bireylerin yüksek sedanterlik oranına sahip oldukları gösterilmiştir (79). Ayrıca, çoğu ülkede modernleşme ile besin tüketimi artmıştır. Bu

durum, diyetin kompleks karbonhidrat içeriğinin azalıp hiperlipidemik diyetlerin ortaya çıkmasıyla işlenmiş gıda tüketiminin artmasına neden olmuştur (80). Brezilyalı kadınlar üzerinde yapılan 10 yıllık bir takip çalışması sonunda diyetin toplam enerji içeriğinin karbonhidratlardan gelme oranında ve toplam yağ alımında artış olduğu gösterilmiştir. Bu durum, gelişmiş Batı ülkelerinde tüketilen diyet örüntüsüne benzemektedir (81). Batı ülkelerinde, gıda biyoteknolojisinin gelişmesi her türde besinin tüketimine imkân vermektedir. Bu durum, hayvansal kaynaklı besinler ve gazlı içeceklerin tüketimini arttırmıştır (70). Bir çalışmada, okul öncesi dönemde fazla meyve suyu tüketiminin (350 mL/gün'den fazla) obezite gelişimini uyarabileceği ve büyümeyi kısıtlayabileceği bildirilmiştir (82). Bu tarz ürünlerin fazla tüketilmesinin, çocuklarda ve adölesanlarda fazla yağ birikiminin temel nedenlerinden biri olacağı ifade edilmektedir (83).

Toplam enerji alımı, besin kompozisyonu, lezzetlilik - çeşitlilik, günlük öğün sayısı ve öğünlerin büyüklüğünün obeziteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (70). Ayrıca ev dışında yemek tüketimi sıklığının artması, çoğunlukla yüksek enerji ve yağdan zengin olması nedeniyle adipoz doku miktarında artışla ilişkili bulunmuştur.

Obezite prevalansındaki artışın diğer önemli nedeni ise, yıllar içinde fiziksel aktivite düzeylerinde gözlenen ciddi azalmadır (84). Fiziksel aktivite, obeziteyle ilişkili hastalık riskinin kuvvetli bir düzenleyicisidir (50). Rotterdam çalışmasında, 15 yıllık prospektif takipte beş binden fazla orta yaşlı katılımcı takip edildiğinde, normal BKİ'ye sahip bireylerle, yüksek düzey fiziksel aktivite yapan hafif şişman/obez bireyler arasında hastalık riski açısından fark bulunmamıştır (85). Fiziksel aktivite, obezitenin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini düzenleyen mekanizmalarından biridir. Yapılan meta-analizi çalışmasında, fiziksel aktivite ve FTO geni arasındaki ilişki incelenmiştir. FTO geninin obezite riskini önemli derecede arttırdığı ancak bu riskin, fiziksel olarak aktif bireylerde yaklaşık %30 olarak azaldığı bulunmuştur (86). Graff ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analiz sonucunda ise fiziksel aktivitenin benzer gen düzenleyici etkileri bildirilmiştir (87).

Bu çalışma sonuçları, normal BKİ'ye sahip bireylere göre, yüksek BKİ'ye sahip ancak obezite komorbiditesi riski daha yüksek olmayan yetişkin bireylerin olabileceğini göstermiştir. Bu durum, yalnızca hafif şişman kategorisinde (BKİ: 25-

29,9) değil; aynı zamanda obez bireyler (BKİ: ≥ 30) arasında da gözlenmektedir. Obeziteyi tanımlamak için BKİ dışında alternatif yaklaşımlar da önerilmiştir (88, 89). Bu yaklaşımların, faydalı olmakla beraber popülasyon düzeyinde tarama açısından uygulanabilir olmayabileceği bildirilmiştir.

Beyin, davranış olarak besin tüketimini düzenleyen temel organ olmasına rağmen, vücudun diğer bölümleri ve çevreden de bilgi alarak yemek yeme veya yememe kararını vermektedir. Yetmiş yıl önce yapılan çalışmalar, hipotalamusun yeme davranışını düzenleyen ve açlığı algılayan kilit merkez olduğunu bildirmiştir (90). O tarihten sonra hipotalamusun önemi anlaşılacak fonksiyonları ve kimyasal anatomisi ayrıntılandırılmıştır (91). Bazomedial hipotalamusun kilit fonksiyonu, kısa ve uzun dönemde besin öğelerindeki eksiklikleri saptamak ve bunları davranışa çevirmektir (69). Metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar üzerine direkt ve kuvvetli etkileri olmasına rağmen, spesifik besin öğesi alımlarının düzenlenmesi hala tam olarak anlaşılmamıştır. Toplam enerjiyi kontrol etmekten sorumlu olan aynı sinir sisteminin karbonhidrat, yağ ve protein alımını kontrol etmekten de sorumlu olup/olmadığı tam olarak anlaşılamamıştır (69).

2.3. Obezitenin Sağlık Üzerine Etkileri

Obezitede, fazla yağ birikimi ve adipoz doku büyümesine bağlı olarak adipozitlerde hiperplazi ve hipertrofi gözlenmektedir. Bunların sonucunda ise ağırlık kazanımı olmaktadır (92, 93). Artan vücut ağırlığı ise diyabet gelişimi, trigliserit artışı ve/veya glikoz regülasyonunda değişimler ile ilişkilidir (94). Bu nedenle, obezitenin sıklıkla ilişkilendirildiği sağlık sorunları hiperlipidemi ve tip 2 diyabettir (95, 96). Bunların da genellikle kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu belirtilmektedir (79).

Diyabet veya yüksek glisemi düzeyleri hiperinsülinemi ile karakterizedir (79). Özellikle karaciğerde lipit birikiminin, obezite ile ilişkili insülin direnci ve tip 2 diyabetin en temel mekanizmalarından biri olduğu bildirilmektedir (97).

Adipoz doku, vücudun en önemli lipit deposudur ve günlük diyetle alınan yağların dolaşıma katılmasında kritik bir role sahiptir (98, 99). Bu nedenle obezitede

diyetle alımı artan yağlar hem dolaşımda hiperlipidemiye hem de fazla alınan yağın birikmesine neden olmaktadır (100).

2.3.1. Hiperlipidemi-Hiperkolesterolemi

Hipertrigliseridemi, visseral adipozite, metabolik sendrom ve diyabet ile ilişkili gözlenen klinik bir durumdur (101). Hipertrigliseridemi, yaşla birlikte vücut ağırlığının artması ve insülin direnci ile ortaya çıkmaktadır. Sedanter yaşam tarzı ve obezite prevalansının artması, metabolik sendrom sıklığında ve ortalama trigliserit seviyelerinde artışa neden olmuştur (102).

Vücudun farklı bölgelerinde bulunan adipoz dokuların metabolizmaları farklıdır. Subkutan adipoz doku, tüm vücut yağının %80'ini oluşturmakta, fazla olduğu zaman periferik obeziteyle (jinoid tip) sonuçlanmaktadır. Fazla subkutan adipoz doku, trigliserit düzeyinin yükselmesine ve metabolik riskin artmasına neden olmaz (103). Visseral (intra-abdominal) adipoziteden sorumlu olan fazla omental adipoz dokunun, pek çok görevi bulunmaktadır. Subkutan adipoz dokuya göre, intra-abdominal adipoz dokuda; her birim kütlede daha fazla hücre, daha fazla kan akışı, daha fazla glukokortikoid (kortizol) reseptörleri ve daha fazla katekolamin tarafından uyarılan lipoliz gözlenmektedir (51). İntra-abdominal yağ, vasküler olup, doğrudan portal vene açılmaktadır. Ayrıca insülinin lipolizi baskılama ve serbest yağ asitlerini yeniden esterleştirme yeteneği, visseral adipositlerde önemli ölçüde azalmaktadır (104). Visseral adipozite, metabolik ve kardiyovasküler riskin artmasıyla ilişkilidir. Fazla intra-abdominal yağın, insülin direncine katkı sağlayarak karaciğer, iskelet kası ve kardiyak kas gibi diğer hayati önem taşıyan organlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (105).

Hücresele düzeyde insülinin biyolojik etkisindeki bozulmanın (insülin direnci), visseral obezite ve tip 2 diyabette gözlenen karakteristik dislipideminin gelişiminde, en önemli ve muhtemelen primer metabolik bozukluk olduğuna inanılmaktadır. Yaşlanmayla, intra-abdominal yağ deposu artarak insülin direncine katkı sağlamaktadır (101). Yağ hücrelerinin fazla trigliseridi yeterince depolayamaması, insülin direncinin temelinde bulunan hipertrigliseridemide ilk adım olarak düşünülmektedir (106).

Hiperkolesterolemi veya yüksek kan kolesterol konsantrasyonları, non-HDL [HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) dışı kolesterol] tarafından taşınan kolesterolü ifade etmekte ve koroner kalp hastalıkları gelişiminde temel faktör olarak bilinmektedir (107). Kan dışındaki dokularda hiperkolesteroleminin etkileri tam olarak anlaşılamamıştır (108). Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında, kolesterol metabolizmasında yer alan temel organ olan karaciğerde hiperkolesteroleminin hepatosit disfonksiyonuna, fibrozise ve non-alkolik steatohepatitin erken evrelerinin gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir (109-111). Bunu göz önünde bulundurarak, hiperkolesteroleminin kolesterol metabolizması ve depolanmasının, adipoz doku dışında diğer organlar üzerindeki etkilerinin de ele alınması önemlidir (112).

Adipoz doku vücudumuzdaki en büyük kolesterol havuzunu oluşturmaktadır İnsanlarda adipozitlerdeki kolesterol konsantrasyonu, toplam lipitlerin %0,5'ine kadar ulaşabilmektedir (113). Obezitede, aşırı trigliserit ve kolesterol birikimine bağlı olarak, adipozitlerin hipertrofiye uğradığı tespit edilmiştir (114-116). Bu da, anormal hücrel kolesterol dağılımına neden olmaktadır. Sonuç olarak, bu hücrelerde plazma membran kolesterolünün azalmasının ardından hücre akışkanlığının arttığı gözlenmiştir (117). Bu süreç hücre tarafından, plazma membran kolesterolünün tükenmesi olarak algılanmakta ve SREBP-2'nin aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır (118). Bu transkripsiyon faktörü, intraselüler kolesterol üretimini uyarak lipit damlacığında fazla kolesterol birikmesini sağlar ve bu da adipozit stresine yol açan kolesterol dengesizliğine neden olur (119). Plazma membran kolesterolü metil- β -siklodekstrinin aktivasyonu ile tükendiğinde, SREBP-2 aktive olur ve insülin direnci gelişir (118). Bu transkripsiyon faktörünün, anjiyotensinojen, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) dahil olmak üzere adipozit-kaynaklı sekresyon ürünlerinin ekspresyonunun artışında önemli role sahip olduğu düşünülmektedir (116). Ayrıca, intraselüler kolesterol birikiminin tek başına hepatositler, düz kas hücreleri ve kardiyomyositler dahil olmak üzere çeşitli doku hücre tipleri için toksik olduğu gösterilmiştir (120, 121). Genel olarak, fazla trigliserit ve kolesterol yüklenmesinin tetiklediği bu özellikler, disfonksiyonel adipozitlerin ayırt edici özellikleridir (116, 118).

2.3.2. Glikoz Homeostazı ve İnsülin Direnci

Son yıllarda obeziteyle beraber tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi metabolik hastalıkların prevalansı da hızla artmaktadır. Bu artış, metabolik hastalıkların başlangıcı ve gelişiminin temelinde bulunan mekanizmaları ve nedenleri anlamının gerekliliğini göstermektedir. Bu nedenle, bu hastalıkların önlenmesi için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi önemlidir (122).

Tip 2 diyabet, yaşam tarzı, çevresel ve genetik risk faktörlerinden etkilenen karmaşık, multifaktöriyel bir metabolik bozukluktur. Tüm diyabetlilerin % 90-95'inden fazlasını oluşturmaktadır. İki bin on dokuz yılında dünya çapında 463 milyon yetişkin bireyin diyabet hastası olduğu bildirilmiştir. Bu sayının 2045 yılına kadar 700 milyona ulaşması beklenmektedir (123, 124). Tip 2 diyabet, β -hücre disfonksiyonu ve insülin direnci ile bozulmuş glikoz homeostazı tarafından karakterize bir hastalıktır. Metabolik dokularda (adipoz, hepatik ve muskular dokular) obezitenin neden olduğu birincil özellik insülin direncidir. Bu periferik insülin direnci, pankreatik β hücrelerinin daha fazla insülin salgılamasına ve hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Bu durum β hücrelerin azalmasına ve tip 2 diyabette hiperglisemiye neden olmaktadır (124). İnsülin direnci, glikoz kullanımını uyarma kapasitesinde azalma olarak tanımlanmaktadır (125). Bu azalma, insülin eksikliği veya insülin salınımı ve/veya kullanımında bozulmadan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, glikoz homeostazı ile diyabet arasında, glikoz intoleransı veya düşük glikoz toleransı olarak adlandırılan ara durum bulunmaktadır (79).

İnsülin direnci, metabolik sendromun çok önemli parametresidir. Adipoz doku ve kasta, insülin direnci sonucu insülin sinyalinde azalma gözlenmektedir. Yapılan bir çalışmada, nöronların da hiperinsülinemi tarafından uyarılan insülin direnci geliştirebileceği ve bu durumun da, periferik ve santral sinir sisteminde gözlenebilecek hasara bağlı diyabetik nöropati ve Alzheimer gibi nörolojik hastalıklara neden olabileceği bildirilmiştir (126). İnsülin, postprandiyal metabolizmanın düzenlenmesine ilave olarak, beslenme geri bildirimine de önemli ölçüde katkıda bulunur: hipotalamus üzerindeki etkileri tokluğu artırırken, striatumda dopamin salınımını artırarak ödül sinyalini vermektedir (127, 128). Striatum, hedonik sistemin merkezi olup, hipotalamus ve homeostatik sistemle yakın

bağlantıları vardır (129). Striatal D2 reseptör yıkımı yoluyla dopamin sinyali azalmış hayvan modellerinde, kompulsif benzeri besin arama ve obezite gözlenmiştir (130). Obezite, beyinde de gelişebilen bir durum olan insülin direnci ile karakterizedir (126), bu da insülin aracılı beslenme geri bildirimini obezitede bozulabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, yüksek yağlı-yüksek şekerli diyet ile beslenen ratlarda, insülinin striatal dopamin dinamikleri üzerindeki etkisinin bozulduğu gözlenmiştir (131). İnsülinin fazla besin tüketimine ve dolayısıyla, obeziteye veya obezitede ödül dayalı besin tüketimini artırıp/artırmamasına katkısının olup-olmadığı bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada, striatal dopamin salınımının tüm vücutta insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (132). Bu durumun da, insülin etkisi ile ödül sistemi arasında iki yönlü bir bağlantı olduğunu gösterdiği bildirilmiştir. Aksine, insülinin periferal anabolik etkileri, dolaşımdaki besin öğelerinin azalmasına neden olduğundan, periferal insülin, plazma glikoz ve serbest yağ asidi düzeylerinin düşmesini sağlayarak, dolaylı yoldan besin tüketimini uyarabilmektedir (133).

C-peptit, uzun yıllar etkisiz olduğuna inanılan, pankreasın beta hücrelerinden salınan proinsülinin 31 aminoasit içeren bir ürünüdür (134). C-peptit fizyolojisinden dolayı, güçlü bir insülin sekresyon ölçüsüdür. İnsülin ile eşmolar konsantrasyonlarda pankreastan salınmaktadır, ancak yarılanma ömrü insülininden daha uzundur (sırasıyla; 3-5 dakika ve 20-30 dakika) ve sistemik dolaşımda yaklaşık beş kat daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (135). Bu nedenle tip 1 diyabette, β hücre fonksiyonu, başlangıçta ve/veya uyarılmış C-peptit sekresyonu ile değerlendirilmektedir. C-peptit, ayrıca, β hücre yıkımının artmasını gösteren önemli bir parametredir. İnsülinle veya insülin kullanılmadan tedavi edilen hastalarda, periferal C-peptit konsantrasyonları, periferal insüline göre portal insülin sekresyonunu daha doğru olarak yansıtmaktadır (136). Tip 1 diyabetli hastalara veya hayvan modellerine farklı dozlarda C-peptit verilmesiyle, diyabetin neden olduğu fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri böbrek ve periferal sinirlerde iyileştirdiği gösterilmiştir (137). Özellikle iskelet kası, miyokardium, deri ve sinir gibi dokularda kan akışını arttırdığı da bildirilmiştir (137).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda insülin biyosentezi ve salınımından bağımsız bir belirteç olduğu bulunan C-peptitin, diyabetoloji ve ilgili alanlarda

yararlı bir tanı aracı olduğu belirtilmektedir (138-140). Gebe kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, hafif şişman/obez gebelerde normal ağırlıktaki gebelere göre C-peptit ve leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (141). Aynı çalışmada BKİ ve C-peptit düzeyleri arasında korelasyon bulunmamış ve kontrol grubunda, gebelik sırasında C-peptit salınımının yalnızca hafif şişmanlık/obeziteden etkilenmemiş olabileceği bildirilmiştir. Leptin ve C-peptit konsantrasyonları arasında gözlenen pozitif ilişkinin, hiperinsülineminin nedenlerinden biri olan hiperleptinemiden kaynaklandığı düşünülmüştür.

2.4. Obezitede Leptin ve Adiponektin Hormonları

Leptin, çoğunlukla adipozitler tarafından ve düşük düzeylerde de mide epitelyumu, bağırsak, plasenta, iskelet kası ve beyinde üretilen bir adipositokindir (142). Beyaz adipoz doku ve plazmadaki leptin düzeyleri enerji depolarıyla ilişkili olduğu için leptin, obezitede yükselmekte ve açlıkta azalmaktadır. Sağlıklı normal bireylerde, açlık sırasında leptin, insülin ile beraber azalırken; tiroid hormonu, büyüme hormonu ve üreme hormonlarının baskılanmasına aracılık etmektedir. Leptin, açlığın uyarılmasıyla sempatik sinir aktivitesinin baskılanmasına neden olmaktadır (143, 144). Kadınlardaki kronik ağırlık kayıpları ve obez bireylerdeki diyet kısıtlamaları, leptinin azalmasına neden olarak, üreme hormonlarını baskılayarak ve menstrüel döngüyü bozarak, kasların enerji kullanımını olumsuz yönde etkilemektedir (145, 146). Obezite, leptin üretimi ve yüksek plazma leptin konsantrasyonu ile ilişkilidir (147). Bazen tedavi için endojen veya ekzojen olarak verilen leptine rağmen, obez insanlarda ağırlık kazanımını engelleyemediği belirtilmiştir. Bu durum "leptin direnci" olarak adlandırılmaktadır ve leptinin beyindeki taşınmasındaki azalmadan veya hipotalamus/diğer santral sinir sistemindeki leptin sinyalinin zayıflamasından kaynaklanabilmektedir (148).

Leptin reseptör aracılı JAK-STAT sinyali, besin tüketimi ve vücut ağırlığının düzenlenmesi için gereklidir. Leptin tarafından uyarılan PI3K sinyalinin, glikoz metabolizmasının düzenlenmesi için önemli olduğu belirtilmektedir (142). Leptin ayrıca, AMP tarafından aktive edilmiş protein kinazın (AMPK) direkt ve merkezi sinir yollarının dolaylı aktivasyonları yoluyla, karaciğerde ve iskelet kasında trigliserit birikimini azaltarak insülin duyarlılığını artırmaktadır (149). Ayrıca, leptin,

pankreatik β -hücrelerinin fonksiyonunu doğrudan veya dolaylı olarak merkezi sinir yollarını aracılığıyla düzenlemektedir (150, 151). “Leptin direnci” kavramı, obez bireylerin çoğunda artan adipoz leptin üretimi gözlenmesine rağmen leptin aracılı son-organ (end-organ) yanıtı yeterli olmadığı durumda ifade edilmiştir (152). Obes rodentler üzerinde yapılan bir çalışmada, leptin direncinin, kan-beyin bariyeri boyunca leptin taşınmasındaki bozukluklar, leptin aracılı JAK-STAT sinyalinin azalması ve sitokin sinyalizasyon-3’ün baskılanmasının uyarılması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (153). Beyindeki leptin duyarlılığının zayıflaması, kas, karaciğer, pankreas ve adipoz dokuda fazla trigliserit birikimine yol açarak, insülin duyarlılığı ve sekresyonunda bozulmaya neden olmaktadır (154). Fazla vücut yağına sahip bireylerde, serum, plazma ve serebrospinal sıvıdaki leptin düzeylerinin de arttığı bildirilmiştir (155). Genel olarak, leptine duyarlı bireylerde leptin sinyali, besin tüketiminde azalmaya ve enerji depolarının boyutunu korumak için enerji harcamasında artışa neden olmaktadır (55, 156). Düşük leptin düzeyleri ise, besin tüketimini artırır ve enerji harcamasını baskılar (55, 157). Artmış leptin düzeylerine rağmen, obezitede leptin direnci gibi leptin sinyalinin bozulduğu gözlenmiştir. Bu durum, obez bireylerin çoğunda leptin verilmesinin neden etkili olmadığını açıklamaktadır (158).

Adiponektin, çoğunlukla insanların adipoz dokusunda eksprese olan adipoza-spesifik-kollojen-benzeri bir plazma proteindir (159, 160). Ancak adipozite artışında ekspresyonunun azaldığı belirtilmektedir (161). Serum adiponektin seviyelerinin obezitede azaldığı ve insülin duyarlılığı ile pozitif olarak ilişkili olduğu bildirilmektedir (162, 163). Ayrıca, vücut ağırlık kaybı, plazma adiponektin düzeylerini önemli ölçüde yükseltmektedir (163). Adiponektin reseptörleri, temel olarak adipozit hücrelerinde eksprese edildiği için, adiponektinin otokrin ve/veya parakrin yoluyla adipoz doku metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol aldığı bildirilmiştir (142).

İn vitro çalışmalar, adiponektin reseptörünün her iki izoformunun da, adiponektin bağlanması ile AMPK fosforilasyonunu ve PPAR- α aktivitesini artırarak aracılık edebildiğini ve böylece yağ asidi oksidasyonunu ve glikoz tutulumunu aktive ettiğini ortaya koymuştur (164-166). İnsülin, adiponektin

düzelelerini azaltmaktadır. Ayrıca tip 1 diyabetik bireylerde adiponektin düzelelerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (167, 168). Hiperinsülinemi, dolaşımdaki adiponektin düzeleleri üzerinde negatif bir etki göstererek insülin direncine neden olmaktadır. Yapılan in vivo çalışmalarda hiperinsülinemiye insülin direncinin eşlik ettiği, bu nedenle tek başına korelasyona dayalı neden ve sonuç ilişkilerini ayırt etmenin zor olduğu belirtilmiştir. Hipoadiponektineminin altında yatan nedenlerden bağımsız olarak, güçlü PPAR γ agonistleri olan tiyazoladindiyonlar (TZD'ler) ile tedavi, dolaşımdaki adiponektin düzelelerini arttırmaktadır. Ayrıca, 3T3-L1 hücrelerinin TZD'ler ile muamele edilmesi sonucu adiponektin ekspresyonunun arttığı gözlenmiş ve bu da TZD'lerin adiponektin üzerinde direkt etkilerinin olduğu düşünülmesine neden olmuştur (169). Tiyazoladindiyonlar yaygın olarak kullanılan bir antidiyabetik ilaç sınıfı olmasına rağmen, hastaların önemli bir bölümünün insülin duyarlılığında iyileşmenin başarısız olduğu da bildirilmiştir (170). Bununla birlikte, TZD kullanan hastaların çoğunda adiponektin düzeleleri yükselmektedir, bu da adiponektinin uyarılması ile insülin duyarlılığındaki iyileşmeler arasındaki bağı açıklamanın yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

2.5. Adipoz Dokuda Obezite ile İlişkili Gen Ekspresyonları

Adipoz doku, bir enerji deposu olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda küresel olarak obezite prevalansında ciddi artış ve onun metabolik sonuçları nedeniyle, adipoz doku oldukça ilgi çekmiştir. Yağ kütesini ve besin ögesi homeostazını düzenleyen aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Homeostaz, kan basıncı, lipit ve glikoz metabolizması, inflamasyon ve ateroskleroza düzenleyen çok sayıda biyoaktif aracı (adipokinler) adipoz dokudan salınmaktadır (171). Adipoz dokuda ekspresyonu gözlenen önemli genlerden bazıları, SREBP-1c, PPAR α/γ , uncoupling protein-2 (UCP2) ve FADS2'dir (24, 172).

2.5.1. Adipoz Doku

Adipoz doku, adipozit prekürsörleri, fibroblastlar, immün hücreler ve çeşitli diğer hücre tiplerini içeren gevşek bir bağ dokusu ağında bulunan adipozitlerden oluşmaktadır (173). Adipoz doku, sitokin üretiminin ana kaynağı olmasına rağmen, diğer tüm dokular tarafından üretilen toplam sitokinlere göre, adipozitler tarafından

üretilen sitokinlerin oranı belirsizdir. Bu sitokinler ve diğer biyoaktif maddelerden bazıları; adiponektin, leptin, resistin, visfatin, TNF- α , IL-6, monosit kemoatraktan protein-1, plazminojen aktivatör inhibitörü, anjiyotensinojen, retinol-bağlayıcı protein 4 ve serum amiloid A'dır (142). Leptin ve adiponektin, yalnızca adipozitler tarafından üretilen gerçek adipokinler iken, TNF- α , IL-6, monosit kemoatraktan protein-1, visfatin ve plazminojen aktivatör inhibitörü ise, aktif makrofajlarda ve/veya diğer hücrelerde yüksek düzeylerde eksprese olmaktadır. Subkutan adipoz dokunun dolaşımdaki leptin düzeylerinin önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (174).

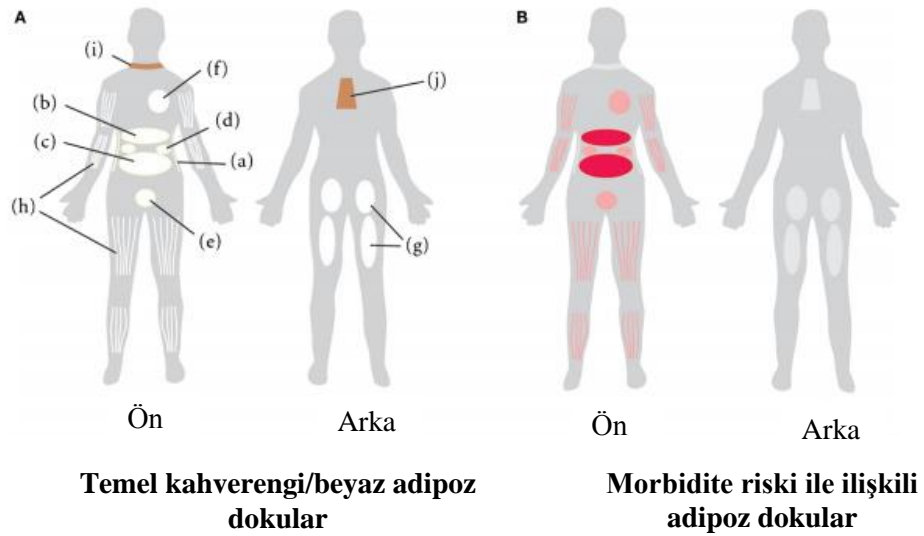
Beyaz adipoz dokunun aksine, kahverengi adipoz doku mitokondriyal ayrıştırıcılar tarafından enerjiyi dağıtarak vücut kütesinin azalmasına ve glikoz ile lipit homeostazının sağlanmasına yardımcı olmaktadır. Beyaz adipoz dokunun karmaşıklığı ise, bireylerin beyaz adipoz dokuların farklı fonksiyonları ve bu depolardaki adipozitler arasındaki farkların daha iyi anlaşılmasıyla çözümlenmiştir (175). Obezitenin metabolik sonucunu belirlemede enerji depolarının bölgeleri ve mevcut kahverengi adipoz doku miktarı çok önemli olduğundan, tüm obez bireylerin aynı olmadığı belirtilmektedir. Cinsiyet, farklı yağ depolarının dağılımını ve işlevini belirleyen önemli bir faktördür. Ayrıca, farklı adipoz doku depoları içindeki adipozitlerdeki gelişimsel ve fonksiyonel farklılıkların bu depoların genel davranışını etkilediği ileri sürülmüştür (175).

İnsanlarda subkutan adipoz doku depoları, kraniyal, fasiyal, abdominal, femoral ve gluteal depoları kapsamaktadır. Subkutan adipoz dokunun, mekanik hasar ve ısı kaybına karşı koruma sağladığına inanılmasına rağmen, son yıllarda dermal yağ dokusunun temel olarak izolasyondan sorumlu olduğu gösterilmiştir (176). İntra-abdominal trigliseritler, omentumda retroperitoneal ve visseral olarak (visseral beyaz adipoz doku) depolanmaktadır. Burada visseral adipoz doku, organları koruma fonksiyonu görmektedir. Bununla birlikte, subkutan adipoz dokunun visseral adipoz dokuya göre oranı yaşa, cinsiyete, beslenmeye, belirli depoların enerji homeostazına ve bireysel genetiğe bağlı olarak değişmektedir (177, 178). Meta-analiz sonuçları, yağ dağılımının genetik temelinde eşey dimorfizmi olduğunu bildirmektedir (179, 180). Obezite durumunda, kadınlar tipik olarak artmış subkutan adipoz doku birikimi

göstermekte bu da tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için daha düşük bir metabolik riskle ilişkili olan armut-biçimli vücut formuna neden olmaktadır. Ancak, erkeklerde daha fazla visseral adipoz doku biriktiği için, daha yüksek metabolik riskle ilişkili olan elma-şekli vücut formu gözlenmektedir (181). İnsanlarda adipoz doku dağılımları Şekil 2.1.'de gösterilmektedir (182).

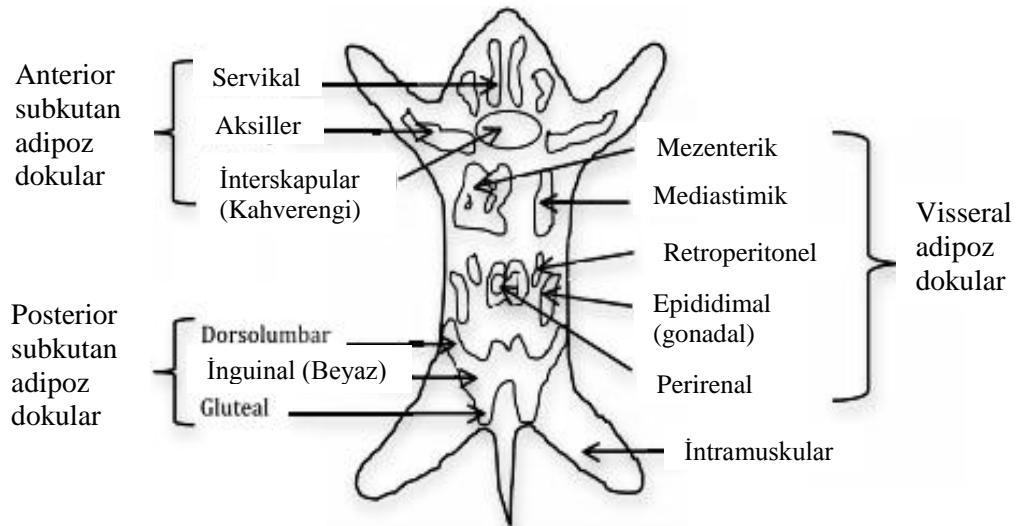
Kemirgenlerde ve bebeklerde kahverengi adipoz doku depoları, temel olarak inter- ve subskapular, koltuk altı ve servikal alanlarda bulunmaktadır (183, 184). Kahverengi adipoz doku aktivitesi soğuğa maruz kalma, noradrenerjik uyarı, farmakolojik olarak ve açlıkla arttırılabilmektedir (175, 185). Bununla birlikte, insanlarda saptanabilir aktif kahverengi adipoz doku miktarı yaşa, vücut kütlelerine ve mevsime bağlı olarak değişmekte (186, 187) ve genç, zayıf kadınlarda erkeklere göre daha yaygın bulunmaktadır (186). Kemirgenlerde adipoz doku dağılımları Şekil 2.2.'de gösterilmiştir (182).

Soğuğa maruziyet, noradrenerjik ve diğer çeşitli endokrin uyarılara bağlı olarak (188) beyaz adipoz doku üzerinde kahverengi-benzeri adipozitler birikebilmektedir. Bu kahverengi-benzeri adipozitler, bej veya “beyaz içinde kahverengi” (189) adipozitler olarak adlandırılmaktadır. Bej adipozitler, kahverengi adipozitler ile aynı morfolojik özelliklere sahiptirler ve UCP1, Cidea, Pgc1 α ve PAT2 (188) gibi kahverengi adipozitlere özgü genlerin çoğunu eksprese edebilmektedir. Ancak, bej ve kahverengi adipozitlerin, benzersiz bir gen ekspresyon imzası ile farklı embriyonik öncülerden geliştiği bildirilmiştir. Bej ve kahverengi adipozitler arasındaki benzerlik ve farklılıklara yönelik kavramlar çok net değildir (175).



Şekil 2.1. (A) İnsanlarda yağ depolarının dağılımı. (B) Adipoz doku bölgeleri ve mortalite riskleri.

Beyaz adipoz dokular subkutan adipoz dokularda abdominal olarak (a), gluteofemoral olarak (g) ve intramuskular olarak (h) bulunmaktadır. Beyaz adipoz doku ayrıca visseral adipoz dokuda da bulunmaktadır. Visseral adipoz dokular omentatlı (b), mezenterik (c), retroperitonel olarak (d), gonadal (e) ve perikardiyal olarak (f) bulunmaktadır. Kahverengi adipoz doku ise supraklavikular (köprücük kemiği üstü) olarak (i) ve subskapular bölgede (j) bulunmaktadır. (B) Bu bölgedeki adipoz dokular, obezite ile ilişkili morbidite ve mortalite gelişiminde yüksek risk içeren bölgeleri kırmızı renk ile gösterilmiştir. Chusyd ve arkadaşlarından (182) alınmıştır.



Şekil 2.2. Rodentlerde adipoz dokuların dağılımı.

Adipoz doku, iki subkutan ve çeşitli visseral dokulardan oluşur. Temel beyaz adipoz dokular, inguinal ve epididimal bölgede yer alanlardır. Kahverengi adipoz doku, interskapular bölgede ana kahverengi adipoz dokusu deposu ile yağ yastıkları boyunca dağılmış şekilde bulunmaktadır. Chusyd ve arkadaşlarından (182) alınmıştır.

Zayıf olduğu halde hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi gibi obezite ile ilişkili hastalıklar gözlenen bireylerdeki paradoksal durum, ilk kez 1981 yılında, tanımlanmıştır (190). Bu tarihten itibaren, 'metabolik olarak obez' hastalar üzerinde çalışılmaya başlanmış ve visseral adipoz dokudaki yağ birikiminin normal ağırlıktaki bireylerde gözlenen metabolik bozukluklara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (191). İkinci bir paradoks ise, 'obez olduğu halde metabolik olarak sağlıklı' bireylerin yüksek yağ kütlesi ile beraber bozulmamış insülin duyarlılığı, lipit ve inflamatuvar profillere sahip olmasıdır (192). Bu olumlu obezite fenotipinin temelinde bulunan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, kadınlarda tespit edildiği gibi, subkutan depolarda daha az yağ birikimi, sağlıklı obezite ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur (175, 192).

Farklı yağ dokularının farklı etkinliklerinin temelindeki mekanizmaları anlamak için çeşitli hipotezler geliştirilmiştir. Visseral adipoz doku ve subkutan adipoz dokunun farklı anatomik lokasyonları, 'portal teori'ye göre, özellikle omental yağın metabolit ve adipokinleri direk portal vene bırakarak, karaciğere transferini kolaylaştırdığı bildirilmiştir (193). Bu nedenle, visseral adipoz dokudaki fonksiyonel değişikliklerin karaciğer fonksiyonunu doğrudan etkileyerek, daha yüksek (kardiyo)-metabolik riske katkıda bulunacağı belirtilmiştir (194). Bununla birlikte, bariatrik cerrahi ile visseral adipoz dokunun alınması birlikte gerçekleştirildiğinde, glikoz metabolizmasında gözlenen iyileşmelerin visseral adipoz doku alınmasından daha çok bariatrik cerrahiden kaynaklandığı gösterilmiştir (195). Ayrıca, subkutan adipoz dokunun çıkarılması da metabolizma üzerinde çok az etki göstermiştir (196). Rodentler, çoğunlukla perigonadal bölgede yağ biriktirirken, insanlar daha çok omental adipoz dokuda biriktirmektedir. Bu önemli bir farklılıktır. Çünkü perigonadal beyaz adipoz doku, omental yağın aksine, portal vene direk ulaşmamaktadır. Ayrıca farelerde yapılan çalışmalarda, zayıf farenin subkutan adipoz dokusunun visseral boşluğa transplantasyonunun, vücut ağırlığı, glikoz metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (197, 198).

Zayıf bireylerde subkutan adipozitlerin visseral adipozitlere göre daha büyük olduğu ancak farelerde durumun tam tersi olduğu bildirilmiştir (199). Subkutan

adipoz doku hücreleri erkeklerde kadınlardan daha büyüktür, ancak cinsiyete bağlı bu etki, obez bireylerde daha az gözlenmektedir. Ayrıca, subkutan adipoz dokudaki yağ hücresi sayısının da kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (200).

Fazla biriken visseral adipoz dokular, lokal insülin direncini uyarmakta ve insülinin anti-lipolitik etkisinin duyarlılığını azaltmaktadır (175). Erkeklerde artan postprandiyal insülin, serbest yağ asitleri ve trigliseritler, yüksek visseral adipozite ile paralellik göstermektedir (201). Uzun süreli yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde adipozite hücrelerinin öldüğü, makrofajların taç-benzeri yapılar içerdiği ve sonunda karaciğerde lipit birikimi ile insülin direnci gözlemlendiği bildirilmiştir (202).

Visseral adipoz doku ve subkutan adipoz doku, lipit depolamak için farklı yeteneklere sahiptirler. Aynı zamanda lipit depolama kapasitesi aşıldığında, visseral adipoz dokudan subkutan adipoz dokuya lipitlerin geçemeyeceği de gösterilmiştir. Buna karşılık, visseral adipoz doku, lipit depolama kapasitesine ulaştığında, yağ dokuları dışında lipit birikimini desteklemekte, insülin direncini ve glikoz intoleransını arttırmaktadır (175).

2.5.2. Sterol Düzenleyici Element-Bağlayıcı Protein-1c (SREBP-1c)

Sterol düzenleyici element-bağlayıcı proteinler (SREBP'ler) karaciğerde yağ asidi ve kolesterol metabolizmasını düzenleyen önemli transkripsiyon faktörleridir (203). Karaciğerde SREBP'ler SREBP-1a, SREBP-1c ve SREBP-2 olarak üç formda eksprese edilir ve her birinin hedef gen ekspresyon düzenlenmesinde farklı potansiyelleri vardır. SREBP-1c karaciğerde ve beyaz adipoz dokuda en baskın bulunan formu olup, yağ asit sentezi ve trigliserit sentezinde anahtar düzenleyici rolündedir (204, 205). SREBP'ler lipojenik genlerin ekspresyonunu kontrol etmektedir. Çoklu doymamış yağ asitlerinin de bu şekilde, SREBP ekspresyonunu inhibe ederek lipogenezi baskılayabileceği bildirilmektedir. Bu hipotezi destekleyen bir çalışmada, çoklu doymamış yağ asidi ile beslenmenin, farelerin karaciğerlerinde hem SREBP-1c mRNA miktarını hem de proteolitik bölünmeyi inhibe ettiği bulunmuştur (206). Ayrıca, karaciğerde lipojenik gen ekspresyonunun çoklu doymamış yağ asidi aracılı baskılanması, SREBP-1c'nin fazla ekspresyonu ile

bastırılmıştır (207). Kim ve arkadaşları (206), C57BL/6J farelerin diyetlerine 5 ay boyunca balık yağı veya ayçiçek yağı eklediklerinde, balık yağının karaciğerde SREBP-1c gen ekspresyon düzeyini down-regüle ettiğini göstermişler ve azalan mRNA'lar ile birlikte kolesterojenik ve lipojenik enzimlerin de azaldığını bildirmişlerdir. Balık yağında bulunan EPA ve DHA çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetle eklenmesi transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini düzenleyebilmektedir (208). Omega-3 yağ asitleri gen ekspresyonu için önemli araçlardır. Balık yağıyla yapılan çalışmalarda, lipojenik bazı genleri kontrol edebilen SREBP-1'in hepatic mRNA düzeyini down-regüle edebileceği gösterilmiştir (206, 209, 210). Hepatik gen ekspresyonunun aksine SREBP'lerin adipoz dokuda çoklu doymamış yağ asidi aracılı ekspresyon düzeyi hakkında çok az bilgi vardır. Transgenik farelerde SREBP-1c'nin olgun adipoz hücrelerde yüksek ekspresyonu, insan lipodistrofisi, yağlı karaciğer ile diyabete benzeyen bir fenotipe ve adipozit farklılaşmasına neden olmuştur (211). Ancak, çoklu doymamış yağ asitleri tarafından indüklenen lipojenik genlerin ekspresyonlarının mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.5.3. Peroksizom Proliferatör Aktivite Resetörler- α/γ (PPAR α/γ)

Peroksizom proliferatör aktivite reseptörler (PPAR'lar), ligand tarafından aktive olan bir nükleer hormon reseptör süper ailesine ait olup ve yağ asidi metabolizması ile adipozit farklılaşmasında rol oynayan çok sayıda genin ekspresyonunu düzenlediği rapor edilmiştir (212, 213). PPAR α genellikle karaciğerde eksprese olurken, yağ asitlerinin β -oksidasyonunu desteklediği gösterilmiştir (212). PPAR γ ise, çoğunlukla adipoz dokuda eksprese olur ve adipozit farklılaşmasının elzem bir bileşenidir (214, 215). PPAR γ ayrıca makrofajlarda bulunarak farklılaşma ve sitokin üretiminin düzenlenmesinde rol alır (216). Çeşitli transkripsiyon faktörlerinin, yağ asidi araçları olarak gen transkripsiyonu üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir (24). Karaciğerde ve adipoz dokuda, PPAR α , yağ asit taşınması ve proteinlere bağlanma, yağ açıl-CoA sentezi, yağ asitlerinin mikrozomal, peroksizomal ile mitokondriyal yollar aracılığıyla oksidasyonu, ketogenez ve yağ asit desatürasyonu gibi glikoz ve lipit metabolizması için önemli genleri düzenleyebilmektedir. PPAR α knock-out farelerde yapılan çalışmalarda, yağ asitlerinin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerinin çoğu için PPAR α 'nın gerekli

olduğu gösterilmiştir (217-219). Adipoz hücrelerde en fazla bulunan PPAR formu, PPAR γ 'dır (220). Aktive olmuş PPAR γ , lipoprotein lipaz ve yağ asit taşıyıcılarının (FAT/CD36) transkripsiyonunu indükleyerek, adipozit farklılaşmasını artırır ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini engeller (220). PPAR'ların çeşitli doymuş veya doymamış uzun zincirli yağ asitleri ve lipit benzeri bileşikler tarafından farklı şekilde aktive edildiği gösterilmiştir. Bu durum yağ asitlerinin veya yağ asidi türevlerinin fizyolojik aktivatör olarak görev aldığını düşündürmektedir (216).

Bu beslenme transkripsiyon faktörlerinin, tüm vücut fizyolojisi ve metabolizmasındaki rolleri en iyi açlık ve tokluk durumlarında karşılaştırılabilir. Açlık durumunda karaciğerde, yağ asitleri asetil-koenzim A'ya ve keton cisimlerine oksitlenmektedir. PPAR, her iki süreçte de önemli bir rol oynamaktadır (221). Ancak, açlık sırasında SREBP-1c'nin ekspresyonu azalmaktadır. Tokluk durumunda, lipogenez, artan SREBP-1 miktarı ile indüklenirken, PPAR ise azalmaktadır. Bu iki transkripsiyon faktörünün bu şekilde koordineli karşılıklı düzenlenmesi, enerji depolama sistemi olan yağ asitlerinin ve trigliseritlerin beslenme yönünden düzenlenmesi açısından kilit role sahiptir (216).

2.5.4. Uncoupling Protein-2 (UCP2)

Uncoupling proteinler (UCP'ler), mitokondriyal iç membran proteinleridir. Enerjinin ısı olarak dağıtılmasında ve ATP üretimini azaltarak proton kanalları/aracıları olarak görev alan proteinlerdir (222). UCP proteinleri obezite ve diyabet gibi enerji dengesinin bozulduğu hastalıklarda önemlidir (223). UCP1 ekspresyonu çoğunlukla kahverengi adipoz dokuda gözlenmektedir (224). UCP2'nin ekspresyonunun, UCP1'e göre makrofajdan zengin dokularda daha fazla gözlendiği ve yüksek yağlı beslenmeyle beyaz adipoz dokuda up-regüle olduğu bildirilmiştir (223). UCP2 ekspresyonu çoğunlukla beyaz adipoz dokuda; ayrıca kahverengi adipoz doku, kas dokusu ve immün sistem dokusunda gözlenmektedir ve hiperinsülinemi ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (222). UCP3 ekspresyonu ise özellikle iskelet kasında; ayrıca rodentlerde, kahverengi adipoz dokuda ve bir miktar da kardiyak kasında gözlenmektedir (225).

Kısa süreli açlık durumunda UCP2 ekspresyonunun obez rodentlerin adipoz dokularında düştüğü bildirilirken (226), çok düşük enerjili diyet verilen başka bir çalışmada ise UCP2 mRNA düzeylerinde bir fark bulunamamıştır (227). Serbest yağ asitlerinin açlık veya yüksek yağlı diyet alımı gibi durumlar sonucu artmasıyla, adipoz dokuda UCP2 ekspresyon düzeylerinin yükseldiği, mitokondriyal membran potansiyelinin azaldığı ve elektron transport zinciri yoluyla daha az elektron geçtiği rapor edilmiştir. Sonuç olarak ATP üretiminin azaldığı gözlenmiştir. ATP üretimindeki azalma sonucu gözlenen ATP/ADP oranındaki azalma ise, insülin sekresyonunun azalmasıyla sonuçlanmaktadır (228). UCP2'nin insülin sekresyonunun düzenlenmesindeki rolü önemlidir. Pankreatik β -hücreleri, hücrede glikoz metabolizmasından kaynaklanan ATP/ADP oranını algılayarak tüketilen bir öğüne yanıt olarak insülin salgılar. UCP2, proton sızıntısını hafifçe artırarak hücrenin ATP/ADP oranını düşürür ve glikozun insülin sekresyonu üzerindeki etkisini azaltır (228, 229).

UCP2'nin obezite üzerindeki etkisi hala belirsizliğini korumaktadır. Ancak popülasyon bazlı epidemik çalışmalarda, Kafkas Avrupalılarda UCP2 promotörü -866G/A'daki polimorfizmin, düşük obezite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (230).

2.5.5. Yağ Asit Desatüraz-2 (FADS2)

Linoleik asit (LA, 18:2, n-6) ve α -linolenik asit (ALA, 18:3, n-3) memeliler tarafından sentezlenmediği için elzem olarak kabul edilmektedir (231). Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin yararlı etkilerinin ALA'dan kaynaklanmadığı düşünülmekle birlikte, AMPK aktivasyonu, SREBP-1c gen ekspresyonunun azalması, PPAR α , CPT-I ve açıl-CoA oksidaz 1'de artma gibi bazı biyolojik fonksiyonlar ALA ile ilişkilendirilmiştir ve bu fonksiyonlar, anti-adipojenik etki göstermektedir (232-234). Ayrıca, EPA ve DHA'nın prekürsörü olan ALA, Batı diyetlerinde en fazla tüketilen n-3 çoklu doymamış yağ asididir (234, 235). Elzem yağ asitlerinin EPA, DHA ve AA'ya dönüşümünü düzenleyen yolak, yağ asit desatüraz 2 (FADS2) geni tarafından kodlanan delta-6 desatüraz (D6D) tarafından düzenlenmektedir. FADS2 hem rodentlerin (236, 237) hem de insanların (172)

adipoz dokusunda eksprese edilmektedir. Bununla birlikte, yağ dokusundaki rolü hala tam olarak bilinmemektedir.

Yapılan son çalışmalarda, insan FADS2 genindeki polimorfizmlerin, beyaz adipoz doku depolarındaki yağ asidi profillerini etkilediğini, risk alelleri taşıyıcılarının azalmış D6D aktivitesi ve dolayısıyla daha düşük çoklu doymamış yağ asidi seviyeleri gösterdiği belirtilmiştir (172, 238). İnsanlarda FADS2 genetik varyantları ve beyaz adipoz doku yağ asidi profilleri ile ilgili gözlemler, ALA ve LA'dan yeterli ancak EPA ve DHA'dan yoksun bir diyetle beslenen, FADS2 knock-out (Fads2 -/-) farelerde belirlenmiştir (236). Fads2 -/- farelerde yapılan çalışmada beyaz adipoz doku kütlelerinde, adipozit büyüklüğünde ve vücut ağırlığında azalma gözlenmiştir (236). Bu da D6D'nin beyaz adipoz doku üzerinde oldukça önemli ve büyük bir rolü olduğunu göstermektedir.

Beyaz adipoz doku, fonksiyonel ve anatomik olarak visseral ve subkutan adipoz doku depoları olarak sınıflandırılmaktadır. Bu iki beyaz adipoz dokuda farklı anahtar lipojenik genlerin ekspresyonu gözlemlendiği için hormonal ve beslenme sinyallerine verdikleri yanıtlar da farklılık göstermektedir (239).

2.6. Kafeterya Diyeti ile İndüklenen Obezite Modeli

İnsanlarda obezitede gözlenen anormal homeostazla ilgilenen araştırmacılar, yüksek yağlı diyetlerin uygulanması ile, kemirgenlerde diyetle indüklenen obezite (DIO) modelleri geliştirmişlerdir (240). Bu diyetler, genellikle, düşük yağlı veya kontrol diyetlerine göre, diyetle karbonhidrattan sağlanan enerjinin yağdan sağlanan enerji ile değiştirilmesinden oluşmaktadır. Bununla birlikte, Batı toplumunda yaygın tüketilen ve mevcut obezite pandemisi ile ilişkili olan lezzetli, enerji içeriği yoğun besinlerin çeşitliliğini daha doğru bir şekilde yansıtan deneysel kemirgen diyet modeli ise "kafeterya diyeti"dir (30). Kafeterya diyeti, Rothwell ve Stock tarafından laboratuvar hayvanlarında beslenme yolu ile obeziteyi geliştirmek amacıyla oluşturulmuş bir modeldir (30). Bu teknik, deneysel koşullarda kafeterya ve fast-food besinlerinden oluşan ve "Batı diyeti" adı verilen yüksek yağlı bir diyeti karakterize eden modern diyetleri taklit etmeyi amaçlamaktadır (34, 241). Bu modelde, hayvanların standart yem ve suya serbestçe erişmesine izin verilirken aynı zamanda

oldukça lezzetli, enerjisi yoğun ve sağlıklı besinler *ad libitum* olarak sunulmaktadır. Bu diyet, genellikle kafelerde ve süpermarketlerde bulunan yağ açısından zengin besinlerden (örneğin, kurabiyeler, salam, peynir, ekmek) oluşmakta ve ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda bu diyet protokolü kullanılmaktadır (34, 242-244). Bu diyet, hızlı ağırlık kazanımıyla sonuçlanan, yağ kütlesini arttıran ve glikoz ile insülin intoleransı gibi prediyabetik parametreleri arttıran hiperfajiyi teşvik etmektedir (245, 246). Ayrıca, gözlenen hiperfaji ile tutarlı olarak hedonik beslenmeyi de etkilemektedir. Bu durum, obezitede, beslenme davranışlarının temelinde bulunan uzun süreli nöronal değişikliklere neden olmaktadır (33, 130).

Deney hayvanlarında obezitenin indüklenebilmesi için, yağ veya basit karbonhidratlar gibi farklı besin öğelerinin miktarı artırılarak diyetin toplam enerji içeriği yükseltilmektedir. Ancak bir diyet bileşeninin miktarının artırılmasına bağlı olarak geliştirilen bu beslenme modelleri insanlarda birden fazla besin veya besin ögesinin (şeker, doymuş yağ asitleri, kolesterol, tuz vb. gereksinmeden fazla alınması; vitamin, mineral ve posa alımının yetersiz olması vb.) rol oynadığı doğal obezojenik beslenme modelini yansıtmamaktadır (247).

Ancak kafeterya diyeti çalışmalarının sınırlamaları bulunmaktadır. Hayvanların kendi besinlerini kendileri seçmeleri nedeniyle, kafeterya diyetleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bazı kafeterya diyetlerinde, “diyetin karmaşıklığından dolayı” besin tüketiminin alınmadığı belirtilmektedir (248). Besinlerin tüketim miktarlarının doğru hesaplanabilmesi için, her bir besinin tek tek beslenme periyodu öncesi ve sonrasında tartılması gerekmektedir (33). Doğru ölçümler yapıldığı ve kontrollü bir ortamda kafeterya diyeti verildiğinde, obeziteyi geliştirmek için iyi bir model olarak araştırmacılar tarafından uygulanmaktadır (31-34). Kafeterya diyetinin 2 haftalık kısa dönemli etkilerinin gösterildiği bir çalışmada hem erkek hem dişi ratlarda visceral adipoz dokunun %95, inguinal beyaz adipoz dokunun %33 ve inguinal kahverengi adipoz dokunun %25 arttığı gösterilmiştir (24).

2.7. Chia Tohumu (*Salvia hispanica* L.)

Son yıllarda hızla artan obezite, küresel olarak toplum sağlığı problemi haline gelmiştir (249). Fazla vücut ağırlığı kazanımına neden olan en önemli faktörler,

şeker, fruktoz ve doymuş yağ içeriği yüksek ürünlerin fazla tüketilmesi olarak belirtilmektedir. Bu tarz beslenme modeli “Batı diyeti” olarak adlandırılan, yüksek yağ, hayvansal kaynaklı besin, rafine karbonhidratlar ve eklenmiş şeker içeren diyettir (3). “Batı diyeti” makro besin ögesi açısından dengesiz olup, sağlıklı beslenmede günlük önerilen gereksinimleri karşılamak için yeterli değildir (250). Sedanter yaşam tarzı ve dengesiz diyetler, hafif şişmanlığa neden olduğu gibi, oksidatif stres ve kronik inflamasyonun artması ile gözlenen biyokimyasal ve metabolik değişimler ile ilişkilidir. Bu değişimler ise, insülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeleri tetiklemektedir (251). Artan obezite ve komorbiditelerinin önlenmesi veya tedavi edilmesinde, toplam enerji alımının azaltılarak besin ögeleri yönünden sağlıklı bir diyet oluşturmak oldukça önemlidir (252). Bu durumda fonksiyonel ve biyoaktif besin bileşenleri kaynağı olan bitkisel besinlerin önemi giderek artmaktadır (253, 254). Bu alternatif pseudo-tahıllar arasından chia tohumu veya *Salvia hispanica L.* zengin besin ögesi içeriği ve gözlenen sağlık üzerine etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir (251, 255).

2.7.1. Tarihi ve Gelişimi

Diyetisyenler ve gıda teknolojisi uzmanları tarafından içeriğinden dolayı oldukça ilginç kabul edilen chia tohumunun orijinal adı *Salvia hispanica*'dır. "Chia" kelimesi, Aztek dili olan Nahuatl'den gelen ve "yağlı" anlamına gelen "chian" veya "chien" kelimelerinin İspanyolca bir uyarlamasıdır. Chianın ilk bulunduğu yer ise Meksika ve kuzey Gutemala'dır (256). Chia, binlerce yıldır tıbbi amaçlar için kullanılan bir bitkidir (257, 258).

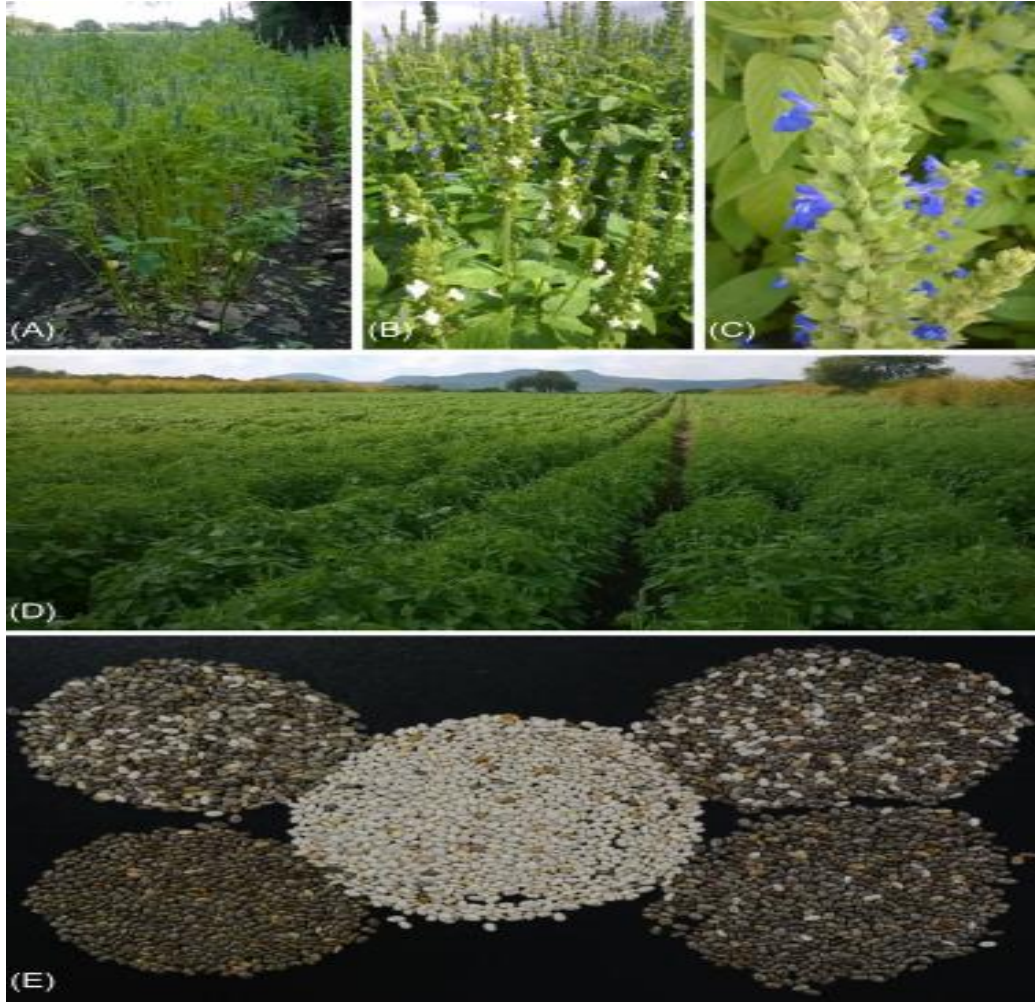
Chia tohumları, kuzey Guatemala, Kolombiya ve Meksika yerli halkı tarafından insan beslenmesinde 5000-5500 yıldır kullanılmakta olan bir bitkidir. Pre-Kolombiya döneminde kullanılmaya başlanan chia, tüketilmesinin yanında hem tedavi amaçlı kullanılıyor hem de Aztek tanrılarına hediye olarak sunuluyordu (256). Chia bitkisinin, dalları, yaprakları ve köklerinin solunum yolu hastalıklarında kullanıldığı da bildirilmektedir (259). Chia tohumlarının, Aztekler, Mayalar ve İnkalar tarafından M.Ö. 1500-900 yılları arasında tedavi ve beslenmenin yanı sıra resim amacıyla da kullanıldığı bildirilmiştir. Savaş zamanlarında Aztek askerleri tarafından chia tohumlarının enerji kaynağı ve besin ögesi ihtiyaçlarını karşılamak

için kullanıldığı da belirtilmektedir. Chia tohumları, Pre-Kolombiya topluluklarında önemli bir hasat ürünü olup, aynı zamanda, Aztekler, vergi olarak kabul etmiştir. Günümüzde ise nutra-sötik potansiyelinden dolayı, chia tohumu süper-besin olarak kabul edilmektedir (257, 258, 260, 261).

2.7.2. Botanik Özellikleri ve Besin Değeri

Salvia hispanica, Lamiaceae ailesine ait yıllık otsu bir bitkidir. Uzunluğu 1 metreye ulaşabilmektedir (258). Genellikle tohumu için yetiştirilen bir bitki olan *Salvia hispanica*'nın beyaz ve mor çiçekleri bulunmaktadır (262). Tohumu, 1-2 mm büyüklüğünde oval şeklinde olup, rengi siyah, gri veya beyaz üzerine siyah noktalı olarak bulunmaktadır (14, 262). Chia tohumunun bitkileri ve çiçekleri Şekil 2.3.'te gösterilmiştir (263). Günümüzde *Salvia hispanica* dışındaki diğer *Salvia* türlerinin domestik olarak yetiştirilmesine izin verilmemektedir. Çünkü yabani ve domestik olarak yetiştirilen chia arasındaki görünür fark oldukça azdır ve morfolojik-genotipik açıdan aralarındaki farklar tamamen anlaşılincaya kadar diğer *Salvia* türleri yetiştirilmemektedir (264).

Chia genel olarak, tropikal ve subtropikal iklimde yetişmektedir. Optimal büyüme şartları, ılık iklim, yüksek yağış ve 15-30⁰C sıcaklık aralığıdır (265). Günümüzde dünyada, özellikle Arjantin, Peru, Paraguay, Ekvador, Meksika, Nikaragua, Bolivya, Guatemala ve Avustralya'da yetiştirilmektedir. Avrupa'da ise seralarda yetiştirildiği bilinmektedir (255, 256, 258). Arjantin ve Kolombiya'da seçilmiş ticari tarlalarda chia verimi 450-1250 kg/hasat olarak bildirilirken, uygun deneysel koşullar altında verim 2000 kg/hasat'a çıkabilmektedir (266).



Şekil 2.3. Chia tohumu (*Salvia hispanica* L.) bitkisi, çiçeği ve tohumu.

(A) Chia tohumunun ticari ekimi; (B ve C) bitkinin mor ve beyaz renkli çiçekleri; (D) Meksika’da ticari olarak yetiştirilen chia bitkileri; (E) farklı ticari çeşitlerdeki chia tohumları. Orona-Tamayo ve arkadaşlarının (263) çalışmasından alınmıştır.

Chia tohumu, 2009 yılında Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Konseyi tarafından yeni bir besin olarak tanınmış ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından da güvenli olarak kabul edilmiştir (10).

Chia tohumunun bileşimini analiz eden çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (255, 267-269). İçeriğindeki yüksek posa ve yağdan dolayı besin değerinin çok yüksek olduğu bildirilmektedir. Chia tohumunun bileşiminde protein (%15-25), yağ (%30-33), karbonhidratlar (%26-41), posa (%18-30), kül (%4-5), mineral ve vitamin bulunmaktadır (Tablo 2.2.) (255, 267, 270). Chia tohumunun içeriğinde bulunan posanın yaklaşık %85-93’ünün çözünmez posa; %7-15’inin ise çözünür posa olduğu

bildirilmiştir (14). Ayrıca yüksek miktarda antioksidan içermektedir (271). EFSA'nın raporuna göre, chia tohumunun ağır metal içeriği bakımından güvenli düzeylerde olduğu kabul edilmektedir. Besin güvenliği için maksimum metal düzeylerini aşmadığı ve mikotoksin içermediği bildirilmiştir (10). Chia tohumunun diğer önemli özelliği de gluten içermemesidir (28, 262).

Tablo 2.2. Chia tohumunun besin değeri içeriği (255).

Besin Ögesi	Besin Değeri		
	USDA (270)	Jin ve arkadaşları (267)	Türkiye'de kullanılan chia tohumu* (272)
Enerji (kkal)	486	562	434
Protein (g/100 g)	16,5	24,2	22,9
Toplam lipit (g/100 g)	30,7	40,2	29,3
Kül (g/100 g)	4,8	4,77	-
Karbonhidrat (g/100 g)	42,1	26,9	35,8
Posa (g/100 g)	34,4	30,2	32,5
Kalsiyum (mg/100 g)	631	456	-
Demir (mg/100 g)	7,7	9,18	-
Magnezyum (mg/100 g)	335	449	350
Fosfor (mg/100 g)	860	919	-
Potasyum (mg/100 g)	407	726	-
Sodyum (mg/100 g)	16	0,26	<40
Çinko (mg/100 g)	4,6	6,47	-
Bakır (mg/100 g)	0,9	1,86	-
Manganez (mg/100 g)	2,7	3,79	-
C vitamini (mg/100 g)	1,6	-	-
Tiamin (mg/100 g)	0,6	-	0,74
Riboflavin (mg/100 g)	0,2	-	-
Niasin (mg/100 g)	8,8	-	7,2
E vitamini (mg/100 g)	0,5	-	-
Folat (µg/100 g)	49	-	-

USDA: Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı.

* Türkiye'de yaygın olarak kullanılan bir ticari markaya ait chia tohumunun bileşimi (272).

Chia tohumunun posa içeriğinin kuru meyveler, tahıllar ve yağlı tohumlardan yüksek olduğu bildirilmektedir (255). Chia tohumu, gluten içermediği için çölyak hastaları tarafından da kullanılabilir olması oldukça önemlidir (258).

Chia tohumu yağ asidi profili açısından da önemlidir. İçeriğinde yüksek oranda bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinden özellikle ALA, tüm yağ asitlerinin %60'ını oluşturmaktadır. Diğer yağ asitleri LA, oleik asit ve palmitik asit ise daha az

oranlarda bulunmaktadır (Tablo 2.3.). Chia tohumu, diğer bir omega-3 kaynağı tahıl olan keten tohumundan daha fazla omega-3 içeriğine sahiptir (255). Ayrıca omega-6'nın omega-3'e oranının yaklaşık 0,3:0,35 olduğu bildirilmiştir (268, 269, 273).

Tablo 2.3. Chia tohumunun yağ asidi profili (%).

Besin Ögesi	Ciftci ve arkadaşları (268)	Nitrayova ve arkadaşları (269)
Doymuş Yağ Asitleri		
Laurik asit (12:0)	-	0,03
Miristik asit (C14:0)	0,06	0,06
Pentadekanoik asit (C15:0)	0,04	-
Palmitik asit (C16:0)	7,1	7,04
Margarik asit (C17:0)	0,06	-
Stearik asit (C18:0)	3,24	2,84
Araşidik asit (20:0)	0,24	0,02
Behenik asit (22:0)	0,08	-
Lignoserik asit (24:0)	0,1	-
Tekli Doymamış Yağ Asitleri		
Palmitoleik asit (C16:1)	0,2	0,03
Oleik asit (C18:1-n-9)	10,53	7,3
Eikozenoik asit (20:1)	0,16	-
Çoklu Doymamış Yağ Asitleri		
Linoleik asit (C18:2-n-6)	20,37	18,89
Linolenik asit (C18:3-n-3)	59,76	63,79
Eikosadienoik asit (20:2)	0,08	-
Ortalama		
Doymuş yağ asitleri	8,65	9,99
Tekli doymamış yağ asitleri	10,95	7,33
Çoklu doymamış yağ asitleri	80,4	82,68
n-6/n-3 oranı	0,35	0,3

Chia tohumu aynı zamanda bitkisel protein kaynağı olup, %18-24 oranında protein içerdiği bildirilmiştir (274). Aminoasit kompozisyonunda 10 adet ekzojen aminoasit içermektedir. Bu aminoasitler arjinin, löysin, fenilalanin, valin ve lizin olarak belirtilmiştir. Chia tohumundaki proteinler, ayrıca, glutamik asit, aspartik asit, alanin, serin ve glisin olmak üzere endojen amino asitlerden de zengindir (269).

Chia tohumları mineral ve vitaminlerden de zengindir. Bunlar arasında en fazla bulunanlar; fosfor (860–919 mg/100 g), kalsiyum (456–631 mg/100 g), potasyum (407–726 mg/100g) ve magnezyumdur (335–449 mg/100 g) (267, 270).

Vitaminler açısından en fazla B₁ vitamini (0.6 mg/100 g), B₂ vitamini (0.2 mg/100 g) ve niasini (8.8 mg/100 g) içermektedir (267, 270).

Chia tohumu ayrıca, yüksek biyolojik aktiviteye sahip fitokimyasalların da zengin bir kaynağıdır (275). Bunlar, çoğunlukla polifenollerdir: gallik, kafeik, klorojenik, sinamik ve ferulik asitler; quersetin, kaempferol, epikateşin, rutin, apigenin ve p-kumarik asittir. Daha az miktarda da izoflavonları içermektedir: daidzein, glisitein, genistein ve genişindir. Ciftci ve arkadaşları (268), chia tohumunun, kampesterol (472 mg/kg lipit), stigmasterol (1248 mg/kg lipit), β -sitosterol (2057 mg/kg lipit) ve Δ^5 -avenasterol içerdiğini de göstermiştir. Ayrıca tokoferol içeriğine de sahip olan chia tohumu; α -tokoferol (8 mg/kg lipit), γ -tokoferol (422 mg/kg lipit) ve δ -tokoferol (15 mg/kg lipit) içermektedir (255).

2.7.3. Kullanım Alanları

Chia tohumu günümüzde yaygın olarak, bütün veya un halinde kullanılmaktadır. Bu formlarda tek başına tüketilebildiği gibi, yoğurt, salata ve meyvelere eklenerek ve ayrıca, ekmek, kurabiye, içecekler, granola bar ve diğer besinlerin içerisine eklenerek tüketilebilmektedir. Ayrıca chia tohumundan elde edilen yağ da beslenmede kullanılabilir (274).

Chia tohumu ile ilgili yapılan bazı araştırmalar ürün geliştirme aşamalarında yürütülmektedir (276-279). İşlenmiş et ürünlerine chia ununun eklenmesi ile linolenik asit içeriğinin artırılabilceği ve ürün kompozisyonunun daha sağlıklı bir örüntüye sahip olabileceği belirtilmiştir (276).

Genel olarak, chia tohumunun besinlere eklenmesiyle, başta besin ögesi değerleri olmak üzere, fizikokimyasal ve duyuşal özellikleri gelişmektedir. Tortilla ekmeklere chia tohumunun ilave edilmesi, nişastanın enzimatik hidroliz oranını ve glisemik indeksi azaltmaktadır (280). Pastacılık ürünlerine eklenen chia tohumlarının, besinin protein, doymamış yağ asitleri, antioksidanlar ve posa konsantrasyonlarını arttırdığı bildirilmiştir (281, 282). Chia tohumunda bulunan gumlar, su ve yağ tutma kapasitesi yanında emülsifiyer ve stabilizatör olma potansiyeline de sahiptir (283). Ayrıca, buğday ekmeğine eklendiğinde chia tohumu

antioksidan aktivitesini, besin içeriğini, dokusal özelliklerini (daha yüksek nem içeriği ve daha düşük sertlik), rengini ve duyuşal profillerini arttırmaktadır (284). Ayrıca, chia proteinleri fraksiyonlarının jel oluşturma özelliğinden dolayı, gıda sanayinde çeşitli besinlere kıvam verici olarak eklenmesi de düşünölmelidir (278).

2.7.4. Obezite Üzerine Etkilerini Gösteren Klinik Çalışmalar

Yüksek oranda doymuş yağ asidi ve düşük oranda çoklu doymamış yağ asidi alımı ile kardiyovasköler hastalıklar, diyabet ve metabolik sendrom gibi hastalıklar arasındaki ilişki çalışmalarda bildirilmiştir (11, 285). Diyete eklenen ALA ile, kadınlarda kardiyoprotektif etkinin gözlenmesi, insanlarda hastalık risk faktörleri üzerinde chia tohumu ile ilgili klinik çalışmaların yapılmasına olanak sağlamıştır (286).

Nieman ve arkadaşları (40), hafif şişman bireylerde yaptıkları çalışmada chia tohumunun ağırlık kaybı, vücut kompozisyonu ve hastalık riski üzerine etkisinin olduğunu belirlememişlerdir. Bunun sebebinin, çalışmada kullanılan doz ve çalışmanın süresinden kaynaklanmış olabileceği ifade edilmiştir. Başka bir çalışmada ise, tüketilen chia tohumu formunun farklı etkilere sahip olabileceği belirtilmiştir. Kırk dokuz-yetmiş beş yaş arası kadınlara 10 hafta süresince 25 g/gün chia tohumu verildiğinde, kandaki total kolesterol veya glikoz değerlerinde bir değışiklik olmadığı gözlenmiştir (38). Ayrıca kan basıncı, C-reaktif protein ve sitokin değerlerinde de bir fark bulunmamıştır. Ancak, chia tohumunu un halinde alan kadınlarda ALA ve EPA değerlerinin yükseldiğı, bütün chia tohumu alanlarda ise ALA ve EPA düzeylerinin değışmediğı bildirilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada, 12 hafta süresince 25 g/gün chia tohumu tüketimi sonucu, vücut ağırlık kaybı ve hastalık risk faktörleri üzerine bir etki bulunmamış, ancak plazma ALA seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (267).

Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir araştırmada 7 g, 15 g ve 24 g chia tohumunun beyaz ekmeğe eklenerek tüketilmesi sonucu, kişilerde doyunluk hissinin arttığı ve yemek sonrası kan şekerinin doza bağılı olarak değıştiğı bildirilmiştir (287).

Metabolik sendromu olan bireylerle yapılan bir çalışmada, 2 ay süresince enerji kısıtlamasıyla beraber chia tohumu verildiğinde, vücut ağırlık kaybı ve kanda glikoz ile trigliserit değerlerinde azalma gözlenmiştir (285).

Ho ve arkadaşları (288), chia tohumu içeren ekmek tüketen bireylerde postprandiyal gliseminin, chia eklenmeyen ekmek tüketen bireylere göre daha düşük olduğunu bildirmiştir. En düşük gliseminin 24 g chia tüketen grupta gözlendiği bulunmuştur. Bu çalışmanın sonunda, chia tohumunun hipoglisemik etkisinin içeriğindeki yüksek posadan kaynaklandığı belirtilmiştir. Tip 2 diyabetli bireylerde yapılan başka bir çalışmada ise, 15 g/1000kkal/gün chia tohumu 12 hafta boyunca verildiğinde, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein konsantrasyonunda önemli bir azalma bulunmuştur. Ayrıca bireylerin sistolik kan basıncında 6,6 mmHg'ya kadar azalma gözlenmiştir. Ancak kan glikozu veya lipit profilinde anlamlı bir değişim olmamıştır (15).

Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada 50 g/gün chia tohumunun diyetle eklenmesiyle, bel çevresinde önemli azalmalar gözlenmiş, ancak vücut ağırlığında bir değişim saptanmamıştır. Ayrıca diastolik kan basıncı ve kan trigliserit düzeylerinde önemli azalmalar gözlenmiştir (289).

Chia tohumu ile yapılan klinik çalışmaların çoğunun sonuçları sağlığı iyileştirici bir besin olduğunu, biyolojik ve teknolojik bir potansiyeli olduğunu göstermektedir. Diğer tüm biyolojik olarak aktif bitki ve ürünlerde olduğu gibi, insanlarda güvenliğini, etki mekanizmalarını ve faydalarını gösteren geniş popülasyonlu çalışmalar yapılmalıdır (255).

2.7.5. Obezite Üzerine Etkilerini Gösteren Hayvan Çalışmaları

Keten tohumu, kolza tohumu, ayçekirdeği, soya fasulyesi tohumu, mısır, çuha çiçeği ve chia gibi yağlı tohumlar, diyetle kullanılacak iyi yağ kaynakları olarak kabul edilmektedir. Tavuk yemi olarak keten tohumu, kolza tohumu ve chia tohumu kullanılarak karşılaştırmalı bir çalışma yapılmıştır. Keten tohumu veya kolza tohumu ile beslenen tavuklara göre, chia ile beslenen tavuklardan elde edilen yumurtaların, en yüksek n-3 ALA içeriğine sahip olduğu gösterilmiştir (290).

Ayerza ve Coates (18) ile Fernandez ve arkadaşları (291) tarafından yapılan çalışmalarda, diyetle chia tohumu eklenmesinin rat plazması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmaların sonucunda, serum trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyinin önemli ölçüde azaldığı, HDL ile n-3 çoklu doymamış yağ asitleri düzeylerinin ise arttığı bulunmuştur. Ayrıca, ratların timusunda ve serum IgE düzeylerinde herhangi bir yan etki gözlenmediği de belirtilmiştir.

Chia tohumunun domuz ve tavşanların diyetlerine eklenmesiyle ise, bu hayvanların etlerindeki yağlarda çoklu doymamış yağ asidi içerikleri ile beraber aroma ve lezzet artışı gözlenmiştir (292-294). Bu sonuçların, bu etleri tüketmek isteyen insanlar için tercih edilebilir sebepler olabileceği bildirilmiştir (262).

Marineli ve arkadaşları (22), yaptıkları bir çalışmada tüketilen chia tohumlarının bazı karbonhidrat metabolizma indeksleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Yüksek yağlı ve yüksek fruktozlu diyet tüketen farelerde, soya yağının % 13,3'ü chia tohumu (g/g) ile değiştirilmiş ve kontrole kıyasla glikoz ile insülin toleransının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu etki hem kısa süreli (6 haftalık) hem de uzun süreli (12 haftalık) diyet müdahaleleri sırasında gözlenmiştir. Bu çalışmada, chia tohumu tüketen grupta, kanda esterleşmemiş yağ asitlerinin konsantrasyonunun azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca, yüksek yağlı ve yüksek fruktozlu diyetin neden olduğu hepatoselüler hasar belirteçleri olan yüksek alanin transaminaz ve aspartat transaminaz seviyelerinde azalma belirlenmiştir.

Silva ve arkadaşları (295), Wistar ratları üzerinde yaptıkları çalışmada, chia tohumu tüketiminin karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerindeki etkisi değerlendirmiştir. Chia tohumu ve unu alan hayvan grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, serum trigliserit, toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, kanda HDL konsantrasyonunun arttığını ve chianın hipoglisemik etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Chia tohumlarının ve unun diyetle eklenmesiyle, kontrole kıyasla kan glikoz düzeyinin düştüğü bu çalışmada bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada, chia yağı suplemantasyonunun, obez farelerin vücut kompozisyonu ve iskelet kaslarında insülin sinyali üzerindeki etkisi araştırılmıştır

(296). Sonuçta chia yağı ile tedavi edilen farelerde yağ kütlesi birikiminin azaldığı ve yağsız kütle, glikoz ve insülin toleransının ve kanda HDLkolesterol seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Creus ve arkadaşları (25) tarafından yapılan bir çalışmada, sükrözden zengin diyetle beslenen dislipidemik insüline dirençli ratlarda, diyete chia tohumu eklenmesiyle kan glikozunun düzeldiği ve kalpte artan kollajen birikiminin azaldığı bildirilmiştir.

Chia tohumlarının kan lipit profili üzerindeki olumlu etkileri, Chicco ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada gösterilmiştir (19). Yüksek sükröz içerikli diyete % 2,6 oranında chia tohumu eklenen ratlarda, kontrole göre daha düşük trigliserit, esterleşmemiş yağ asitleri ve toplam kolesterol konsantrasyonları gözlenmiştir. Bu çalışmada, kan glikoz konsantrasyonunda hiçbir değişiklik saptanmamıştır. Ayrıca, chia tohumu tüketen ratlarda visseral yağ miktarında bir azalma gözlenmiştir.

Chia tohumu yağı tüketiminin kan lipit profili üzerindeki etkisi, Sierra ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tavşanlar üzerinde araştırılmıştır (297). Diyete %10 chia yağı eklenmesiyle, toplam kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve trigliserit düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte, bu değişimlerin sadece serum trigliserit düzeyi için istatistiksel önemli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, hiperkolesterolemi gelişen tavşanlarda, asetilkoline yanıt olarak aort damarlarının gevşemesinin zayıfladığı ve nitrik oksit salınımının azaldığı bildirilmiştir. Tavşanların diyetine chia yağının eklenmesi, asetilkolin tarafından tetiklenen aort gevşemesinin artmasına ve artmış nitrik oksit salınımına neden olmuştur.

Sonuç olarak chia tohumu, et ve yumurtalarda kolesterol seviyelerinde azalma ve n-3 yağ asitleri miktarında artma, hayvanlarda lipit profillerinde ve glikoz-insülin toleransında iyileşmelere neden olmaktadır. Tüm bu olumlu etkileri düşünülerek, balık yağı ve diğer tohumların yağları yerine alternatif, çoklu doymamış yağ asidi kaynağı olarak düşünülmelidir. Ayrıca, deniz ürünleri besin kaynaklarından gelen, tat ve koku gibi atipik organoleptik özellikler chia tohumunda bulunmamıştır (262). Bu da, chia tohumunun diğer besin kaynaklarına üstünlüğünü gösteren bir özelliğidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 27.06.2016 tarih ve 2016/33-04 karar numarasıyla onaylanmış (Bkz. EK-1) ve 31.01.2018 tarihli toplantısı ile Etik Kurul izni güncellenmiştir (Bkz. EK-2). Araştırmanın bütçesi, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi'nden alınan TDK-2018-16725 numaralı Doktora Tez Destek Projesi (Bkz. EK-3), THD-2019-18012 numaralı Hızlı Destek Projesi (Bkz. EK-4) ve Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı Malzeme Desteği tarafından karşılanmıştır.

3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Sayısı

Bu araştırmanın deneysel aşaması 19.02.2018 – 13.12.2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmada kullanılacak örneklem sayısı güç analizi yöntemiyle ($\alpha=0,05$ ve %95 güç oranı için) saptanmış ve her bir gruptan en az 6 adet olmak üzere toplamda 24 hayvan ile çalışma planlanmıştır. Ancak, çevresel sebeplere bağlı olası hayvan kayıpları da göz önüne alınarak, grup başına 7 rat olmak üzere toplam 28 hayvan çalışmaya dahil edilmiştir.

Ratlar, özel bir firmadan (Kobay Deneysel Hayvanları Laboratuvarı Sanayi ve Ticaret A.Ş., Ankara) satın alındıktan sonra çalışma süresince takip edilmek üzere Hacettepe Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne (HÜDDHAM) getirilmiştir. Deneysel hayvanlarının beslenme ve ağırlık takipleri ile ötenazi işlemleri HÜDDHAM'da gerçekleştirilmiştir. Ötenazi sonrası örneklerin saklanması ve ratların vücut su, yağ ve protein miktarları tayini, Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü (HÜBDB) araştırma laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Ratların kan ve gen analizleri ise Diagen Biyoteknolojik Sistemleri A.Ş. laboratuvarlarında tamamlanmıştır. Plazma örnekleri, hayvan karkasları, doku ve organ örnekleri ileri laboratuvar analizler için halen HÜBDB'de -80°C'de muhafaza edilmektedir.

3.2. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı

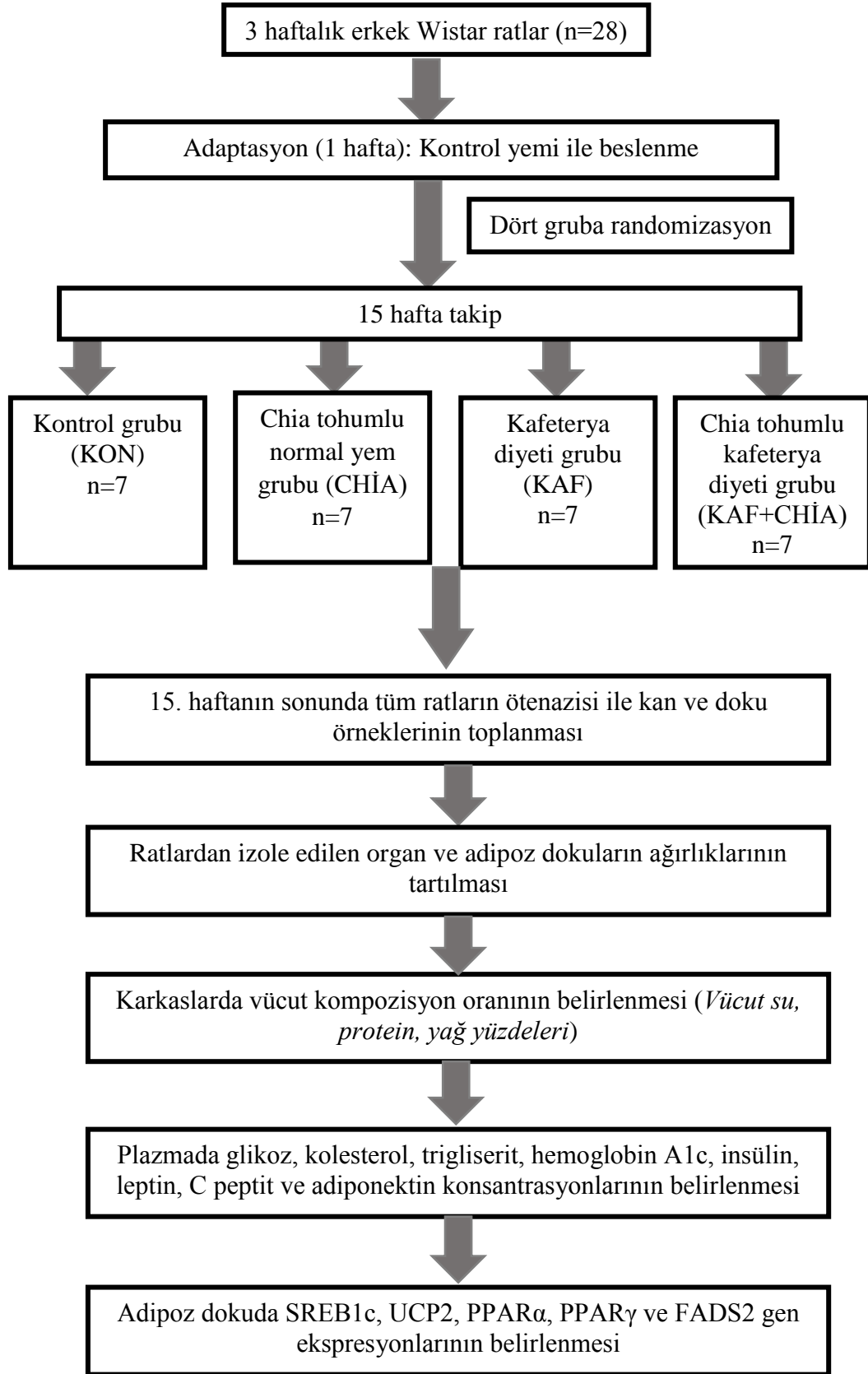
Çalışmada kullanılan deney hayvanları sütten yeni kesilmiş, 3 haftalık erkek Wistar ratlar (n=28) Kobay A.Ş. tarafından temin edilmiştir. Deney hayvanları, HÜDHAM'da ortam sıcaklığı 24-27⁰C olan, 12 saat aydınlık ve karanlık döngüsünün sağlandığı (saat 8.00-20.00 aydınlık, saat 20.00-08.00 karanlık), nemliliğin kontrol edildiği ve havalandırma koşullarının uygun olduğu bir ortamda barındırılmıştır.

Çalışmada kullanılan ratların yem tüketimlerinin bireysel kaydedilmesi ve besin tüketiminde yarış olmaması için, her bir hayvan ayrı bir standart kafeste barındırılmıştır.

Ratların yem ve su tüketimleri ile vücut ağırlığı ölçümleri, 15 hafta boyunca her gün 16.00-18.00 saatleri arasında ölçülmüştür. Vücut ağırlığı ile su ve yem tüketimleri ölçümlerinde 0,1 g duyarlı hassas terazi (Venezia Electronic Compact Scale SF-400A, Çin) kullanılmıştır.

Temin edilen ratlar hassas terazi (Venezia Electronic Compact Scale SF-400A, Çin) kullanılarak tartıldıktan sonra kabul edilmiş ve kafeslere yerleştirilmiştir. Her bir hayvan, deney ortamına alışabilmesi için, çalışma öncesi 1 hafta süresince *ad libitum* olarak standart yem ve su tükettikten sonra gruplara randomize edilmiştir. Deney hayvanlarının çalışma süresince diyet ve su tüketimleri *ad libitum* olarak sağlanmıştır.

Çalışma sürecinin tüm aşamaları Şekil 3.1.'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma sürecinin aşamaları.

3.3. Deney Hayvanlarına Uygulanan Diyet Müdahalesi

Bir haftalık adaptasyon sürecini tamamlayan tüm hayvanlar (n=28) dört gruba dağıtılmıştır. Bu gruplar; kontrol grubu (KON), n=7; chia tohumu içeren normal yem grubu (CHİA), n=7; kafeterya diyeti grubu (KAF), n=7; chia tohumu içeren normal yem ile birlikte kafeterya diyeti grubu, n=7 (KAF+CHİA) dir. Bu dağılım, gruplar arasındaki başlangıç vücut ağırlıkları benzerliği sağlanarak yapılmıştır.

Kontrol grubunun yemleri AIN93G kompozisyonuna uyumlu bir diyet örüntüsünden oluşmaktadır (298). CHİA grubundaki ratlara verilen yem, kontrol grubu yemiyle izokalorik olacak şekilde, mısır nişastası, soya yağı ve kazein miktarları azaltılıp yerine chia tohumu eklenerek (200g chia/1000 g yem) elde edilmiştir (Tablo 3.1.) (299). Yemler bir araştırma firmasının laboratuvarlarında hazırlanmıştır (Arden Araştırma ve Deney, Ankara). KAF grubu diyeti, enerji, yağ, karbonhidrat ve sodyum içeriği yüksek olan 10 farklı yiyeceğe (tuzlu yer fıstığı, kakao dolgulu bisküvi, patates cipsi, sütlü çikolata, peynirli çubuk kraker, sütlü, karamel ve fındıklı çikolata bar, tam yağlı taze kaşar peyniri, sütlü, çikolatalı bisküvi, peynirli mısır cipsi ve portakal jöleli bisküvi) ek olarak, besin ögesi yetersizliği oluşmaması için verilen kontrol yeminden oluşmaktadır (300). KAF diyeti besinleri, çeşitliliği sağlamak için günlük olarak beş farklı türde verilmiştir. Ayrıca her gün 3 besin bir önceki güne göre değiştirilerek çeşitlilik sağlanmıştır. KAF+CHİA grubunun diyeti ise, aynı şekilde verilen kafeterya yiyecekleri ve kontrol yemi yerine chia tohumu içeren kontrol yeminden oluşmaktadır. Tüm grupların *ad libitum* olarak beslenmesi sağlanmıştır. Kafeterya yiyecekleri hayvanların besine daha rahat ulaşabilmeleri için kafeslerin içerisine bırakılmıştır. Bu nedenle besin tüketimlerinin doğru takip edilebilmesi için kafeslerin içerisindeki talaşlar günlük değiştirilerek yeni yiyecekler temiz talaşların üzerine yerleştirilmiştir. Kafeslerin temizliği düzenli olarak yapılmıştır.

Tablo 3.1. Kontrol diyeti ve chia tohumlu diyetin enerji (kkal) ve makro besin ögesi içerikleri (g).

Enerji ve Besin Ögeleri	Kontrol Diyeti (KON)		Chia Tohumlu Diyet (CHİA) (200 g chia /kg yemde)	
	g (%)	kkal (%)	g (%)	kkal (%)
Karbonhidrat	63,9	63,9	63,9	63,9
Mısır nişastası	39,7	39,7	32,5	32,5
Dekstrinize Mısır Nisastası	13,2	13,2	13,2	13,2
Sükroz	10,0	10,0	10,0	10,0
Chia tohumu *	-	-	7,2	7,2
Yağ	7,0	15,8	7,0	15,8
Soya Yağı	7,0	15,8	1,1	2,5
Chia tohumu*	-	-	5,9	13,3
Protein	20,3	20,3	20,3	20,3
Kazein	20,0	20,0	15,4	15,4
L-sistin	0,3	0,3	0,3	0,3
Chia tohumu*	-	-	4,6	4,6
Enerji (kkal/1 g yem)	4		4	

*Chia tohumu makro besin ögeleri ve enerji değeri (g/100 g ve kkal/100g): karbonhidrat 35,8; protein 22,9; yağ 29,3 ve enerji 434 kkal (272).
g=gram, kkal=kilokalori.

Kafeterya diyetinde yer alan tüm besinlerin enerji ve besin ögesi içerikleri Tablo 3.2.'de gösterilmiştir. Tablo 3.3.'te ise kontrol diyeti, chia tohumlu diyet ve kafeterya diyeti yiyeceklerinin enerji ve besin ögesi içeriklerinin karşılaştırılması verilmiştir. Kafeterya diyeti yiyeceklerinin besin ögesi hesaplaması yapılırken o yiyeceklerin haftalık olarak verilme sayısına göre ortalama değerler alınmıştır.

Tablo 3.2. Kafeterya diyeti besinlerinin enerji (kkal) ve besin ögesi içerikleri (1 g besinde).

Yiyecekler*	Enerji (kkal)	Karbonhidrat (g)	Şeker (g)	Posa (g)	Protein (g)	Yağ (g)	Doymuş Yağ (g)	Sodyum (mg)
Tuzlu yer fıstığı	6,39	0,05	4,8	0,11	0,23	0,56	0,11	27,6
Kakao dolgulu bisküvi	5,09	0,60	0,35	0,03	0,05	0,27	0,12	2,40
Patates cipsi	5,49	0,52	0,01	0,04	0,06	0,35	0,16	4,80
Sütlü çikolata	5,53	0,51	0,48	0,03	0,08	0,35	0,19	2,00
Peynirli çubuk kraker	4,68	0,65	0,08	0,03	0,09	0,19	0,09	9,60
Sütlü, karamel ve fındıklı çikolata bar	4,91	0,54	0,46	0,03	0,09	0,26	0,13	2,12
Tam yağlı taze kaşar peyniri	3,20	0,01	0,01	0,00	0,23	0,25	0,17	6,00
Sütlü, çikolatalı bisküvi	4,89	0,60	0,26	0,04	0,07	0,24	0,14	3,20
Peynirli mısır cipsi	5,03	0,57	0,02	0,04	0,07	0,26	0,11	4,40
Portakal jöleli bisküvi	4,40	0,74	0,36	0,03	0,05	0,14	0,08	1,20

*Diyetin enerji ve besin ögesi değerleri paketlerin üzerinde verilen besin etiketlerinden alınmıştır.

Tablo 3.3. Kontrol diyeti, chia tohumlu diyet ve kafeterya diyeti yiyeceklerinin enerji ve besin ögesi içerikleri.

Enerji ve Besin Ögeleri	Kontrol Diyeti		Chia Tohumlu Diyet		Kafeterya Diyeti Yiyecekleri**	
	g (%)	kcal (%)	g (%)	kcal (%)	g (%)	kcal (%)
Karbonhidrat	63,9	63,9	63,9	63,9	50	40,3
Protein	20,3	20,3	20,3	20,3	10	8,1
Yağ	7	15,8	7	15,8	28	50,8
Enerji (kcal/1 g diyet)	4		4			4,96
Şeker* (g/1 g diyet)	0,11		0,11			0,62
Posa (g/1 g diyet)	0,05		0,09			0,04
Doymuş yağ (g/1 g diyet)	0,01		0,01			0,13
Sodyum (mg/1 g diyet)	1,02		1,02			5,88

* Şeker hesaplaması yapılırken vitamin ve mineral karışımlarında bulunan sükröz da hesaplama dâhil edilmiştir.

** Kafeterya diyeti yiyeceklerinin besin ögesi hesaplaması yapılırken yiyeceklerin haftalık olarak verilme sayısına göre ortalama değerler alınmıştır.

g=gram, kkal=kilokalori, mg=miligram

3.4. Ötenazi Yöntemi, Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

On beş haftalık müdahale süresini tamamlayan ratlar, 18 saatlik açlık sonrası HÜDHAM laboratuvarlarında ötenazi edilmiştir. Ötenazi günü ratlar tartıldıktan sonra bir inhalasyon anesteziği olan izofluran yardımıyla ötenazi gerçekleştirilmiştir. Bir parça pamuğa birkaç damla damlatılan izofluran, şeffaf, plastik ve kapaklı bir kutuya yerleştirilmiş ve buharlaşması için bir dakika beklenmiştir. Daha sonra ötenazi işlemi uygulanacak rat, kutunun içine konulup hemen kutunun kapağı kapatılmıştır. Ratlar birkaç dakika izofluran soluduktan sonra anestezi etkisi altına girmektedir. Derin anestezi etkisi altında olduğundan emin olunan hayvanlar, kutudan çıkarılarak hızlı bir şekilde soluna yatırılmıştır. Burada kalp atışının en güçlü hissedildiği yer palpe edilerek bölge ıslak pamukla silinmiş ve kardiyak punksiyon yöntemi ile kalpten kan alınarak ötenazi gerçekleştirilmiştir. Alınan kan hızla lityum-heparinli tüplere aktarılmış ve işlem sonlanana kadar buz dolu bir kutunun içerisinde bekletilmiştir. Kan alma işlemi sonrasında hayvanların nazo-anal

mesafesi mezura yardımıyla kaydedilmiştir. Organlardan karaciğer, beyin, sağ böbrek ve sol böbrek; kahverengi yağ dokusu olan skapulalar arası subkutan adipoz doku; beyaz yağ dokuları olan sağ perirenal adipoz doku, sol perirenal adipoz doku, sağ epididimal adipoz doku ve sol epididimal adipoz doku izole edilmiştir. Dokular çıkarıldıktan sonra hassas terazi yardımıyla tartılmış (Shimadzu Analytical Balance AUX 220, Japonya) ve üzerine birkaç delik açılmış, plastik, şeffaf, ağzı kapalı küçük steril poşetlerin içerisine konulduktan sonra sıvı nitrojen içerisinde saklanacağı laboratuvara taşınmıştır. Sıvı nitrojen içerisinden çıkartılan dokular analiz gününe kadar -80°C 'de saklanmıştır. Tüm dokular izole edildikten sonra hayvan karkasları da içi buz dolu kutunun içerisinde laboratuvara getirilmiştir. Laboratuvarında -20°C 'de kapalı ve steril paketler içerisinde analiz gününe kadar bekletilmiştir.

Lityum-heparinli tüplerde taşınan kanlar HÜBDB laboratuvarlarında 1,5 mL'lik eppendorf mikrosantrifüj tüplerine aktarıldıktan sonra mikrosantrifüj cihazında (Nüve NF-048, Nüve Sanayi Malz. İma ve Ticaret A.Ş., Ankara) 2500 rpm'de 15 dakika boyunca santrifüj edilmiş ve plazma kısmı ayrılmıştır. Ayrılan plazmalar yeni 1,5 mL'lik eppendorf tüplerine aktarıldıktan sonra -80°C 'de analiz gününe kadar bekletilmiştir.

3.5. Antropometrik Ölçümler

Ötenazi günü ölçülen vücut ağırlığı ve ötenazi sonrasında mezura ile ölçülen nazo-anal uzunluk ile Lee obezite indeksi hesaplanmaktadır. Lee indeksi, 1929 yılında ratlarda obeziteyi değerlendirmek için geliştirilmiştir (301). Vücut ağırlığının (g) küp kökünün nazo-anal uzunluğa (cm) bölünerek 1000 ile çarpılmasıyla elde edilmektedir. İndeks değerinin 310'dan büyük olmasının obezitenin belirleyicisi olduğu bildirilmiştir. Lee indeksi ile vücut yağ miktarı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar bulunmaktadır (302-305). Lee indeksi formülü Formül 3.1.'de verilmiştir.

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

Beden Kütle İndeksi, ratlarda obezite belirleyicisi olarak kullanılan diğer bir parametre olarak belirlenmiştir (299, 306-308). BKİ, vücut ağırlığının (g) uzunluğun karesine (cm^2) bölünmesi ile bulunmuştur (306). Ratlarda uzunluk, nazal ve anal

bölge arasındaki mesafe ile ölçülmektedir (309). Yetişkin erkek Wistar ratlar için normal BKİ değeri aralığı 0,45 - 0,68 g/cm² olarak kabul edilmektedir (306). BKİ formülü Formül 3.2.'de verilmiştir.

$$\text{Beden Kütle İndeksi (g/cm}^2\text{)} = \frac{\text{Vücut Ağırlığı (g)}}{\text{Nazo-anal Uzunluk (cm}^2\text{)}} \times 1000 \quad (3.2.)$$

3.6. Karkas Analizleri

Ratların vücut kompozisyonlarını belirlemek için öncelikle vücut suyu saptanmıştır. Daha sonra vücut yağ ve protein oranları, suyun uzaklaştırıldığı kuru ağırlık üzerinden belirlenmiştir.

Rat karkasları -20⁰C'de bulunan dondurucudan çıkartıldıktan sonra tartılmış (Sartorius BP 310 P hassas terazi, Almanya) ve doku kayıplarını önlemek için tek kullanımlık alüminyum kaplara konularak etüve (SR-130, Modern Laboratory Equipment Co. Inc. New York, ABD) yerleştirilmiştir. Etüv sıcaklığı 80⁰C'ye ayarlanmış ve hayvanların ağırlıkları sabitlenene kadar kurumaya bırakılmıştır. Haftada 3 gün etüvde bulunan hayvanlar tartılmış (Sartorius BP 310 P hassas terazi, Almanya) ve karkasın yapısındaki tüm su buharlaşana kadar tartım işlemine devam edilmiştir. Ağırlık ölçümünde son iki tartım değeri aynı olduğunda hayvanın yapısındaki tüm suyun buharlaştığına karar verilmiştir. Sabitlenen ağırlık ile karkasın etüve yerleştirilmeden önceki ağırlığı arasındaki farkın vücut ağırlığına oranı hayvanın vücut su oranını vermektedir (310). Ağırlığı sabitlenen karkasların toplam yağ ve protein analizleri için homojenize edilmesi gerekmektedir. Homojenizasyon işlemi, elektronik bir doğrayıcı yardımıyla tamamlandıktan sonra (Tefal Masterchop 4 Bıçaklı Maxi Doğrayıcı, 500W, Groupe Seb, Fransa) homojenize karkaslar, 50 mL'lik falkon tüplere konularak -20⁰C'de dondurucuda saklanmıştır.

Homojenize edilmiş karkaslardan toplam vücut yağ miktarı tayini Soxhlet yöntemiyle gerçekleştirilmiştir (310). Analiz işlemine başlamadan önce Soxhlet sisteminde kullanılacak balonlar sabit ağırlığa getirilerek etüvde bekletilmiştir (BINDER ED-53, Almanya). Karkaslardan eşit miktarlarda örnek alınarak darası alınmış kartuşa konulmuş, üzerine sodyum sülfat (Merck KGaA, Almanya) eklenmiş ve sonra taşmaması için cam pamukla kapatılmıştır. Hazırlanan kartuş, Soxhlet

ekstraktörüne yerleştirildikten sonra, ağırlığı sabitlenmiş ve tartılmış Soxhlet balonları ekstraktöre bağlanmıştır. Ekstraktörün açık ucundan petrol eteri (Merck KGaA, Almanya) eklenmiştir. Ekstraktörün açık ucu soğutucuya bağlanmış ve alttan ısı verilerek Soxhlet sistemi çalıştırılmıştır. Bu şekilde eter, sistemde dolaşarak bir döngü oluşturmakta ve her döngüde örnekteki yağı çözmektedir. Sürenin sonunda sistem kapatılmış ve soğumaya bırakılmıştır. Soğuduktan sonra ekstraktör, balondan uzaklaştırılmış, eter ve yağ karışımı balonda kalmıştır. Balondaki eterin tamamı, evaporatör yardımıyla uçurulmuştur (Büchi RE111 Rotavapor, İsviçre). Balonun içerisinde sadece ekstrakte edilen yağ kaldıktan sonra balon tekrar sabit ağırlığa gelene kadar içerisindeki yağ ile birlikte etüvde bekletilmiş (BINDER ED-53, Almanya) ve tekrar tartılmıştır. Sabit ağırlığa geldikten sonra etüvden çıkartılan balon, içindeki yağ ile birlikte tekrar tartılmış ve Formül 3.3. kullanılarak toplam yağ oranı saptanmıştır. Tüm örnekler dublike çalışılmıştır.

$$\text{Toplam Yağ Oranı (\%)} = \frac{(\text{Balon+Yağ (g)}) - (\text{Balon (g)})}{\text{Örnek Miktarı (g)}} \quad (3.3.)$$

Homojenize edilmiş karkaslardan toplam vücut protein ve azot miktarı tayini Kjeldahl yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Kjeldahl yöntemi ile protein halinde bulunmayan amin, amid ve amonyum gibi azot içeren tüm bileşikler de protein gibi belirlenebilmektedir (311). Homojenize edilmiş karkaslardan eşit miktarda örnek, azot içermeyen bir süzgeç kağıdı içerisinde kuru ve temiz kjeldahl balonuna yerleştirilmiştir. Balonun içerisine katalizör olarak, civa ve selenyum içermeyen kjeldahl tableti (Kjeldahl Tablets, Merck KGaA, Almanya), yakmak için konsantre sülfirik asit (Merck KGaA, Almanya) ve homojen karışım için 2 adet cam boncuk eklenmiştir. Sistem hatasını belirlemek için, her çalışmada bir adet kör deneme balonu hazırlanmıştır. Kör deneme balonunun içerisine örnek hariç aynı malzemeler eklenmiş ve aynı prosedür uygulanmıştır. Balonlar, kjeldahl cihazının yakma kısmına eğilerek yerleştirilmiştir. Böylece açık olan üst ucundan oluşan gazların havalandırma yardımıyla ortamdaki uzaklaştırılması sağlanmıştır. Yakma işlemi, tüm balonların içerisindeki karışımların rengi açık yeşile dönüncüye kadar en az 20 dakika devam etmiştir. Daha sonra yakma işlemine son verilmiş, ocaklar kapatılmış ve balonlar sistemde soğumaya bırakılmıştır.

Yakma işlemi sonrasında distilasyon aşamasına geçilmiştir. Soğuyan balonların üzerine 200 mL distile su yavaş yavaş ve balonlar döndürülerek eklenmiş ve karışması için çalkalanmıştır. Önceden hazırlanmış borik asit (Merck KGaA, Almanya) çözeltisinden, 250 mL'lik erlenlerin içerisine 50'şer mL eklenerek cihazın distilasyon kısmına yerleştirilmiştir. Kjeldahl balonlarına sodyum tiyosülfat (Merck KGaA, Almanya) ve 1-2 tane çinko parçası (Merck KGaA, Almanya) eklendikten sonra balonlar 60 derece eğilerek içerisine önceden hazırlanmış doymuş sodyum hidroksit (Merck KGaA, Almanya) çözeltisi azar azar eklenmiştir. Balonların ağzı sıkıca kapatılarak çalkalanmış ve balonlar distilasyon kısmına yerleştirilmiştir. Ocakların altı yakılarak erlendeki toplam sıvı miktarı 150 mL olana kadar, sistem devamlı gözlenmiştir. Yeterli miktara ulaşıldığında ocak kapatılmış ve erlen sistemden uzaklaştırılmıştır. Soğutucunun ucu distile su ile yıkanmıştır.

Son aşama olan titrasyon aşamasına geçilmiş ve içinde amonyağın tutulduğu borik asit çözeltisi bulunan erlen, standart sülfirik asit çözeltisi ile titre edilmiştir. Erendeki karışımın rengi açık mor olana kadar titrasyon işlemi devam etmiştir. Kör denemesi için de aynı işlemler yapılmış ve tüm titrasyonlarda harcanan asit miktarları kaydedilmiştir. Azot yüzdesi Formül 3.4. ve protein yüzdesi Formül 3.5. kullanılarak elde edilmiştir. Tüm örnekler dublike çalışılmıştır.

$$\text{Azot (\%)} = \frac{(\text{Örnek} - \text{Kör}) \text{ ml H}_2\text{SO}_4 \times N_{\text{H}_2\text{SO}_4} \times 0,014}{\text{Örnek miktarı (g)}} \times 100 \quad (3.4.)$$

$$\text{Protein (\%)} = \% \text{ N} \times 6,25 \quad (3.5.)$$

3.7. Plazma Analizleri

Ratların kanlarından izole edilen plazmalarda Enzyme-linked Immunosorbent Assay (Enzim-Bağlı İmmünosorbent Tayini, ELISA) kitleri yardımıyla kolesterol, trigliserit, hemogloblin A1c, insülin, leptin, C peptit ve adiponektin düzeyleri analiz edilmiştir. Plazmada glikoz konsantrasyonunun belirlenmesinde ise tam otomatik biyokimya cihazı (Mindray BS300, Çin) kullanılmıştır. ELISA kitleri kullanılarak yapılan tüm çalışmalarda üretici firmanın talimatları takip edilmiş ve tüm örnekler dublike çalışılmıştır.

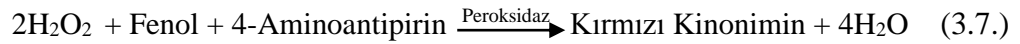
Kolesterol konsantrasyonlarını belirlemek için Rat Total Kolesterol ELISA kiti (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Çin), trigliserit konsantrasyonlarını belirlemek için Rat Trigliserit ELISA kiti (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Çin) ve hemoglobin A1c konsantrasyonlarını belirlemek için Rat Hemoglobin A1c ELISA kiti (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Çin) kullanılmıştır. Bu ELISA kitleri, sandwich tekniği prensibine dayanarak çalışmaktadır (312). Tüm örnekler -20°C dondurucudan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri sağlanmıştır. Çalışılacak kitin içerisinde bulunan standart yönergede belirtilen ölçülerde sulandırılarak beş farklı standart elde edilmiştir. Plate üzerinde örnek ve Streptavidin-yaban turbu peroksidaz enzimi (Horseradish peroxidase, HRP) eklenmeyen, sadece Kromojen solüsyonları ve durdurma solüsyonu eklenen boş kuyucuk (blank well) bırakılmıştır. Standart kuyucuklarına $50\ \mu\text{L}$ standart, $50\ \mu\text{L}$ Streptavidin-HRP ve örneklerin eklendiği kuyucuklara ise $40\ \mu\text{L}$ örnek, $10\ \mu\text{L}$ antikor ve $50\ \mu\text{L}$ Streptavidin-HRP eklenmiştir. Plate, kitin içerisinde bulunan jelatin membranla kapatılmış, hafif sallayarak homojen karışım sağlandıktan sonra 37°C 'de 60 dakika boyunca inkübe edilmiştir (Memmert EN050 Incubator, Schwabach, Almanya). İnkübasyon süresini beklerken distile su ile 30x yıkama solüsyonu 30 kat seyreltilmiştir. İnkübasyonun ardından jelatin membran dikkatlice çıkartılmış ve içindeki sıvıların boşaltılması için mikroplate yıkama cihazıyla (Mindray MW-12A Microplate Washer, Çin) 5 kere yıkanmıştır. Herhangi bir sıvı kalmadığından emin olmak için kurutma kâğıdında ters çevrilerek bir süre beklenmiştir. Yıkama ve kurutma sürecinin ardından tüm kuyucuklara Kromojen A ve B solüsyonlarından sırasıyla $50\ \mu\text{L}$ 'er eklenmiş ve plate hafifçe karıştırılarak 37°C 'de 10 dakika boyunca karanlıkta inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası her bir kuyucuğa durdurma solüsyonundan $50\ \mu\text{L}$ eklenerek reaksiyonun durması sağlanmış ve mavi renk sarıya dönmüştür. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içerisinde, boş kuyucuk sıfır kabul edilerek, $450\ \text{nm}$ dalga boyunda optik yoğunluklar mikroplate okuyucu yardımıyla ölçülmüştür (Biotek 800 TS Microplate Reader, ABD).

İnsülin konsantrasyonlarını belirlemek için Rat Ultra Sensitive İnsülin ELISA kiti (Crystal Chem Inc., ABD), leptin konsantrasyonlarını belirlemek için Rat Leptin ELISA kiti (Crystal Chem Inc., ABD), C peptit konsantrasyonlarını belirlemek için

Rat C Peptide ELISA kiti (Crystal Chem Inc., ABD) ve adiponektin konsantrasyonlarını belirlemek için ise Rat Adiponektin ELISA kiti (Crystal Chem Inc., ABD) kullanılmıştır. Bu hormonların konsantrasyonlarını belirleme için kullanılan çalışma prensibi de ELISA sandwich prensibine dayanmaktadır (313). Tüm örnekler -20°C dondurucudan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri sağlanmıştır. Tüm hormonlar çalışılacak kitin içerisinden çıkan standart yönergeler takip edilerek çalışılmıştır. Örneklerden $5\ \mu\text{L}$ plate üzerindeki kuyucuklara eklenmiş ve üzerlerine $95\ \mu\text{L}$ saf su eklenerek tüm örnekler seyreltilmiştir. Plate, kitin içerisinden çıkan jelatin membranla kapatılmış, hafif sallayarak homojen karışım sağlandıktan sonra inkübe edilmiştir. Çalışılacak her hormon için inkübasyon süresi ve sıcaklığı farklılık göstermektedir. İnsülin, 4°C 'de 2 saat (Mettler EN050 Incubator, Schwabach, Almanya); adiponektin, $350\ \text{rpm}$ 'de sallayarak 1 saat (Biosan PST-60HL Plate Shaker, Litvanya); C peptid, oda sıcaklığında 1 saat ve leptin, 4°C 'de bir gece inkübe edilmiştir (Mettler EN050 Incubator, Schwabach, Almanya). Inkübasyon sürelerinin ardından içindeki sıvıların boşaltılması için mikroplate yıkama cihazıyla (Mindray MW-12A Microplate Washer, Çin) plate yıkanmıştır. Herhangi bir sıvı kalmadığından emin olmak için kurutma kağıdında ters çevrilerek bir süre beklenmiştir. Yıkama ve kurutma sürecinin ardından tüm kuyucuklara konjugasyon solüsyonundan $100\ \mu\text{L}$ eklenmiş ve plate hafifçe karıştırılarak inkübe edilmiştir. Inkübasyon süreleri; insülin için oda sıcaklığında 30 dakika; adiponektin için $350\ \text{rpm}$ 'de sallayarak 1 saat (Biosan PST-60HL Plate Shaker, Litvanya); C peptid için oda sıcaklığında 1 saat ve leptin için 4°C 'de 4 saattir. Inkübasyon sonrası plate tekrar yıkama cihazıyla yıkanmış (Mindray MW-12A Microplate Washer, Çin) ve kurutma kağıdında kurutulmuştur. İkinci yıkama ve kurutmanın ardından her bir kuyucuğa $100\ \mu\text{L}$ substrat solüsyonu eklenmiş ve tekrar 30-40 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Inkübasyon süresinin sonunda $100\ \mu\text{L}$ durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyonun durması sağlanmıştır. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içerisinde optik yoğunluklar, $450/630\ \text{nm}$ dalga boyunda mikroplate okuyucu yardımıyla ölçülmüştür (Biotek 800 TS Microplate Reader, ABD).

Glikoz konsantrasyonları, tam otomatik kimya analizör cihazı (Mindray BS300, Çin) kullanılarak belirlenmiştir. Bu cihazda glikoz ölçümü Trinder glikoz oksidaz yöntemi ile gerçekleştirilmiştir (314). Glikoz ölçümlerinde referans olarak

heksokinaz polarografik yöntem kabul edilmektedir (315, 316). Glikoz oksidaz yönteminin ise standart heksokinaz yöntemine en yakın protokol olduğu bildirilmektedir (317). Bu yöntem kullanılarak ratların plazma glikoz ölçümlerinin yapıldığı çalışmalar bulunmaktadır (318-321). Bu yöntemde plazma, renk reaktifi ile reaksiyona girmekte ve Formül 3.6. ve Formül 3.7.'de gösterilen reaksiyonlar gözlenmektedir. Glikoz, glikoz oksidaz enzimi varlığında glikonik asit ve hidrojen peroksite oksitlenmektedir. Daha sonra peroksidaz tarafından hidrojen peroksit, fenol ve Trinder reaktifi olan 4-Aminoantipirin ile tepkimeye girerek kırmızı-mor renkte kinonimin oluşturmaktadır. Reaksiyon sonucunda oluşan kırmızı-mor renk, glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılı olup, 510 nm dalga boyunda ölçülerek saptanmaktadır.



3.8. Gen Analizleri

Adipoz doku örneklerinde SREB1c, UCP2, PPAR α , PPAR γ ve FADS2 gen ekspresyonları real time - Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction, PCR) cihazında gerçekleştirilmiştir (ABI 7500 Fast Real-Time PCR System, Applied Biosystems, ABD). Ratlardan izole edilen beyaz yağ dokuları olan sağ perirenal adipoz doku, sol perirenal adipoz doku, sağ epididimal adipoz doku ve sol epididimal adipoz dokunun rölatif ağırlıklarının gruplar arası farklarına bakılarak sağ epididimal adipoz dokuda çalışılmaya karar verilmiştir. Rölatif ağırlıklar, organların ağırlıklarının toplam vücut ağırlığına oranlanmasıyla elde edilmiştir (%) (322).

3.8.1. Total RNA Ekstraksiyonu

Yüksek kalitede total RNA ekstraksiyonu sağlamak için total RNA izolasyon kiti kullanılmıştır (Vivantis Total RNA Extraction Kit, Malezya). Protokol, üretici firmanın yönergeleri takip edilerek gerçekleştirilmiştir. Rat adipoz dokusundan 20 mg alınarak eppendorf tüpe aktarılmıştır. Homojenizasyon işlemi için içerisine doku parçalayıcı boncuk ve 300 μ l Buffer TR eklenmiştir. Homojenizator (FastPrep FP120 Cell Disrupter, Qbiogene, ABD) yardımıyla 6500 rpm'de iki kere 20 saniye

çalıştırılarak doku parçalanmıştır. Hazırlanan lizat üzerine 590 µl su ve 10 µl Proteinase K eklenmiştir. Vorteks yapıldıktan sonra 65°C'de 10 dk inkübe edilerek 14000 x g'de 3 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası lizat, homojenizasyon tüpüne aktarılmış ve 14000 x g'de 2 dakika santrifüj edilmiştir. İkinci santrifüj sonrası tüp içerisinde bulunan süpernatant (santrifüj sonrası üstte kalan sıvı) üzerine 450 µl saf etanol eklenmiş ve pipetaj yapılmıştır. Hazırlanan numuneler RNA Binding tüplerine aktararak 10000 x g'de 1 dakika santrifüj edilmiştir ve üzerine 500 µl Wash Buffer eklenerek 14000 x g'de 1 dakika santrifüj yapılmıştır. Binding tüp içerisine 70 µl DNase I Digestion Mix RNA aktararak oda sıcaklığında 1 dk inkübe edilmiştir. Beş yüz µl Inhibitor Removal Buffer 14000 x g'de 1 dakika santrifüj edilerek aynı işlem bir kez daha tekrarlanmıştır. Buffer kalıntılarını ortadan kaldırmak için boş RNA Binding tüpler 1000 x g'de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Elli µl Rnase-free Water eklenmiş ve 1 dakika inkübasyona bırakıldıktan sonra RNA kolondan çözdürülmüş ve ekstrakte edilmiştir.

Total RNA ekstraksiyon işleminden elde edilen numunelere ait nükleik asit yükleri (ng değerleri) çalışmanın sonraki basamaklarında kullanılmak üzere belirli bir ng değerine sabitlenmektedir. Bu işlem qPCR aşamasında tutarsız sonuçların önüne geçilebilmesi için önemlidir. Plazma örneklerinin RNA ölçümleri mikro hacim spektrofotometre cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Colibri Titertek Berthold, Almanya). Cihaz çalıştırdıktan sonra nükleik asit sekmesi seçilerek, örnek tipi RNA-40, ışık yolu uzunluğu otomatik olacak şekilde parametreler ayarlanmıştır. Cihaz kapağı açıldıktan sonra elüsyon bufferdan 2 µl (Vivantis Total RNA Extraction Kit, Malezya) eklenerek kökleme işlemi yapılmıştır. Numunelerden sırasıyla 2 µl alınıp ölçüm seçeneği kullanılarak RNA ölçme işlemi tamamlanmıştır.

3.8.2. Reverse Transkriptaz (cDNA) İşlemi

RNA gen ekspresyonu çalışmalarında pre-mRNA ve mature-mRNA yapılarının tespiti için Oligo(dT) ve Random Hexamer primerleri ile Reverse Transkriptaz işlemi yapılmaktadır. Bu primerler mRNA zincirini uzatarak bir yapıyı kararlı hale getirmektedir. Daha sonra Reverse Transkriptaz enzimi mRNA dizisinin karşı kopyasını sentezleyerek cDNA belirlenmektedir. Sentezlenen cDNA, standart PCR için gereklidir.

Tüm örneklerden elde edilen total RNA ile cDNA işlemi için OneScript Plus Reverse Transcriptase (ABMgood, Kanada) kullanılmıştır. Total RNA üzerine dNTP, Oligo(dT) ve nükleaz içermeyen su karışımı Tablo 3.4.'teki hesaplama göre eklenmiştir. Bu karışım, buz üzerinde steril bir tüp içerisinde hazırlanmıştır. Hazırlanan karışım vorteks edildikten sonra tüm tüplere eklenmiştir. Primerin denatüre olması için 65°C'de 5 dakika süreyle inkübe edilmiştir (ABI Veriti 96-Well Thermal Cycler, Applied Biosystems, ABD). Sonrasında reverse transkriptaz işlemi için gerekli bileşenler Tablo 3.5.'teki oranlara göre hazırlanmış ve buz üzerinde eklenmiştir. Elde edilen 20 µl mRNA komponenti, önce 25°C'de 15 dakika, sonra 42°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda enzim, 85°C'de 20 dakikada inaktive edilerek cDNA belirlenmiştir..

Tablo 3.4. cDNA reaksiyon karışımı

Bileşenler	Miktar	Son konsantrasyon
Total RNA (250 nmol)	4 µl	1 µg/rxn
dNTP (10 mM)	1 µl	1 mM
Oligo(dT) - Random Hexamer (10 mM)	1 µl - 1 µl	1 mM
Nükleaz içermeyen H ₂ O	7,5 µl	-
Toplam	14,5 µl	

rxn=reaksiyon

Tablo 3.5. Reverse Transkriptaz karışımı.

Bileşenler	Miktar	Son konsantrasyon
M-MuLV buffer	4 µl	2X
M-MuLV RT (200 U/µl)	1 µl	1U
RNase Inhibitor (40 U/µl)	0,5 µl	-
Toplam	5,5 µl	

3.8.3. Sybrgreen Tabanlı Real time-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Son aşamada mRNA dizileriyle oluşturulan cDNA zincirleri, rölatif ekspresyon analizlerinde kullanılmaktadır. Tüm numuneler için, ilgili mRNA ve ona uygun referans genine ait dizilerin real time-PCR cihazı ile çoğaltılması sağlanmaktadır. İşlem sonucunda cihazdan alınan veriler $2^{-(\Delta\Delta C_t)}$ metodu ile değerlendirilmektedir (323). Kırk döngü üzerinden yapılan çalışmalarda florasan

değerinin eşik değerini geçtiği (Threshold çizgisini kestiği) noktadan alınan eşik değeri (Ct, Cp, Cq) hesaplamalarda kullanılmaktadır.

Çalışmada kullanılacak genler (SREB1c, UCP2, PPAR α , PPAR γ ve FADS2) hazır temin edilmiş (Biomers, Almanya) ve housekeeping gen olarak da beta aktin (ACTB) (Biomers, Almanya) kullanılmıştır. Çalışmanın ilk aşaması için soğuk zemin üzerinde Tablo 3.6.'da gösterilen karışım hazırlanmış, plate üzerindeki kuyucuklara önce karışım, sonra 20 ng cDNA eklenmiştir. Hızlı bir spin yaptırılıp içindekilerin iyice karışması sağlandıktan sonra, plate, real time-PCR cihazına (ABI 7500 Fast Real-Time PCR System, Applied Biosystems, ABD) yerleştirilmiştir. Cihazın ayarlanan termal döngüsü (Thermocycler) Tablo 3.7.'de gösterilmiştir. Döngüyü tamamladıktan sonra elde edilen veriler, housekeeping gen olan ACTB'ye göre rölatif olarak $2^{-\Delta\Delta Ct}$ metodu kullanılarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3.6. Real time PCR karışımı.

Bileşenler	Derişim	Miktar
BrightGreen qPCR MasterMix (2X)	2x	5 μ l
mRNA MixB (Primer 10 nM)	0,5 nM	0,5 μ l
Nükleaz içermeyen H ₂ O	-	4,5 μ l
Toplam	-	10 μ l

Tablo 3.7. Real time PCR termal döngü programı.

Bileşenler	İşlem	Sıcaklık-Süre	Miktar
İlk Denatürasyon	Denatürasyon	95 °C-15 dakika	1
PCR Aplikasyon	Denatürasyon	95 °C-15 saniye	40
	Bağlanma	57 °C - 60 saniye (Okuma)	
Final	Soğutma	40 °C - 30 saniye	1

3.9. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen veriler, SPSS 23.0 programı (Statistical Package for Social Sciences, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar,

ortalama (\bar{X})±standart hata ($S_{\bar{X}}$) olarak gösterilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95'lik güven aralığında, $p<0,05$ düzeyinde kabul edilmiştir.

Hayvanların yem ve su tüketimleri, enerji ve besin ögeleri alımları, antropometrik özellikleri, vücut kompozisyonları, organ ve adipoz doku ağırlıkları ve plazma analizleri Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi (*Repeated Measures ANOVA*) ve Tek Yönlü Varyans Analizi (*One-Way ANOVA*) yapılarak değerlendirilmiştir (324). Tekrarlı ölçümlerde gruplar arası farklar, diyet müdahalesi, zaman ve diyet ile zaman etkileşimine bakılarak elde edilmiştir. İkili karşılaştırmalar için Bonferroni post-hoc testi kullanılmıştır. Tek Yönlü Varyans Analizinde ikili karşılaştırmalar için varyansların homojen dağılma durumuna göre Tukey HSD veya Tamhane post-hoc testleri kullanılmıştır.

Hayvanların gen analizlerinde, gen ekspresyon düzeylerinde Shapiro-Wilk testi baz alınarak grup içi dağılımlara bakılmış ve tüm gen gruplarında dağılımın normal olduğu belirlenmiştir. Grupların ikili karşılaştırmaları için Bağımsız Gruplar için T-Testi (*Student t-Test*) kullanılmıştır (324).

Parametreler arası korelasyonlar, verilerin normal dağılım durumlarına bakılarak Spearman veya Pearson korelasyon testleri kullanılarak değerlendirilmiştir (324).

4. BULGULAR

Araştırma kapsamına grup başına 7 adet olmak üzere toplam 28 rat dahil edilmiştir. Araştırma, KON, CHİA, KAF ve KAF+CHİA olmak üzere 4 gruptan oluşmaktadır. KON grubu kontrol diyeti, CHİA grubu %20 oranında chia tohumu içeren kontrol diyeti, KAF grubu kontrol diyeti ve kafeterya besinleri ve KAF+CHİA grubu %20 oranında chia tohumu içeren kontrol diyeti ve kafeterya besinlerini tüketmiştir.

4.1. Yem - Su Tüketimleri, Enerji ve Besin Öğeleri Alımları

Tablo 4.1.'de 15 haftalık takip süresince ratların günlük ortalama yem - su tüketimleri ile enerji ve besin ögesi alımları gösterilmiştir. Günlük ortalama yem tüketim miktarlarının (yem ve kafeterya diyeti tüketimleri toplamı) en fazla KAF+CHİA grubunda ($42,15 \pm 1,64$ g/gün), en az KON grubunda ($25,37 \pm 1,64$ g/gün) olduğu belirlenmiştir. Yem tüketimlerinin diyet müdahalesiyle ve zamanla değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (D, $p < 0,001$ ve Z, $p < 0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda, KON grubuna göre CHİA, KAF ve KAF+CHİA gruplarının daha fazla yem tükettiği belirlenmiştir ($p < 0,05$). Yem tüketim miktarlarının zamanla değişimi Şekil 4.1.'de gösterilmiştir. Yem tüketiminin vücut ağırlığına oranı incelendiğinde, KAF ve KAF+CHİA gruplarının, KON ve CHİA gruplarından daha yüksek yem tüketimleri olduğu görülmektedir ($p < 0,05$). Vücut ağırlığı başına yem tüketimlerinin diyet müdahalesiyle, zamanla ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (D, $p < 0,001$; Z $p < 0,001$ ve D \times Z, $p < 0,001$). Diyet ve zaman etkileşimi, zaman içinde farklı diyet müdahalesi uygulanan gruplarda gözlenen farkların anlamlılığını ifade etmektedir.

Ratların günlük ortalama su tüketim miktarlarının diyet müdahalesiyle ve zaman içindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (D, $p = 0,004$ ve Z, $p = 0,003$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda, KAF grubunun tükettiği ortalama su miktarının ($31,88 \pm 1,89$ g/gün) KON grubunun tükettiği ortalama su miktarından ($21,18 \pm 1,89$ g/gün) daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Su tüketim miktarlarının zamanla değişimi Şekil 4.2.'de gösterilmiştir. Vücut ağırlığı başına tüketilen günlük ortalama su miktarları incelendiğinde, zaman içindeki değişimlerin

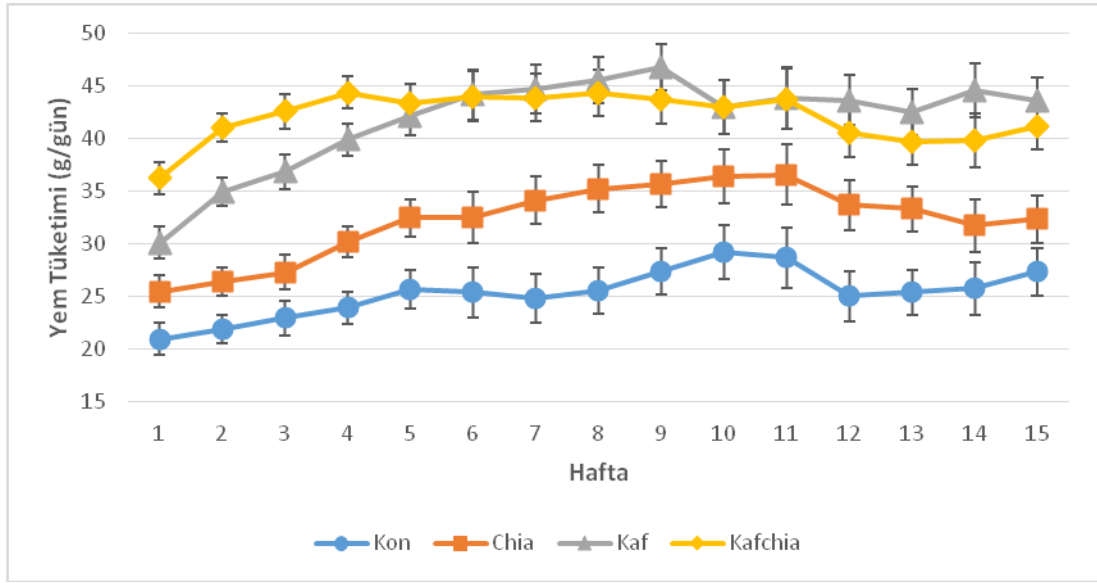
istatistiksel olarak anlamlı olduğu; fakat diyet müdahalesinin gruplar arasındaki değişimi etkilemediği belirlenmiştir (Z, $p < 0,001$ ve D, $p > 0,05$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Gruplara göre günlük ortalama yem ve su tüketimi, enerji ve besin ögesi alımları.

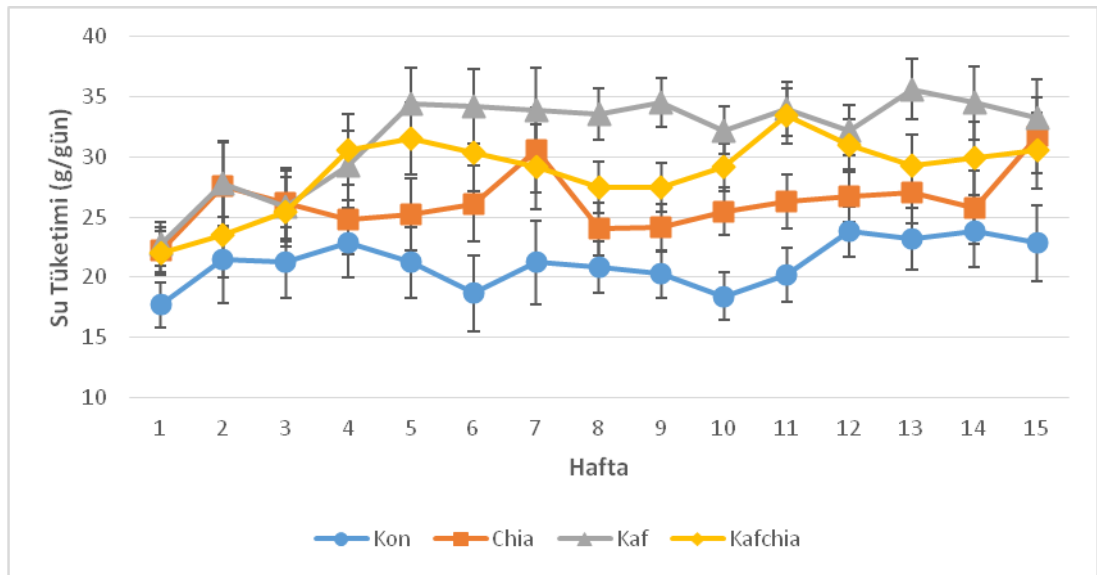
Ölçümler	Grup				Tekrarlı Ölçümler		
	KON n=7	CHİA n=7	KAF n=7	KAF+CHİA n=7	D (p)	Z (p)	DxZ (p)
Yem tüketimleri (g/gün)	25,37 ±1,64 ^a	32,26 ±1,64 ^b	41,79 ±1,64 ^c	42,15 ±1,64 ^c	<0,001	<0,001	0,09
Yem tüketimleri (g/g VA/gün)	0,10±0,00 ^a	0,11±0,00 ^a	0,12±0,00 ^b	0,12±0,00 ^b	<0,001	<0,001	<0,001
Su tüketimi (g/gün)	21,18±1,89 ^a	26,25±1,89 ^{ab}	31,88±1,89 ^b	28,72±1,89 ^{ab}	0,004	0,003	0,318
Su tüketimi (g/g VA/ gün)	0,09±0,01	0,09±0,01	0,09±0,01	0,08±0,01	0,563	<0,001	0,644
Enerji (kkal/gün)	101,48±7,76 ^a	129,05±7,76 ^a	197,99±7,76 ^b	198,83±7,76 ^b	<0,001	<0,001	0,032
Karbonhidrat (g/gün)	16,16±0,86 ^a	20,55±0,86 ^b	20,47±0,86 ^b	20,35±0,86 ^b	0,003	<0,001	0,150
Karbonhidrat (g/g VA /gün)	0,065±0,001 ^a	0,068±0,001 ^a	0,060±0,001 ^b	0,058±0,001 ^b	<0,001	<0,001	<0,001
Posa (g/gün)	1,27±0,69 ^a	1,61±0,69 ^b	1,78±0,69 ^b	1,84±0,69 ^b	<0,001	<0,001	0,036
Şeker (g/gün)	2,56±0,35 ^a	3,26±0,35 ^a	6,30±0,35 ^b	5,82±0,35 ^b	<0,001	<0,001	0,008
Protein (g/gün)	5,15±0,24 ^a	6,55±0,24 ^b	5,64±0,24 ^{ab}	5,93±0,24 ^{ab}	0,003	<0,001	0,027
Protein (g/g VA /gün)	0,021±0,000 ^a	0,022±0,000 ^a	0,017±0,000 ^b	0,017±0,000 ^b	<0,001	<0,001	<0,001
Yağ (g/gün)	1,78±0,49 ^a	2,26±0,49 ^a	10,04±0,49 ^b	10,10±0,49 ^b	<0,001	<0,001	<0,001
Yağ (g/g VA /gün)	0,007±0,001 ^a	0,007±0,001 ^a	0,029±0,001 ^b	0,028±0,001 ^b	<0,001	<0,001	<0,001
Doymuş yağ (g/gün)	0,28±0,21 ^a	0,23±0,21 ^a	4,09±0,21 ^b	3,93±0,21 ^b	<0,001	<0,001	<0,001
Sodyum (mg/gün)	25,92±14,57 ^a	32,80±14,57 ^a	230,97±14,57 ^b	247,04±14,57 ^b	<0,001	<0,001	0,001
Karbonhidrat (Enerji %)	63,90±0,92 ^a	63,90±0,92 ^a	41,92±0,92 ^b	40,99±0,92 ^b	<0,001	0,034	0,114
Protein (Enerji %)	20,30±0,18 ^a	20,30±0,18 ^a	11,57±0,18 ^b	11,98±0,18 ^b	<0,001	<0,001	<0,001
Yağ (Enerji %)	15,80±0,00 ^a	15,80±0,99 ^a	45,05±0,99 ^b	45,61±0,99 ^b	<0,001	0,015	0,065

KON: Kontrol grubu, **CHİA:** Chia tohumu içeren normal yem grubu, **KAF:** Kafeterya diyeti grubu, **KAF+CHİA:** Chia tohumu içeren kafeterya diyeti grubu, **D (p):** Diyet etkisi, **Z (p):** Zaman etkisi, **DxZ (p):** Diyet ve zaman etkileşimi, **VA:** Vücut ağırlığı.

Değerler, *Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi (Repeated Measures ANOVA)* ile belirlenmiş ve ortalama (\bar{X})±standart hata ($S_{\bar{X}}$) olarak gösterilmiştir. İkili karşılaştırmalar için Bonferroni post-hoc testi kullanılmıştır. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı belirtmektedir ($p<0,05$).

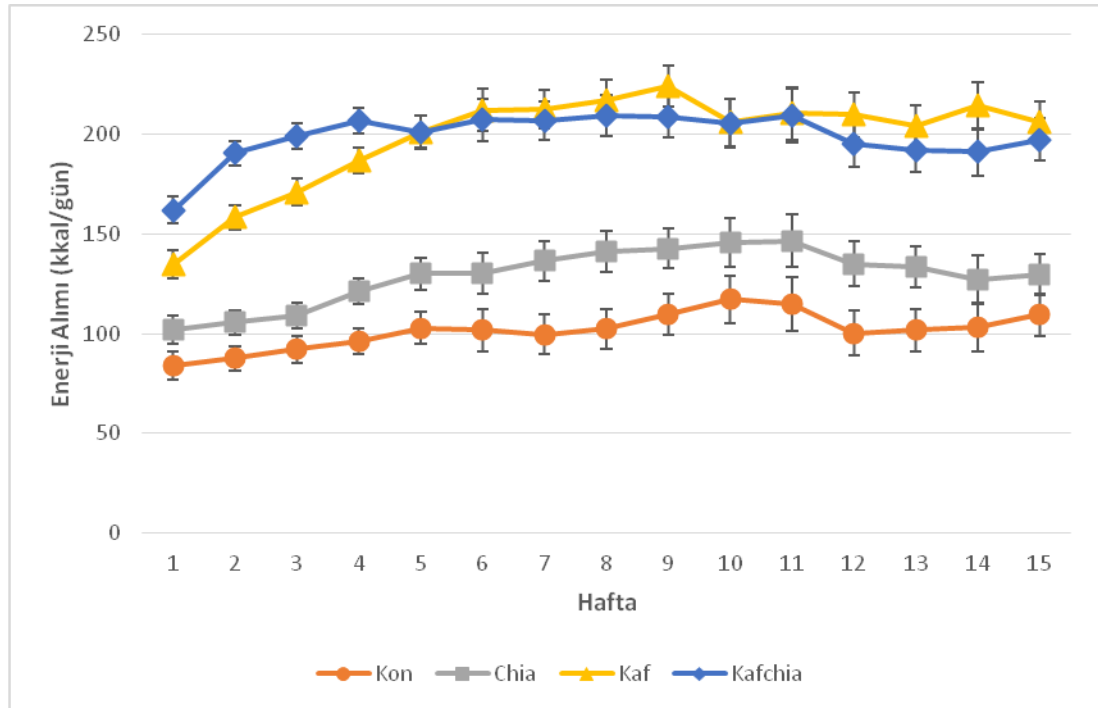


Şekil 4.1. Grupların ortalama yem tüketim miktarları (g/gün).



Şekil 4.2. Grupların ortalama su tüketim miktarları (g/gün).

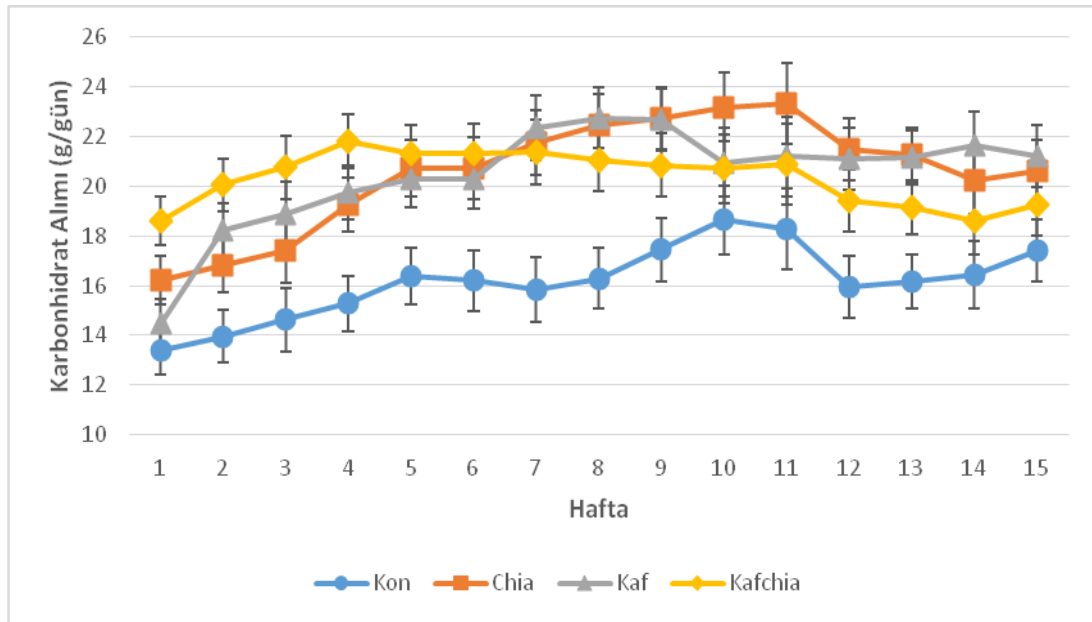
Ratların günlük diyetle ortalama enerji alımlarının en yüksekten düşüğe sırasıyla; KAF+CHİA, KAF, CHİA ve KON şeklinde olduğu gözlenmiştir (D, $p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarının enerji alımlarının (sırasıyla; $197,99\pm7,76$ ve $198,83\pm7,76$ kkal/gün), KON ve CHİA gruplarına göre (sırasıyla; $101,48\pm7,76$ ve $129,05\pm7,76$ kkal/gün) daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Günlük ortalama enerji alımlarının zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Z, $p<0,001$ ve DxZ, $p=0,032$) (Tablo 4.1.). Grupların enerji alımlarının zamanla değişimi Şekil 4.3.'te verilmiştir.



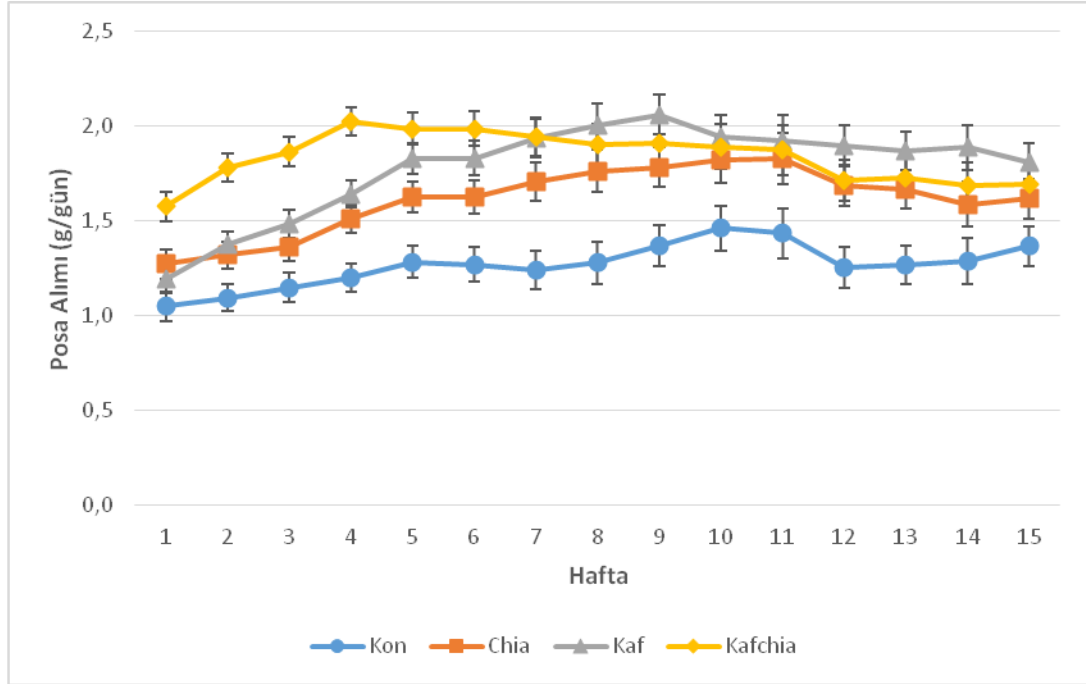
Şekil 4.3. Grupların ortalama enerji alımları (kkal/gün).

Ratların günlük ortalama karbonhidrat alım miktarlarının zaman içindeki değişimi ve diyet müdahalesine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (Z, $p<0,001$ ve D, $p=0,003$) (Tablo 4.1.). KON grubuna göre ($16,16\pm0,86$ g/gün), CHİA, KAF ve KAF+CHİA gruplarının (sırasıyla; $20,55\pm0,86$; $20,47\pm0,86$ ve $20,35\pm0,86$ g/gün) günlük aldıkları ortalama karbonhidrat miktarının daha yüksek olduğu gözlenmektedir ($p<0,05$). Grupların karbonhidrat alım miktarlarının zamanla değişimi Şekil 4.4.'te gösterilmiştir. Vücut ağırlığı başına alınan karbonhidrat miktarları incelendiğinde, KON ve CHİA gruplarının, KAF ve

KAF+CHİA gruplarından daha yüksek karbonhidrat aldıkları (g karbonhidrat/g vücut ağırlığı/gün) belirlenmiştir ($p<0,05$). Vücut ağırlığı başına karbonhidrat alım miktarlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (D, $p<0,001$; Z, $p<0,001$ ve DxZ, $p<0,001$). Ratların günlük ortalama posa alım miktarları karşılaştırıldığında, en yüksek posa alımının KAF+CHİA grubunda ($1,84\pm0,69$ g/gün), en düşük posa alımının KON ($1,27\pm0,69$ g/gün) grubunda olduğu gözlenmiştir. Yapılan ikili karşılaştırmalarda KON grubuyla kıyaslandığında CHİA, KAF ve KAF+CHİA gruplarının günlük aldıkları posa miktarları daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Posa alımlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (D, $p<0,001$; Z, $p<0,001$ ve DxZ, $p=0,036$) (Tablo 4.1.). Grupların posa alım miktarlarının zamanla değişimi Şekil 4.5.'te verilmiştir.

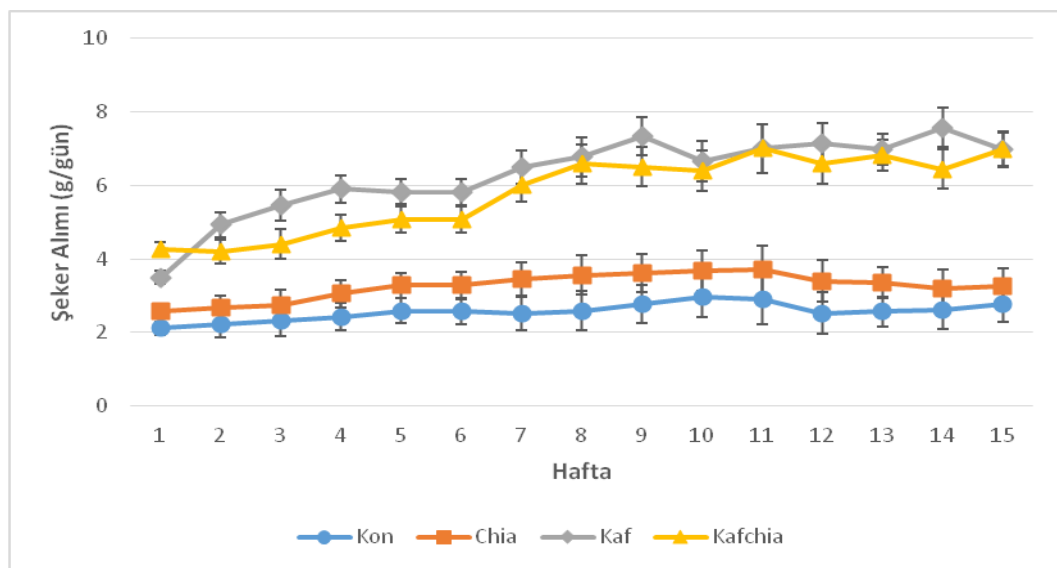


Şekil 4.4. Grupların ortalama karbonhidrat alım miktarları (g/gün).



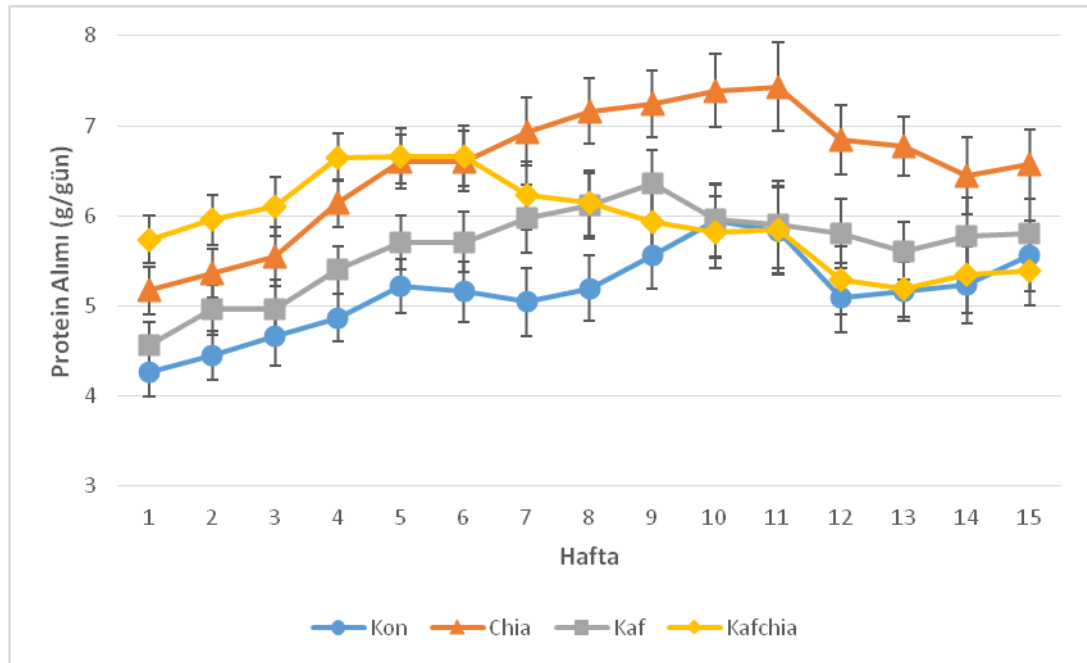
Şekil 4.5. Grupların ortalama posa alım miktarları (g/gün).

Gruplara göre en yüksek günlük ortalama şeker alım miktarının KAF grubunda ($6,30 \pm 0,35$ g/gün) olduğu gözlenmiştir. İkili karşılaştırmalarda, KON ve CHİA gruplarına göre KAF ve KAF+CHİA gruplarının şeker alım miktarları daha yüksektir ($p < 0,05$). Şeker alımlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (D, $p < 0,001$; Z, $p < 0,001$ ve DxZ, $p = 0,008$) (Tablo 4.1.). Grupların şeker alımlarının zamanla değişimi Şekil 4.6.'da gösterilmiştir.



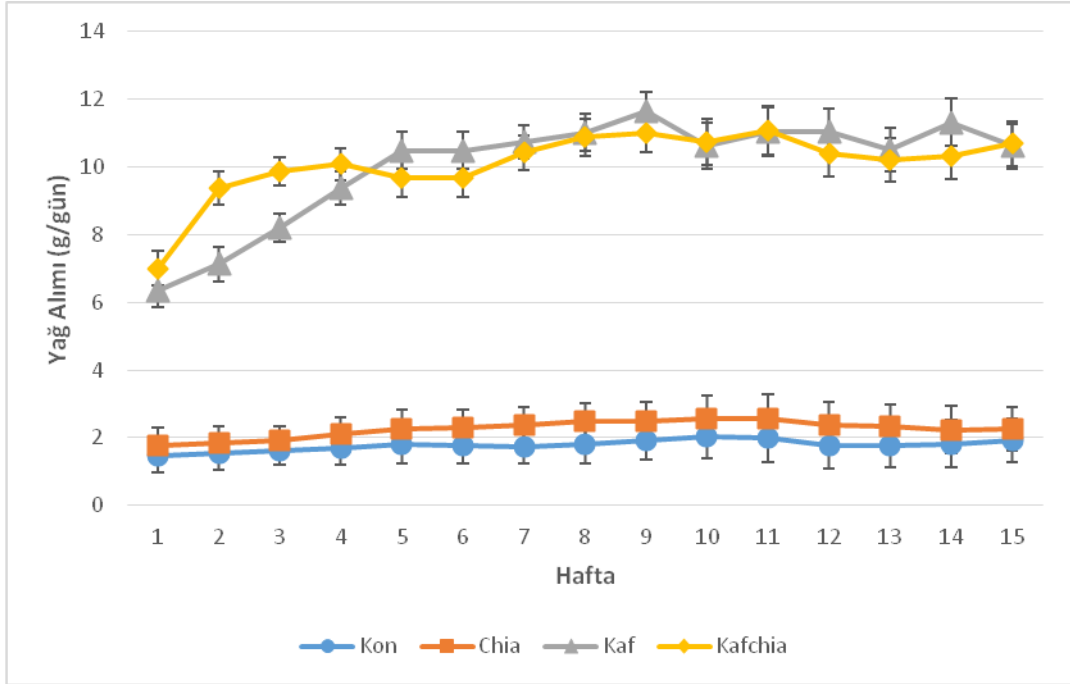
Şekil 4.6. Grupların ortalama şeker alım miktarları (g/gün).

Tüm gruplar içinde en yüksek günlük ortalama protein alımının CHİA grubunda olduğu ve KON grubunun CHİA grubuna göre daha düşük miktarda protein aldığı (sırasıyla; $5,15 \pm 0,24$ ve $6,55 \pm 0,24$ g/gün) belirlenmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 4.1.). Protein alımlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (D, $p = 0,003$; Z, $p < 0,001$ ve DxZ, $p = 0,027$). Grupların protein alım miktarlarının zamanla değişimi Şekil 4.7.'de verilmiştir. Protein alımının vücut ağırlığına oranı değerlendirildiğinde, en yüksek değer CHİA grubunda ($0,022 \pm 0,000$ g protein/g vücut ağırlığı/gün); en düşük değerin ise KAF ve KAF+CHİA gruplarında olduğu (her iki grup için $0,017 \pm 0,000$ g/g vücut ağırlığı/gün) saptanmıştır. İkili karşılaştırmalarda KON ve CHİA gruplarının günlük protein alım miktarları KAF ve KAF+CHİA gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Vücut ağırlığı başına protein alımlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (D, $p < 0,001$; Z, $p < 0,001$ ve DxZ, $p < 0,001$).

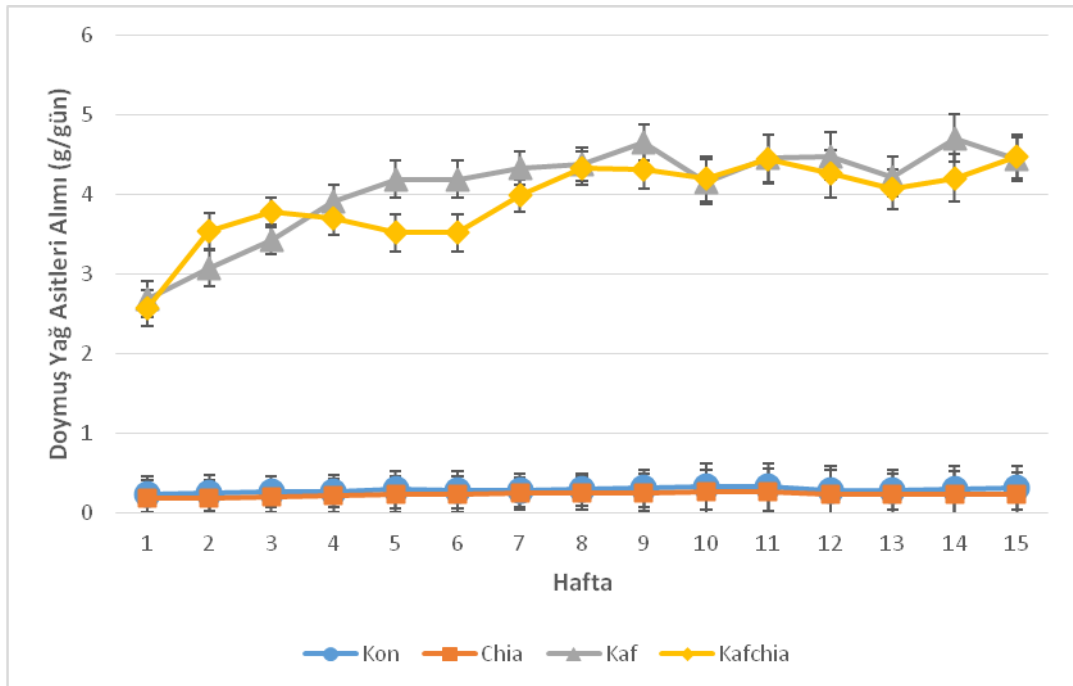


Şekil 4.7. Grupların ortalama protein alım miktarları (g/gün).

Günlük ortalama yağ alım miktarı en fazla KAF+CHİA grubunda iken, bunu sırasıyla KAF, CHİA ve KON grupları izlemiştir. Yapılan ikili karşılaştırmalarda, KON ve CHİA grupları ile karşılaştırıldığında (sırasıyla; $1,78 \pm 0,49$ ve $2,26 \pm 0,49$ g/gün), KAF ve KAF+CHİA gruplarının daha yüksek (sırasıyla; $10,04 \pm 0,49$ ve $10,10 \pm 0,49$ g/gün) yağ aldıkları bulunmuştur ($p < 0,05$). Yağ alım miktarlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (D, $p < 0,001$; Z, $p < 0,001$ ve DxZ, $p < 0,001$) (Tablo 4.1.). Grupların yağ alım miktarlarının zamanla değişimi Şekil 4.8.'de gösterilmiştir. Yağ alım miktarları vücut ağırlığı başına değerlendirildiğinde, en yüksek değer KAF grubunda ($0,029 \pm 0,001$ g yağ/g vücut ağırlığı/gün); en düşük değer ise KON ve CHİA gruplarında olduğu (her iki grup için $0,007 \pm 0,001$ g/g vücut ağırlığı/gün) gözlenmiştir. İkili karşılaştırmalarda KON ve CHİA gruplarının günlük yağ alım miktarları KAF ve KAF+CHİA gruplarına göre daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Vücut ağırlığı başına yağ alımlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (D, $p < 0,001$; Z, $p < 0,001$ ve DxZ, $p < 0,001$). Tüm gruplarda tüketilen yemlerden günlük alınan doymuş yağ asidi miktarının en fazla KAF grubunda olduğu ($4,09 \pm 0,21$ g/gün) gözlenmiştir. KON ve CHİA gruplarının doymuş yağ asidi alım miktarları KAF ve KAF+CHİA gruplarına göre daha düşüktür ($p < 0,05$). Doymuş yağ asidi alım miktarlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (D, $p < 0,001$; Z, $p < 0,001$ ve DxZ, $p < 0,001$) (Tablo 4.1.). Grupların doymuş yağ asidi alım miktarlarının zamanla değişimi Şekil 4.9.'da verilmiştir.

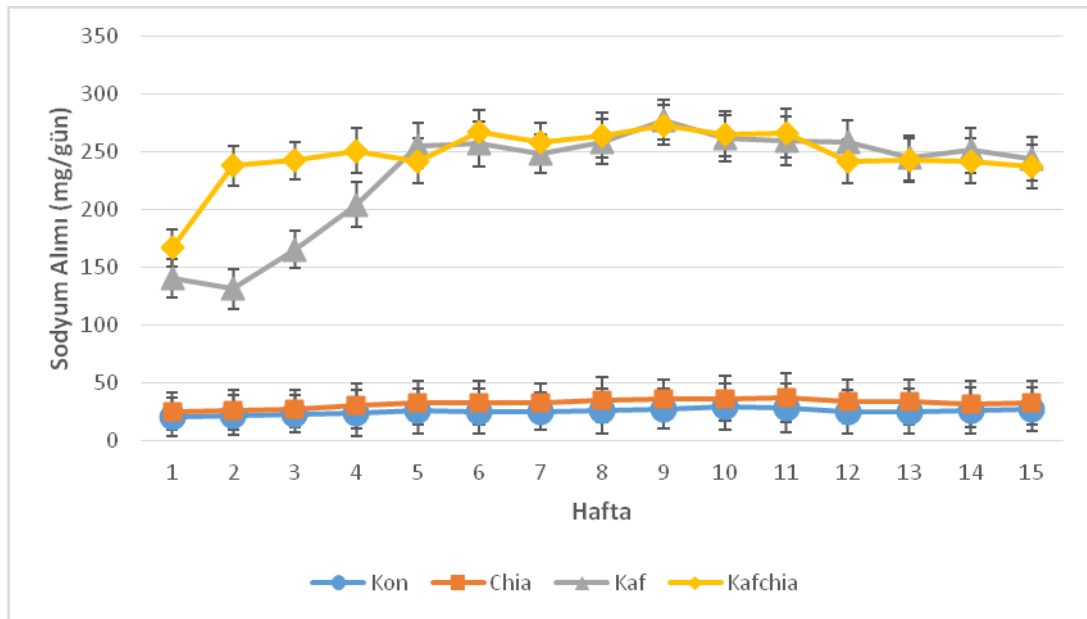


Şekil 4.8. Grupların ortalama yağ alım miktarları (g/gün).



Şekil 4.9. Grupların ortalama doymuş yağ asitleri alım miktarları (g/gün).

Ratların diyetlerinden günlük aldıkları ortalama sodyum miktarları karşılaştırıldığında, sodyum alımının en yüksek KAF+CHİA grubunda ($247,04 \pm 14,57$ mg/gün); en düşük KON grubunda ($25,92 \pm 14,57$ mg/gün) olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.1.). KON ve CHİA gruplarının sodyum alım miktarları KAF ve KAF+CHİA gruplarına göre daha düşüktür ($p < 0,05$). Sodyum alım miktarlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (D, $p < 0,001$; Z, $p < 0,001$ ve $D \times Z$, $p = 0,001$). Grupların sodyum alım miktarlarının zamanla değişimi Şekil 4.10.'da verilmiştir.

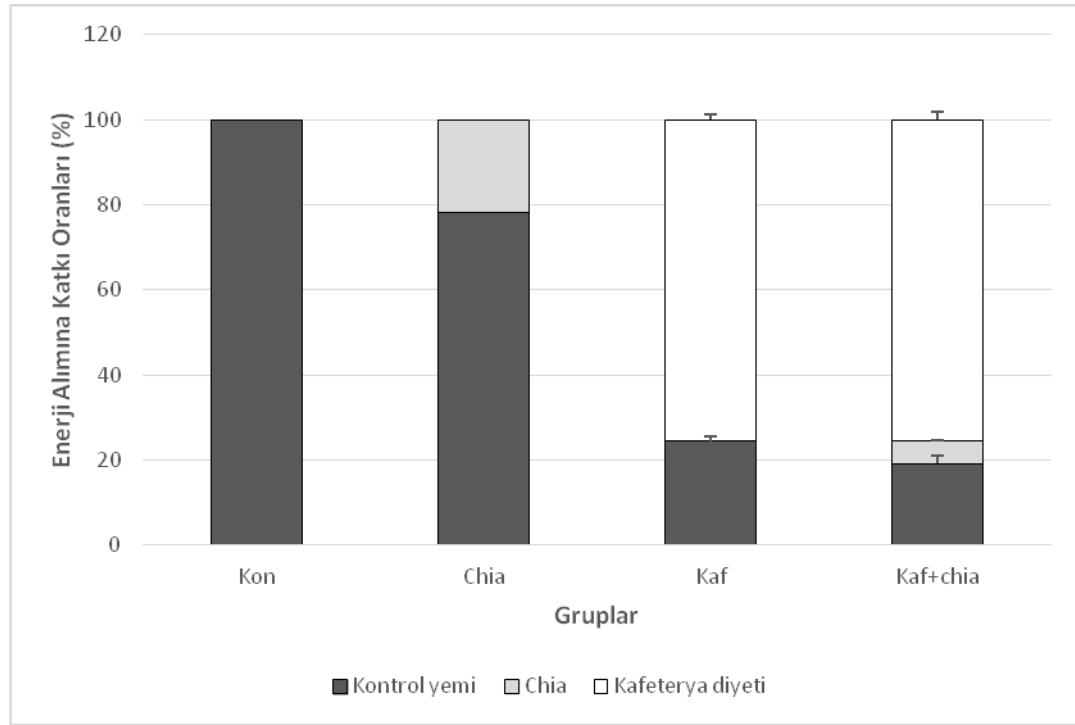


Şekil 4.10. Grupların ortalama sodyum alım miktarları (mg/gün).

Yemlerden alınan günlük karbonhidrat, protein ve yağın enerjiden gelen yüzdeleri karşılaştırıldığında, karbonhidrat ve proteinin en yüksek KON ve CHİA gruplarından; yağın ise en yüksek KAF+CHİA grubundan geldiği belirlenmiştir. Karbonhidrat ve proteinin enerjiden gelen yüzdesi KON ve CHİA gruplarında, KAF ve KAF+CHİA gruplarına göre daha yüksek; yağın enerjiden gelen yüzdesi ise daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Karbonhidrat, protein ve yağın enerjiden gelen yüzdelerinin diyet müdahalesine göre değişimi ve zaman içindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (her biri için; D, $p < 0,001$ ve Z, $p < 0,05$).

Diyet-zaman etkileşimine göre proteinin enerjiden gelen yüzdesinde gözlenen farklar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (DxZ, $p<0,001$) (Tablo 4.1.).

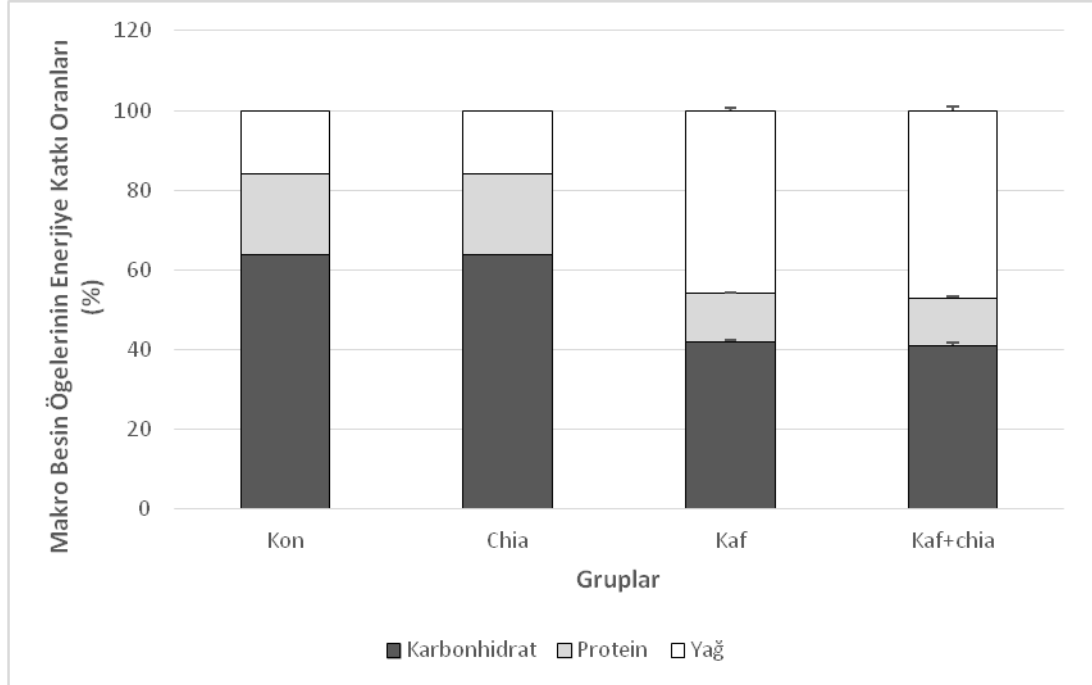
Şekil 4.11.'de grupların kontrol yemi, chia ve kafeterya diyetinden aldıkları enerjinin, toplam enerjiye katkı oranları (%) gösterilmiştir. KON ve CHİA gruplarının diyetleri standart olduğu için enerjiye katkı oranları çalışma süresince değişiklik göstermemiştir. Chia tohumlu yemde yer alan chia tohumu, %20 (g/kg yem) oranında eklendiği için enerjiye katkısının %21,7 olduğu belirlenmiştir. KAF ve KAF+CHİA gruplarının kafeterya diyetinden aldıkları enerjilerin toplam enerjiye katkı oranları sırasıyla; $75,61\pm 1,30$ ve $75,58\pm 1,81$ olarak bulunmuştur ($p<0,001$).



Şekil 4.11. Gruplara göre enerjinin kontrol yemi, kafeterya diyeti ve chia tohumundan gelen oranlarının ortalama değerleri (%).

Gruplara göre makro besin öğeleri alımlarının enerjiye katkı oranları Şekil 4.12.'de verilmiştir. KON ve CHİA gruplarının diyetleri, çalışmanın başında izokalorik ve makro besin ögesi örüntülerinin enerjiye katkısı aynı olacak şekilde düzenlenmiştir. KAF ve KAF+CHİA gruplarının ise diyetlerinde tükettikleri kafeterya diyeti yiyeceklerine bağlı olarak makro besin ögesi örüntüleri haftalık

olarak değişiklik göstermektedir. Yağın enerji alımına katkı yüzdesinin en yüksek olduğu grubun KAF+CHİA olduğu (% 45,61±0,99) gözlenmiştir (Bknz. Tablo 4.1. ve Şekil 4.12.).



Şekil 4.12. Gruplara göre diyetle alınan enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan gelen oranlarının ortalama değerleri (%).

4.2. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu

Tablo 4.2’de ratların diyet müdahale öncesi ve sonrası ortalama vücut ağırlık ölçümleri, ağırlık artışı, nazo-anal uzunluk, Lee indeksi ve BKİ değerleri verilmiştir. Gruplar arasında başlangıç ağırlıkları arasında bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale sonunda ölçülen vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, en düşük değerin KON grubunda ($375,89\pm 27,92$ g); en yüksek değerin ise KAF grubunda olduğu belirlenmiştir ($613,07\pm 46,73$ g). Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0,001$) ve yapılan ikili karşılaştırmalarda KON grubuna göre KAF ve KAF+CHİA gruplarının daha yüksek vücut ağırlıklarına sahip olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Çalışma süresince en fazla ağırlık kazanımının KAF grubunda ($508,47\pm 46,27$ g); en az ağırlık kazanımının ise KON grubunda olduğu ($270,67\pm 27,98$ g) bulunmuştur ($p<0,001$). KON grubuna göre KAF ve KAF+CHİA gruplarının ağırlık artışlarının daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Grupların

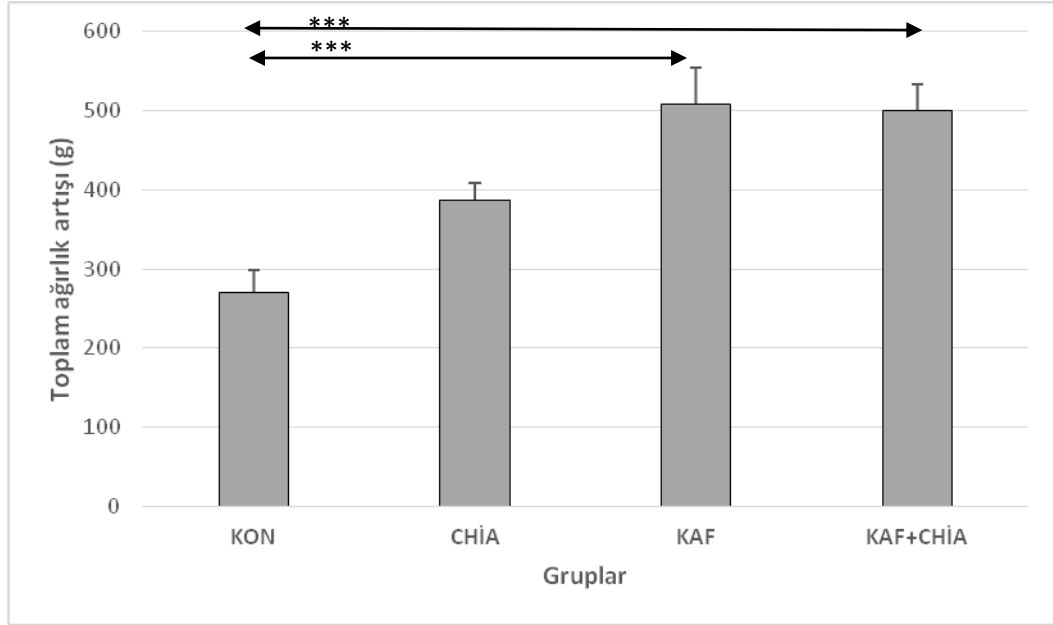
toplam ağırlık kazanımları Şekil 4.13.'te gösterilmiştir. Ratların nazo-anal uzunluklarının ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ortalama Lee indeksi ve BKİ değerleri incelendiğinde, KON grubunun en düşük (sırasıyla; $286,03\pm9,93$ g/cm³ ve $0,58\pm0,03$ g/cm²); KAF grubunun en yüksek (sırasıyla; $352,22\pm7,24$ g/cm³ ve $1,05\pm0,06$ g/cm²) değerlere sahip olduğu belirlenmiştir (her iki değer için; $p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda, Lee indeksinin CHİA, KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre daha yüksek olduğu; BKİ açısından karşılaştırıldığında KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON ve CHİA gruplarına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.2. Gruplara göre bazı antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması.

Ölçümler	KON n=7	CHİA n=7	KAF n=7	KAF+CHİA n=7	p
Başlangıç vücut ağırlığı (g)	105,21±1,00	104,47±0,93	104,60±1,11	105,10±1,10	0,945
Son vücut ağırlığı (g)	375,89±27,92 ^a	491,96±19,98 ^{ab}	613,07±46,73 ^b	605,41±33,88 ^b	<0,001
Toplam ağırlık artışı (g)	270,67±27,98 ^a	387,49±20,50 ^{ab}	508,47±46,27 ^b	500,31±33,84 ^b	<0,001
Nazo-anal uzunluk (cm)	25,14±1,32	24,43±0,65	23,86±0,63	24,43±0,65	0,774
Lee indeksi değeri (g/cm ³)	286,03±9,93 ^a	320,60±8,17 ^b	352,22±7,24 ^c	343,01±6,18 ^{bc}	<0,001
BKİ değeri (g/cm ²)	0,58±0,03 ^a	0,81±0,05 ^b	1,05±0,06 ^c	0,99±0,04 ^c	<0,001

KON: Kontrol grubu, **CHİA:** Chia tohumu içeren normal yem grubu, **KAF:** Kafeterya diyeti grubu, **KAF+CHİA:** Chia tohumu içeren kafeterya diyeti grubu.

Değerler, *Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA)* sonucunda ortalama (\bar{X})±standart hata ($S_{\bar{X}}$) olarak gösterilmiştir. İkili karşılaştırmalar Tukey HSD post-hoc testi ile yapılmıştır. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı belirtmektedir ($p<0,05$).



Şekil 4.13. Çalışma süresince grupların toplam ağırlık artış miktarları (g).
***p<0,001

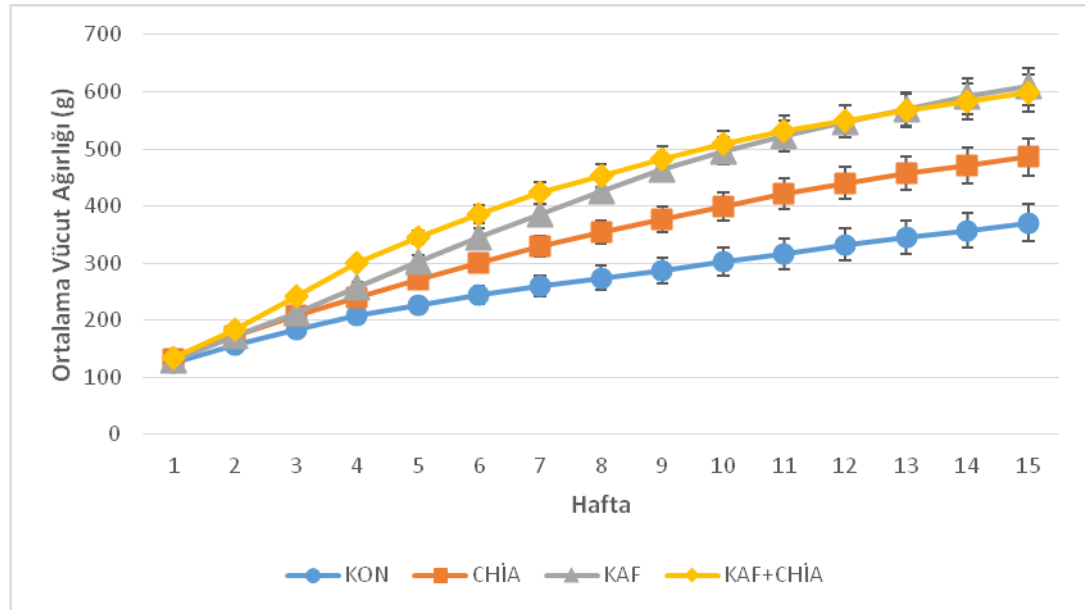
Tablo 4.3.'te ise gruplara göre vücut ağırlık değişimleri verilmiştir. Ratların günlük ortalama vücut ağırlıklarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (D, $p<0,001$; Z, $p<0,001$ ve $D \times Z$, $p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda, ortalama vücut ağırlığı KAF ve KAF+CHIA gruplarının KON grubuna göre ve KAF+CHIA grubunun CHIA grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara göre ortalama vücut ağırlıklarının zamanla değişimi Şekil 4.14.'te gösterilmiştir. Haftalık ortalama ağırlık artışlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (D, $p<0,001$; Z, $p<0,001$ ve $D \times Z$, $p<0,001$). Haftalık ağırlık artışı ortalaması en düşük olan grup KON ($17,71 \pm 2,19$ g/hafta) ve en yüksek olan grup KAF ($33,66 \pm 2,19$ g/hafta) olarak bulunmuştur. İkili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHIA gruplarında gözlenen ortalama ağırlık artışları KON grubuna göre daha yüksektir ($p<0,05$). Gruplara göre ortalama ağırlık artışlarının zamanla değişimi Şekil 4.15.'te gösterilmiştir.

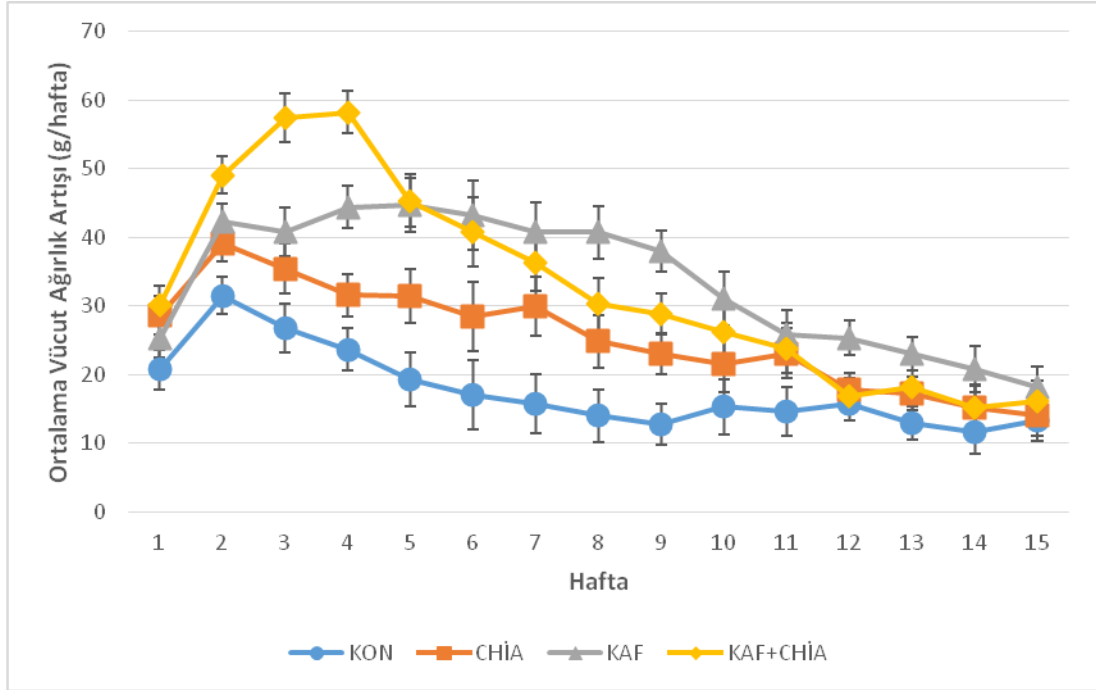
Tablo 4.3. Gruplara göre vücut ağırlık değişimleri (g).

Vücut ağırlığı (g)	Gruplar			
	KON n=7	CHİA n=7	KAF n=7	KAF+CHİA n=7
Vücut ağırlığı (g/gün)	266,31±17,52 ^a	337,23±17,52 ^{ac}	402,38±17,52 ^{bc}	419,21±17,52 ^b
	D (p): <0,001; Z (p): <0,001; DxZ (p): <0,001			
Vücut ağırlığı artışı (g/hafta)	17,71±2,19 ^a	25,44±2,19 ^{ab}	33,66±2,19 ^b	32,89±2,19 ^b
	D (p): <0,001; Z (p): <0,001; DxZ (p): <0,001			

KON: Kontrol grubu, **CHİA:** Chia tohumu içeren normal yem grubu, **KAF:** Kafeterya diyeti grubu, **KAF+CHİA:** Chia tohumu içeren kafeterya diyeti grubu, **D (p):** Diyet etkisi, **Z (p):** Zaman etkisi, **DxZ (p):** Diyet ve zaman etkileşimi.

Değerler, *Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi (Repeated Measures ANOVA)* sonucu ortalama (\bar{X})±standart hata ($S_{\bar{X}}$) olarak gösterilmiştir. İkili karşılaştırmalar için Bonferroni post-hoc testi kullanılmıştır. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı belirtmektedir ($p<0,05$).

**Şekil 4.14.** Grupların ortalama vücut ağırlığı (g).



Şekil 4.15. Grupların ortalama vücut ağırlık artışları (g/hafta).

Tablo 4.4.'te gruplara göre vücut kompozisyonlarının karşılaştırılması verilmiştir. Vücut su oranının en yüksek KON grubunda ($\% 63,08 \pm 0,67$); en düşük KAF+CHİA grubunda ($\% 57,50 \pm 1,05$) olduğu gözlenmektedir ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalarda, KON grubunun KAF ve KAF+CHİA gruplarına göre, CHİA grubunun ise KAF+CHİA grubuna göre daha yüksek vücut su oranına sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Vücut protein ve yağ oranları, hem kuru ağırlık üzerinden hem de vücut su oranı dâhil edilerek yaş ağırlık üzerinden hesaplanmıştır. Kuru ağırlık üzerinden vücut protein oranı en düşük grubun KAF ($\% 36,54 \pm 3,08$); en yüksek grubun CHİA ($\% 43,57 \pm 2,33$) olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). Yaş ağırlık üzerinden protein yüzdeleri incelendiğinde ise, en düşük grubun KON ($\% 14,86 \pm 0,81$) ve en yüksek grubun CHİA ($\% 16,91 \pm 0,80$) olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$). Vücut azot oranı da kuru ağırlık protein yüzdesi üzerinden hesaplanmıştır. Ancak vücut azot ve protein oranları arasındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Kuru ağırlık üzerinden vücut yağ oranı en yüksek olan grup KAF grubu ($\% 41,14 \pm 3,78$) ve en düşük olan grup ise KON grubu ($\% 25,66 \pm 2,40$) olarak bulunmuştur ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre daha yüksek yağ oranına sahip oldukları gözlenmiştir ($p<0,05$). Yaş vücut ağırlığı üzerinden, gruplar vücut yağ içeriklerine göre karşılaştırıldığında; $KAF+CHİA > KAF > CHİA > KON$ şeklinde sıralanmıştır.

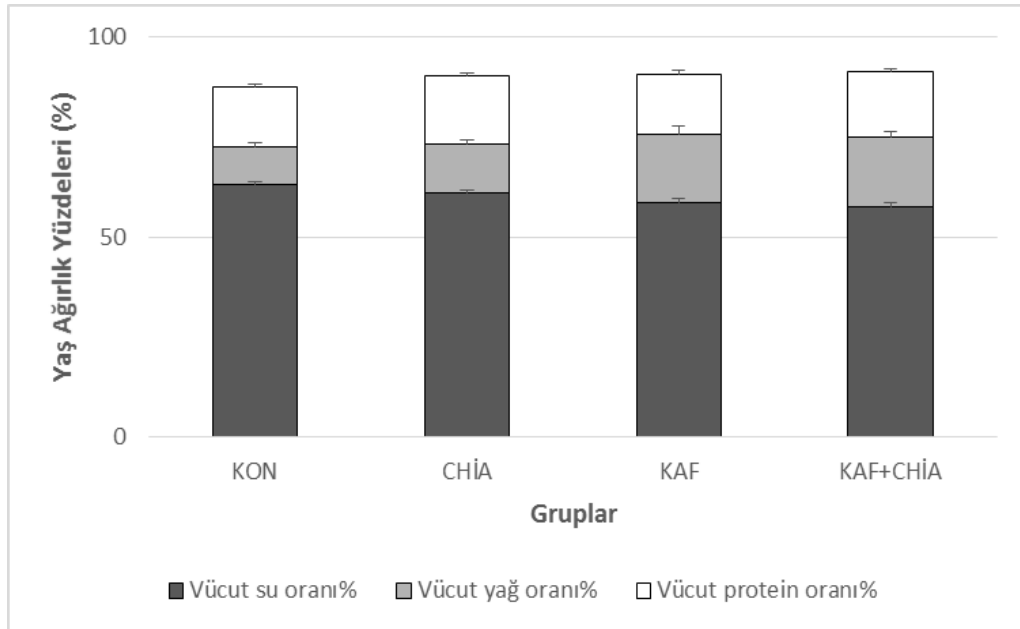
($p=0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre daha yüksek yağ oranına sahip oldukları gözlenmiştir ($p<0,05$). Şekil 4.16.'da grupların yaş ağırlıkları üzerinden vücut kompozisyon dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Gruplara göre vücut kompozisyonlarının karşılaştırılması.

Vücut Kompozisyonu	KON n=7	CHİA n=7	KAF n=7	KAF+CHİA n=7	P
Su oranı (%)	63,08±0,67 ^a	61,09±0,70 ^{ac}	58,54±1,16 ^{bc}	57,50±1,05 ^b	0,001
Kuru ağırlık protein oranı (%)	40,44±2,58	43,57±2,33	36,54±3,08	38,79±1,14	0,233
Toplam protein oranı (%)	14,86±0,81	16,91±0,80	14,96±0,91	16,49±0,63	0,185
Kuru ağırlık yağ oranı (%)	25,66±2,40 ^a	31,59±1,95 ^{ab}	41,14±3,78 ^b	40,78±2,58 ^b	0,001
Toplam yağ oranı (%)	9,56±1,03 ^a	12,37±0,98 ^{ab}	17,32±1,97 ^b	17,49±1,55 ^b	0,001
Kuru ağırlık azot oranı (%)	6,47±0,41	6,97±0,37	5,85±0,49	6,21±0,18	0,233

KON: Kontrol grubu, **CHİA:** Chia tohumu içeren normal yem grubu, **KAF:** Kafeterya diyeti grubu, **KAF+CHİA:** Chia tohumu içeren kafeterya diyeti grubu.

Değerler, *Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA)* sonucu ortalama (\bar{X})±standart hata ($S_{\bar{X}}$) olarak gösterilmiştir. İkili karşılaştırmalar Tukey HSD post-hoc testi ile yapılmıştır. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı belirtmektedir ($p<0,05$).



Şekil 4.16. Grupların yaş ağırlık vücut kompozisyon dağılımları (%).

4.3. Organ ve Adipoz Doku Ağırlıkları

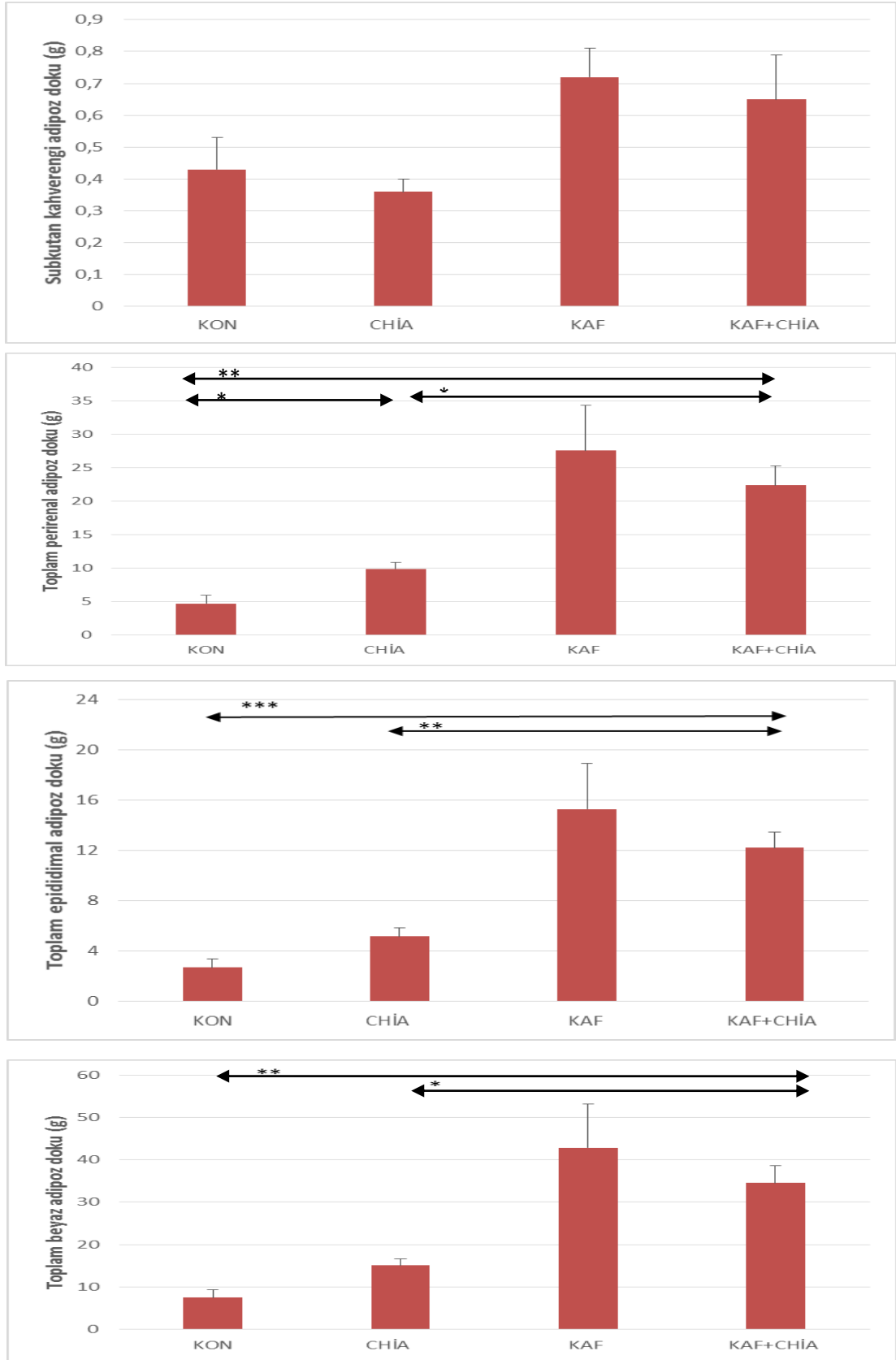
Tablo 4.5.'te on beş haftalık diyet müdahalesi sonucunda ratlardan izole edilen ortalama organ ve adipoz doku ağırlıkları gösterilmiştir. Karaciğer ağırlığı en yüksek grubun KAF+CHİA (14,94±0,88 g) ve en düşük grubun KON (9,19±0,69 g) olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalara göre, KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre ve KAF+CHİA grubunun ise CHİA grubuna göre daha yüksek karaciğer ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Beyin ağırlığı en yüksek grubun KAF grubu (2,44±0,46 g) olduğu bulunmuş; fakat beyin ağırlıkları ortalamasının gruplar arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Böbrek ağırlıkları incelendiğinde, en düşük grubun KON (sağ böbrek; 1,20±0,06 g ve sol böbrek; 1,17±0,07 g) ve en yüksek grubun KAF (sağ böbrek; 1,75±0,09 g ve sol böbrek; 1,74±0,09 g) olduğu gözlenmektedir ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre daha yüksek böbrek ağırlıklarına sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı en yüksek grubun KAF (0,72±0,09 g) ve en düşük grubun CHİA (0,36±0,04 g) olduğu gösterilmiş; ancak kahverengi adipoz doku ağırlıkları ortalamasının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Toplam perirenal adipoz doku ağırlığı (sağ perirenal + sol perirenal adipoz doku) en yüksek grubun KAF (27,57±6,80 g) ve en düşük grubun KON (4,70±1,21 g) olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalarda CHİA, KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre ve KAF+CHİA grubunun CHİA grubuna göre daha yüksek toplam perirenal adipoz doku ağırlığına sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Toplam epididimal adipoz doku ağırlığı (sağ epididimal + sol epididimal adipoz doku) en yüksek grubun KAF (15,29±3,65 g) ve en düşük grubun KON (2,71±0,70 g) olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF+CHİA grubunun KON ve CHİA gruplarına göre daha yüksek toplam epididimal adipoz doku ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Toplam beyaz adipoz doku ağırlığı (perirenal + epididimal adipoz doku) en yüksek grubun KAF (42,86±10,36 g) ve en düşük grubun KON (7,42±1,89 g) olduğu gösterilmiştir ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF+CHİA grubunun KON ve CHİA gruplarına göre daha yüksek toplam beyaz adipoz doku ağırlığına sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Grupların ortalama adipoz doku ağırlıkları Şekil 4.17.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Gruplara göre müdahale sonrası adipoz doku ve organ ağırlıkları (g).

Adipoz Doku ve Organlar	KON n=7	CHİA n=7	KAF n=7	KAF+CHİA n=7	P
Karaciğer (g)	9,19±0,69 ^a	11,26±0,43 ^{ac}	14,53±1,31 ^{bc}	14,94±0,88 ^b	<0,001
Beyin (g)	1,91±0,05	1,91±0,07	2,44±0,46	2,02±0,04	0,354
Sağ böbrek (g)	1,20±0,06 ^a	1,45±0,06 ^a	1,75±0,09 ^b	1,73±0,08 ^b	<0,001
Sol böbrek (g)	1,17±0,07 ^a	1,42±0,05 ^a	1,74±0,09 ^b	1,69±0,07 ^b	<0,001
Subkutan kahverengi adipoz doku (g)	0,43±0,10	0,36±0,04	0,72±0,09	0,65±0,14	0,051
Toplam perirenal adipoz doku (g)	4,70±1,21 ^a	9,88±0,98 ^b	27,57±6,80 ^{abc}	22,38±2,93 ^c	0,001
Toplam epididimal adipoz doku (g)	2,71±0,70 ^a	5,17±0,70 ^a	15,29±3,65 ^{ab}	12,20±1,23 ^b	<0,001
Toplam beyaz adipoz doku (Perirenal+ Epididimal) (g)	7,42±1,89 ^a	15,05±1,58 ^a	42,86±10,36 ^{ab}	34,58±4,10 ^b	0,001

KON: Kontrol grubu, **CHİA:** Chia tohumu içeren normal yem grubu, **KAF:** Kafeterya diyeti grubu, **KAF+CHİA:** Chia tohumu içeren kafeterya diyeti grubu.

Değerler, *Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA)* sonucu ortalama (\bar{X})±standart hata ($S_{\bar{X}}$) olarak gösterilmiştir. Karşılaştırmalar Tukey HSD ve Tamhane post-hoc testleri ile yapılmıştır. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı belirtmektedir ($p<0,05$).



Şekil 4.17. Grupların ortalama adipoz doku ağırlıkları (g).

*p<0,05 ; **p<0,01; ***p<0,001.

Tablo 4.6.'da müdahale sonrası organ ve adipoz doku ağırlıklarının ratların vücut ağırlığına oranlanmasıyla elde edilen rölatif ağırlıkların gruplara göre karşılaştırılması gösterilmiştir. Rölatif karaciğer ağırlığı en yüksek grubun KAF+CHİA (% 2,54±0,06) ve en düşük grubun CHİA (% 2,36±0,03) olduğu gösterilmiş; fakat rölatif karaciğer ağırlıklarının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Rölatif beyin ağırlığı en yüksek grubun KON grubu (% 0,54±0,03) olduğu bulunmuş; fakat rölatif beyin ağırlıklarının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Rölatif böbrek ağırlıkları incelendiğinde, en yüksek grubun KON (sağ böbrek; % 0,33±0,02 ve sol böbrek; % 0,32±0,01) olduğu belirlenmiş; fakat rölatif böbrek ağırlıklarının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Rölatif subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı en düşük grubun CHİA (%0,08±0,01) olduğu gösterilmiş; ancak rölatif kahverengi adipoz doku ağırlıklarının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Rölatif perirenal adipoz doku ağırlıkları en yüksek grubun KAF (% 4,25±0,79) ve en düşük grubun KON (% 1,19±0,24) olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre ve KAF+CHİA grubunun CHİA grubuna göre daha yüksek rölatif perirenal adipoz doku ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Rölatif epididimal adipoz doku ağırlıkları en yüksek grubun KAF (% 2,37±0,41) ve en düşük grubun ise KON (% 0,69±0,14) olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre ve KAF+CHİA grubunun CHİA grubuna göre daha yüksek rölatif epididimal adipoz doku ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Rölatif toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları en yüksek grubun KAF (% 6,62±1,19) ve en düşük grubun KON (% 1,88±0,37) olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre ve KAF+CHİA grubunun CHİA grubuna göre daha yüksek rölatif toplam beyaz adipoz doku ağırlığına sahip olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.6. Gruplara göre müdahale sonrası rölatif adipoz doku ve organ ağırlıkları (%).

Rölatif Adipoz Doku ve Organlar	KON n=7	CHİA n=7	KAF n=7	KAF+CHİA n=7	P
Karaciğer (%VA)	2,53±0,12	2,36±0,03	2,42±0,09	2,54±0,06	0,368
Beyin (%VA)	0,54±0,03	0,40±0,02	0,44±0,12	0,35±0,02	0,211
Sağ böbrek (%VA)	0,33±0,02	0,30±0,01	0,30±0,02	0,30±0,01	0,275
Sol böbrek (%VA)	0,32±0,01	0,30±0,01	0,30±0,02	0,29±0,01	0,210
Subkutan kahverengi adipoz doku (%VA)	0,12±0,03	0,08±0,01	0,12±0,01	0,11±0,02	0,301
Toplam perirenal adipoz doku (%VA)	1,19±0,24 ^a	2,05±0,12 ^{ac}	4,25±0,79 ^{bc}	3,71±0,34 ^b	<0,001
Toplam epididimal adipoz doku (%VA)	0,69±0,14 ^a	1,07±0,11 ^{ac}	2,37±0,41 ^{bc}	2,05±0,14 ^b	<0,001
Toplam beyaz adipoz doku (Perirenal+ Epididimal) (%VA)	1,88±0,37 ^a	3,12±0,20 ^{ac}	6,62±1,19 ^{bc}	5,76±0,47 ^b	<0,001

KON: Kontrol grubu, **CHİA:** Chia tohumu içeren normal yem grubu, **KAF:** Kafeterya diyeti grubu, **KAF+CHİA:** Chia tohumu içeren kafeterya diyeti grubu.

Değerler, *Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA)* sonucu ortalama (\bar{X})±standart hata ($S_{\bar{X}}$) olarak gösterilmiştir. İkili karşılaştırmalar Tamhane post-hoc test ile yapılmıştır. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı belirtmektedir ($p<0,05$).

4.4. Plazma Analizleri

Çalışmanın sonunda plazmada belirlenen, obeziteyle ilişkili kolesterol, trigliserit, hemoglobin A1c, glikoz, insülin, leptin, C peptit ve adiponektin parametrelerinin gruplara göre ortalama değerleri Tablo 4.7.'de gösterilmiştir. Kolesterol değeri en yüksek grubun KAF (91,19±5,54 mg/dL) ve en düşük grubun CHİA (86,47±8,42 mg/dL) olduğu bulunmuştur. KAF+CHİA grubunun kolesterol değerinin (86,65±5,28 mg/dL) KAF grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak kolesterol değerinde gözlenen farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Plazma trigliserit değerlerinin gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Hemoglobin A1c değeri en yüksek grubun KAF+CHİA olduğu (106,98±4,00 ng/mL) gözlenmiş; fakat gruplar arası ortalama hemoglobin A1c değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Plazma glikoz düzeyi en yüksek olan grubun KAF+CHİA (225,71±18,82 mg/dL) ve en düşük olan grubun ise CHİA (177,14±23,37 mg/dL) olduğu bulunmuş; ancak gruplar arası ortalama glikoz değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Plazma insülin düzeyi en yüksek grubun KAF (8,34±0,36 ng/mL) ve en düşük grubun KON (8,04±0,23 ng/mL) olduğu saptanmıştır.

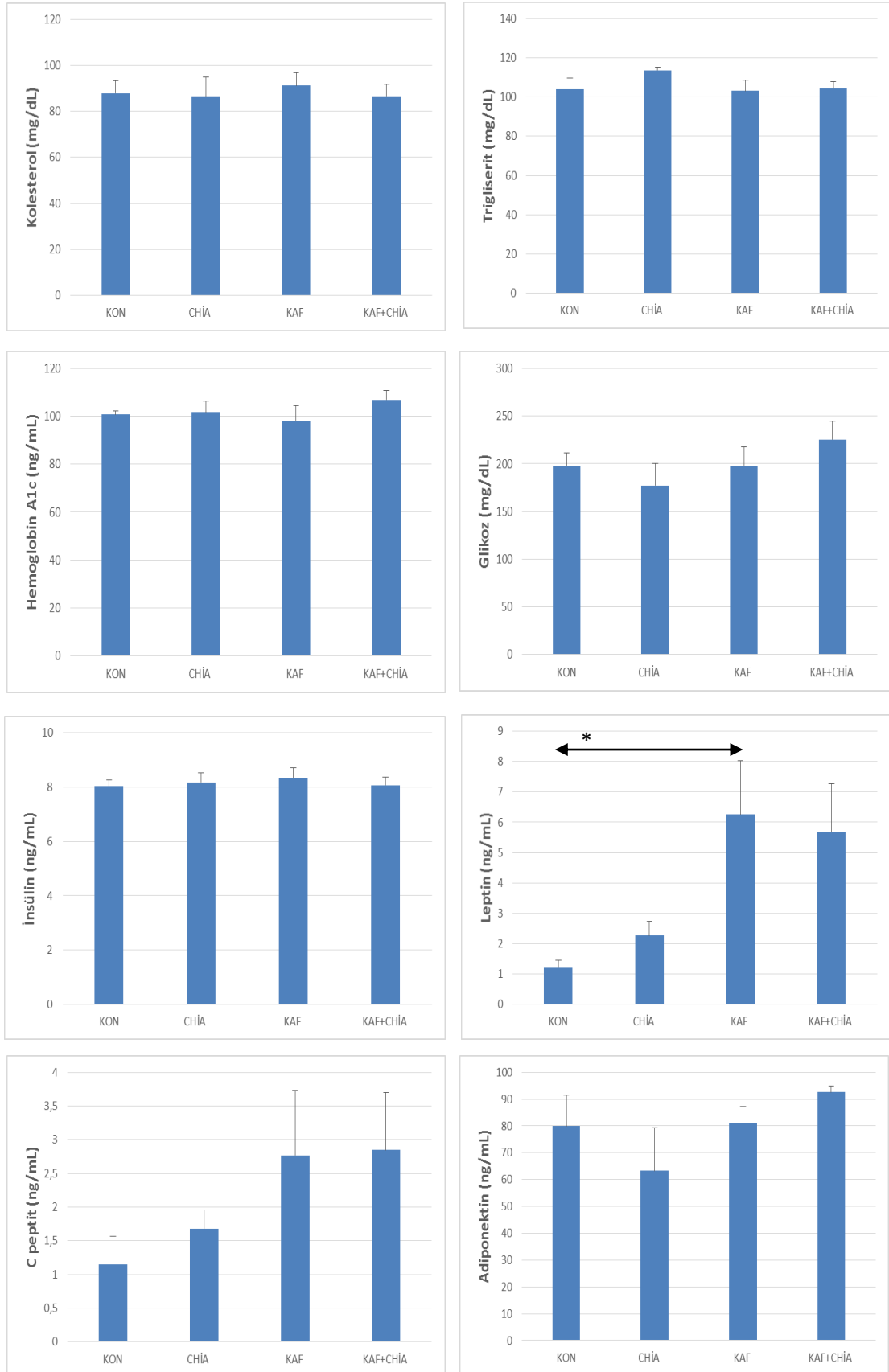
KAF+CHİA grubunun insülin değerinin ($8,07\pm 0,31$ ng/mL) KAF grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak insülin değerlerinde gözlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Plazma leptin düzeyi en yüksek KAF grubunda ($6,26\pm 1,78$ ng/mL) ve en düşük KON grubunda ($1,20\pm 0,26$ ng/mL) olduğu gösterilmiştir ($p=0,017$). İkili karşılaştırmalarda KAF grubunun KON grubuna göre daha yüksek leptin düzeyine sahip olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Plazma C peptit düzeyi en yüksek grubun KAF+CHİA ($2,85\pm 0,85$ ng/mL) ve en düşük grubun KON ($1,15\pm 0,42$ ng/mL) olduğu gösterilmiştir; fakat C peptit değerlerinde gözlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Adiponektin düzeyi en yüksek grubun KAF+CHİA ($92,62\pm 2,30$ ng/mL) ve en düşük grubun CHİA ($63,33\pm 15,90$ ng/mL) olduğu gözlenmiştir; fakat adiponektin değerlerinde gözlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Şekil 4.18.'de grupların plazma parametrelerinin ortalama değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Gruplara göre bazı biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

Parametreler	KON n=7	CHİA n=7	KAF n=7	KAF+CHİA n=7	P
Kolesterol (mg/dL)	87,89±5,37	86,47±8,42	91,19±5,54	86,65±5,28	0,947
Trigliserit (mg/dL)	104,05±5,86	113,75±1,68	103,09±5,64	104,44±3,45	0,322
Hemoglobin A1c (ng/mL)	100,73±1,65	101,72±4,73	98,13±6,51	106,98±4,00	0,583
Glikoz (mg/dL)	198,00±13,15	177,14±23,37	197,86±20,03	225,71±18,82	0,377
İnsülin (ng/mL)	8,04±0,23	8,18±0,35	8,34±0,36	8,07±0,31	0,910
Leptin (ng/mL)	1,20±0,26 ^a	2,26±0,48 ^{ab}	6,26±1,78 ^b	5,67±1,60 ^{ab}	0,017
C peptit (ng/mL)	1,15±0,42	1,68±0,27	2,77±0,97	2,85±0,85	0,248
Adiponektin (ng/mL)	79,93±11,43	63,33±15,90	81,03±6,14	92,62±2,30	0,278

KON: Kontrol grubu, **CHİA:** Chia tohumu içeren normal yem grubu, **KAF:** Kafeterya diyeti grubu, **KAF+CHİA:** Chia tohumu içeren kafeterya diyeti grubu.

Değerler, *Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA)* sonucu ortalama (\bar{X})±standart hata ($S_{\bar{X}}$) olarak gösterilmiştir. Karşılaştırmalar Tukey HSD post-hoc test ile yapılmıştır. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı belirtmektedir ($p<0,05$).

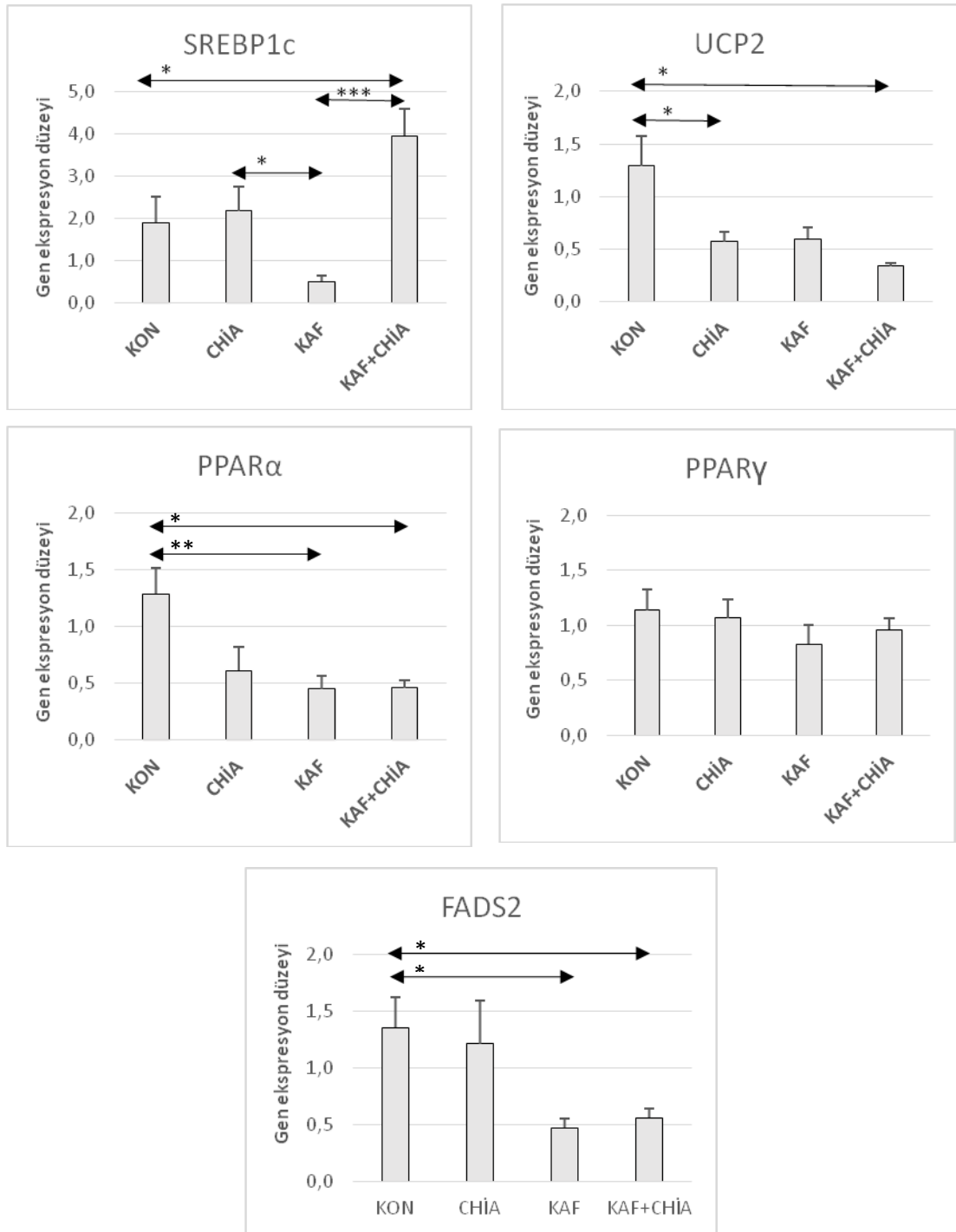


Şekil 4.18. Grupların ortalama plazma parametre düzeyleri.

*p<0,05

4.5. Gen Analizleri

Obeziteyle ilişkili SREBP-1c, UCP2, PPAR α , PPAR γ ve FADS2 genlerinin adipoz dokudaki rölatif gen ekspresyon düzeyleri (fold change) Şekil 4.19.'da gösterilmiştir. SREBP-1c rölatif gen ekspresyon düzeyinin en yüksek KAF+CHİA grubunda ve en düşük KAF grubunda olduğu gözlenmiştir (sırasıyla; 3,955 \pm 0,624 ve 0,504 \pm 0,143). İkili karşılaştırmalarda KAF+CHİA grubunun KON grubuna göre (p<0,05); CHİA ve KAF+CHİA gruplarının KAF grubuna göre (sırasıyla; p<0,05 ve p<0,001) daha yüksek ekspresyon düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. UCP2 rölatif gen ekspresyon değerinin en yüksek KON grubunda ve en düşük KAF+CHİA grubunda olduğu belirlenmiştir (sırasıyla; 1,291 \pm 0,289 ve 0,339 \pm 0,029). İkili karşılaştırmalarda KON grubunun CHİA ve KAF+CHİA gruplarına göre daha yüksek ekspresyon düzeyine sahip olduğu bulunmuştur (her ikisi için; p<0,05). PPAR α rölatif gen ekspresyon düzeyinin en yüksek KON grubunda ve en düşük KAF grubunda olduğu saptanmıştır (sırasıyla; 1,284 \pm 0,231 ve 0,450 \pm 0,118). İkili karşılaştırmalarda KAF+CHİA ve KAF gruplarının KON grubuna göre daha düşük ekspresyon düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (sırasıyla; p<0,05 ve p<0,01). PPAR γ rölatif gen ekspresyon düzeyinin en yüksek KON grubunda ve en düşük KAF grubunda olduğu belirlenmiştir (sırasıyla; 1,139 \pm 0,185 ve 0,831 \pm 0,176); ancak ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,05). FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyinin en yüksek KON grubunda ve en düşük KAF grubunda olduğu gözlenmiştir (sırasıyla; 1,354 \pm 0,267 ve 0,472 \pm 0,076). İkili karşılaştırmalarda KON grubuna göre KAF+CHİA (p<0,05) ve KAF (p<0,05) gruplarının daha düşük ekspresyon düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir.



Şekil 4.19. Adipöz dokuda obeziteyle ilişkili bazı rölâtif gen ekspresyon düzeyleri.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

4.6. Parametreler Arası Korelasyonlar

Ratların besin ögesi alımları ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyonlarının değerlendirilmesi Tablo 4.8.'de verilmiştir. Toplam enerji alımı ile son vücut ağırlığı, toplam vücut ağırlık artışı, haftalık ortalama vücut ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranı arasında yüksek ve pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=0,918$; $r=0,919$; $r=0,924$; $r=0,723$; $r=0,858$ ve $r=0,850$; her biri için $p<0,001$).

Karbonhidrat alımı ile son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, ortalama ağırlık artışı ve vücut yağ oranı arasında yüksek düzeyde ve pozitif yönde ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=0,831$; $r=0,832$; $r=0,834$ ve $r=0,707$; her biri için $p<0,001$). Karbonhidrat alımı ile Lee indeksi ve BKİ arasındaki ilişki pozitif yönde ve orta düzeyde bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,547$ ve $r=0,685$, $p<0,001$). Şeker alımı ile son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, ortalama ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranı arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=0,831$; $r=0,830$; $r=0,835$; $r=0,706$; $r=0,767$ ve $r=0,737$; her biri için $p<0,001$).

Yağ alımı ile son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, ortalama ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranı arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=0,912$; $r=0,913$; $r=0,809$; $r=0,739$; $r=0,813$ ve $r=0,825$; her biri için $p<0,001$). Doymuş yağ alımı ile son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı ve ortalama ağırlık artışı arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=0,743$; $r=0,742$ ve $r=0,746$; her biri için $p<0,001$). Doymuş yağ alımı ile Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=0,597$; $r=0,652$ ve $r=0,693$; her biri için $p<0,001$). Vücut protein oranı ile yağ ve doymuş yağ alımı arasında orta düzeyde negatif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=-0,500$ ve $r=-0,540$; her ikisi için $p<0,01$) (Tablo 4.8.).

Sodyum alımı ile son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, ortalama ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranı arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=0,880$; $r=0,878$; $r=0,882$; $r=0,725$; $r=0,796$ ve $r=0,777$; her

biri için; $p < 0,001$). Sodyum alımı ile vücut protein oranı arasında negatif zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r = -0,460$, $p = 0,014$) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Besin ögesi alımları ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon.

Parametreler	Son vücut ağırlığı (g)		Toplam vücut ağırlık artışı (g)		Ortalama vücut ağırlık artışı (g/hafta)		Lee indeksi (g/cm ³)		BKİ (g/cm ²)		Vücut yağ oranı (%)		Vücut protein oranı (%)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Toplam enerji alımı (kkal/gün)	0,918	<0,001	0,919	<0,001	0,924	<0,001	0,723	<0,001	0,858	<0,001	0,850	<0,001	-0,487	0,009
Karbonhidrat alımı (g/gün)	0,831	<0,001	0,832	<0,001	0,834	<0,001	0,547	0,003	0,685	<0,001	0,707	<0,001	-0,316	0,102
Şeker alımı (g/gün)	0,831	<0,001	0,830	<0,001	0,835	<0,001	0,706	<0,001	0,767	<0,001	0,737	<0,001	-0,359	0,061
Yağ alımı (g/gün)	0,912	<0,001	0,913	<0,001	0,809	<0,001	0,739	<0,001	0,813	<0,001	0,825	<0,001	-0,500	0,007
Doymuş yağ alımı (g/gün)	0,743	<0,001	0,742	<0,001	0,746	<0,001	0,597	0,001	0,652	<0,001	0,693	<0,001	-0,540	0,003
Sodyum alımı (mg/gün)	0,880	<0,001	0,878	<0,001	0,882	<0,001	0,725	<0,001	0,796	<0,001	0,777	<0,001	-0,460	0,014

Değerler, verilerin normal dağılım durumlarına göre Spearman ve Pearson korelasyon testleri yapılarak elde edilmiştir.

r= korelasyon katsayısı

İstatistiksel olarak anlamlı çıkan korelasyonlar koyu renkle belirtilmiştir (p<0,05).

Tablo 4.9.'da enerji, besin ögesi alımları ve antropometrik ölçümler ile organ ağırlıkları arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. Toplam enerji alımı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,908$; $r=0,862$ ve $r=0,880$; her biri için $p<0,001$). Toplam enerji alımı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,625$; $p<0,001$).

Karbonhidrat alımı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında orta düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,670$; $r=0,670$ ve $r=0,700$; her biri için $p<0,001$). Karbonhidrat alımı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında zayıf pozitif bir ilişki saptanmıştır ($r=0,389$; $p<0,05$). Şeker alımı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,736$; $r=0,825$ ve $r=0,797$; her biri için $p<0,001$). Şeker alımı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki belirlenmiştir ($r=0,606$; $p=0,001$) (Tablo 4.9.).

Yağ alımı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,866$; $r=0,863$ ve $r=0,909$; her biri için $p<0,001$). Yağ alımı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,625$; $p<0,001$). Doymuş yağ alımı ile karaciğer ve subkutan kahverengi adipoz doku ağırlıkları arasında orta düzeyde pozitif ilişki belirlenmiştir (sırasıyla; $r=0,691$ ve $r=0,686$; $p<0,001$). Doymuş yağ alımı ile böbrekler ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,713$ ve $r=0,754$; her biri için $p<0,001$) (Tablo 4.9.).

Sodyum alımı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,833$; $r=0,835$ ve $r=0,882$; her biri için $p<0,001$). Sodyum alımı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,579$; $p=0,001$) (Tablo 4.9.).

Toplam ağırlık artışı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,932$; $r=0,877$ ve $r=0,946$; her biri için $p<0,001$). Toplam ağırlık artışı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,518$; $p<0,01$) (Tablo 4.9).

Lee indeksi ile karaciğer, böbrek ve subkutan kahverengi adipoz doku ağırlıkları arasında orta düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,695$; $p<0,001$; $r=0,648$; $p<0,001$ ve $r=0,555$; $p<0,01$). Lee indeksi ile toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,783$; $p=0,001$). BKİ ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,794$; $r=0,794$; $r=0,796$ ve $r=0,862$; her biri için $p<0,001$). BKİ ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,530$; $p<0,01$) (Tablo 4.9.).

Ortalama vücut ağırlığı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,895$; $r=0,869$ ve $r=0,899$; her biri için $p<0,001$). Ortalama vücut ağırlığı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,560$; $p<0,01$). Haftalık ortalama vücut ağırlık artışı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,937$; $r=0,882$ ve $r=0,936$; her biri için $p<0,001$). Ortalama ağırlık artışı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,521$; $p<0,01$) (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Enerji-besin ögesi alımları ve antropometrik ölçümler ile organ ağırlıkları arasındaki korelasyon.

Parametreler	Karaciğer (g)		Böbrekler (g)		Subkutan adipoz doku (g)		Toplam beyaz adipoz doku (g)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Toplam enerji alımı (kkal/gün)	0,908	<0,001	0,862	<0,001	0,625	<0,001	0,880	<0,001
Karbonhidrat alımı (g/gün)	0,670	<0,001	0,670	<0,001	0,389	0,041	0,700	<0,001
Şeker alımı (g/gün)	0,736	<0,001	0,825	<0,001	0,606	0,001	0,797	<0,001
Yağ alımı (g/gün)	0,866	<0,001	0,863	<0,001	0,625	<0,001	0,909	<0,001
Doymuş yağ alımı (g/gün)	0,691	<0,001	0,713	<0,001	0,686	<0,001	0,754	<0,001
Sodyum alımı (mg/gün)	0,833	<0,001	0,835	<0,001	0,579	0,001	0,882	<0,001
Toplam ağırlık artışı (g)	0,932	<0,001	0,877	<0,001	0,518	0,005	0,946	<0,001
Lee indeksi (g/cm ³)	0,695	<0,001	0,648	<0,001	0,555	0,002	0,783	0,001
BKİ (g/cm ²)	0,794	<0,001	0,794	<0,001	0,530	0,004	0,862	<0,001
Ortalama vücut ağırlığı (g)	0,895	<0,001	0,869	<0,001	0,560	0,002	0,899	<0,001
Ortalama vücut ağırlık artışı (g/hafta)	0,937	<0,001	0,882	<0,001	0,521	0,004	0,936	<0,001

Değerler, verilerin normal dağılım durumlarına göre Spearman ve Pearson korelasyon testleri yapılarak elde edilmiştir.

r= korelasyon katsayısı

İstatistiksel olarak anlamlı çıkan korelasyonlar koyu renkle belirtilmiştir (p<0,05).

Tablo 4.10.'da enerji ve besin ögesi alımları, antropometrik ölçümler ve rölatif organ ağırlıkları ile bazı plazma parametreleri ve gen ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. Toplam enerji alımı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,615$; $p=0,001$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,809$; $p<0,001$) saptanmıştır. Toplam enerji alımı ile PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanırken (sırasıyla; $r=-0,496$ ve $r=-0,516$; her ikisi için $p<0,01$); diğer gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Karbonhidrat alımı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,508$; $p<0,01$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek derecede pozitif bir ilişki ($r=0,725$; $p<0,001$) saptanmıştır. Karbonhidrat alımı ile gen ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Şeker alımı ile plazma C peptit düzeyi arasında zayıf pozitif bir ilişki ($r=0,394$; $p<0,05$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r=0,702$; $p<0,001$) saptanmıştır. Şeker alımı ile FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında negatif yönde orta düzeyde bir ilişki saptanırken ($r=-0,572$; $p=0,001$); diğer gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.10.).

Yağ alımı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,547$; $p<0,01$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r=0,810$; $p<0,001$) saptanmıştır. Yağ alımı ile PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanırken (sırasıyla; $r=-0,391$; $p<0,05$ ve $r=-0,504$; $p<0,01$); diğer gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Doymuş yağ alımı ile plazma C peptit düzeyi arasında zayıf pozitif bir ilişki ($r=0,436$; $p<0,05$) ve plazma leptin düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,672$; $p<0,001$) saptanmıştır. Doymuş yağ alımı ile FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanırken ($r=-0,453$; $p<0,05$); diğer gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.10.).

Sodyum alımı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,535$; $p<0,01$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki

($r=0,772$; $p<0,001$) saptanmıştır. Sodyum alımı ile PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki gözlenirken (sırasıyla; $r=-0,411$; $p<0,05$ ve $r=-0,488$; $p<0,01$); diğer gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.10.).

Son vücut ağırlığı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,598$; $p=0,001$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r=0,918$; $p<0,001$) saptanmıştır. Son vücut ağırlığı ile PPAR γ , PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=-0,417$; $r=-0,452$ ve $r=-0,459$; $p<0,05$). Toplam ağırlık artışı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta derecede pozitif bir ilişki ($r=0,592$; $p=0,001$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r=0,918$; $p<0,001$) saptanmıştır. Toplam ağırlık artışı ile PPAR γ , PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki belirlenmiştir (sırasıyla; $r=-0,413$; $r=-0,444$ ve $r=-0,448$; hepsi için $p<0,05$) (Tablo 4.10.).

Lee indeksi ve BKİ ile plazma C peptit düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p<0,05$). Lee indeksi ve BKİ ile plazma leptin düzeyi arasında yüksek düzeyde pozitif bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=0,727$ ve $r=0,816$; her ikisi için $p<0,001$). Lee indeksi ile PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=-0,458$; $p<0,05$ ve $r=-0,500$; $p<0,01$). BKİ ile PPAR γ , PPAR α ve FADS rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=-0,429$; $p<0,05$; $r=-0,536$; $p<0,01$ ve $r=-0,555$; $p<0,01$) (Tablo 4.10.).

Haftalık ortalama vücut ağırlık artışı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta derecede pozitif bir ilişki ($r=0,589$; $p=0,001$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r=0,915$; $p<0,001$) saptanmıştır. Ortalama ağırlık artışı ile PPAR γ ve PPAR α rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir ilişki (sırasıyla; $r=-0,398$ ve $r=-0,452$; her ikisi için $p<0,05$); FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyi ile pozitif yönde zayıf bir ilişki ($r=0,459$; $p<0,05$) gözlenmiştir (Tablo 4.10.).

Vücut protein oranı ile plazma C peptit ve leptin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla; $r=-0,421$; $p<0,05$ ve $r=-0,659$; $p<0,001$). Vücut protein oranı ile PPAR γ ve PPAR α rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r=0,555$; $p<0,01$ ve $r=0,419$; $p<0,05$) ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında negatif bir korelasyon ($r=-0,474$; $p<0,05$) belirlenmiştir. Vücut yağ oranı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,645$; $p<0,001$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r=0,980$; $p<0,001$) saptanmıştır. Vücut yağ oranı ile PPAR γ , PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki (sırasıyla; $r=-0,414$; $r=-0,431$ ve $r=-0,474$; her biri için $p<0,05$) gözlenmiştir (Tablo 4.10.).

Rölatif subkutan adipoz doku ağırlığı ile plazma ve gen ekspresyonları arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Rölatif toplam beyaz adipoz doku ağırlığı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta derecede pozitif bir ilişki ($r=0,574$; $p=0,001$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r=0,910$; $p<0,001$) saptanmıştır. Rölatif toplam beyaz adipoz doku ağırlığı ile PPAR γ ve PPAR α rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki (sırasıyla; $r=-0,455$ ve $r=-0,444$; her ikisi için $p<0,05$); FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında orta düzeyde negatif bir ilişki ($r=-0,545$ $p<0,01$) bulunmuştur (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Enerji - besin ögesi alımları, antropometrik ölçümler ve rölatif organ ağırlıkları ile plazma parametreleri ve gen ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyon.

Parametreler	C peptit (ng/mL)		Leptin (ng/mL)		PPAR γ gen ekspresyon düzeyi		PPAR α gen ekspresyon düzeyi		FADS gen ekspresyon düzeyi	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Toplam enerji alımı (kkal/gün)	0,615	0,001	0,809	<0,001	-0,327	0,089	-0,496	0,007	-0,516	0,005
Karbonhidrat alımı (g/gün)	0,508	0,006	0,725	<0,001	-0,214	0,275	-0,307	0,112	-0,332	0,084
Şeker alımı (g/gün)	0,394	0,038	0,702	<0,001	-0,181	0,358	-0,314	0,104	-0,572	0,001
Yağ alımı (g/gün)	0,547	0,003	0,810	<0,001	-0,292	0,131	-0,391	0,040	-0,504	0,006
Doymuş yağ alımı (g/gün)	0,436	0,020	0,672	<0,001	-0,268	0,168	-0,198	0,314	-0,453	0,016
Sodyum alımı (mg/gün)	0,535	0,003	0,772	<0,001	-0,298	0,123	-0,411	0,030	-0,488	0,008
Son vücut ağırlığı (g)	0,598	0,001	0,918	<0,001	-0,417	0,027	-0,452	0,016	-0,459	0,014
Toplam ağırlık artışı (g)	0,592	0,001	0,918	<0,001	-0,413	0,029	-0,444	0,018	-0,448	0,017
Lee indeksi (g/cm ³)	0,238	0,222	0,727	<0,001	-0,367	0,054	-0,458	0,014	-0,500	0,007
BKİ (g/cm ²)	0,365	0,056	0,816	<0,001	-0,429	0,023	-0,536	0,003	-0,555	0,002
Ortalama vücut ağırlık artışı (g/hafta)	0,589	0,001	0,915	<0,001	-0,398	0,036	-0,452	0,016	0,459	0,014
Vücut protein oranı (%)	-0,421	0,026	-0,659	<0,001	0,555	0,002	0,419	0,027	-0,474	0,011
Vücut yağ oranı (%)	0,645	<0,001	0,980	<0,001	-0,414	0,029	-0,431	0,022	-0,474	0,011
Subkutan adipoz doku (%VA)	-0,161	0,413	0,049	0,803	-0,035	0,860	0,214	0,274	0,075	0,705
Toplam beyaz adipoz doku (%VA)	0,574	0,001	0,910	<0,001	-0,455	0,015	-0,444	0,018	-0,545	0,003

Değerler, verilerin normal dağılım durumlarına göre Spearman ve Pearson korelasyon testleri yapılarak elde edilmiştir.

r= korelasyon katsayısı

İstatistiksel olarak anlamlı çıkan korelasyonlar koyu renkle belirtilmiştir (p<0,05).

Tablo 4.11.'de bazı plazma parametreleri ve gen ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. Plazma trigliserit düzeyi ile FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında pozitif yönde orta bir ilişki saptanmış ($r=0,561$; $p<0,01$); ancak diğer rölatif gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Plazma C peptit düzeyi ile PPAR γ rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmış ($r=-0,396$; $p<0,05$); ancak diğer rölatif gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Plazma hemoglobin A1c düzeyi ile PPAR α rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmış ($r=-0,471$; $p<0,05$); ancak diğer rölatif gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Plazma leptin düzeyi ile PPAR γ rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında negatif yönde orta bir ilişki ($r=-0,501$; $p<0,01$) ve PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=-0,493$; $p<0,01$ ve $r=-0,463$; $p<0,05$).

Tablo 4.11. Plazma parametreleri ve gen ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyon.

Parametreler	PPAR γ gen ekspresyon düzeyi		PPAR α gen ekspresyon düzeyi		FADS gen ekspresyon düzeyi	
	r	p	r	p	r	p
Trigliserit (mg/dL)	0,209	0,286	0,124	0,530	0,561	0,002
C peptit (ng/mL)	-0,396	0,037	-0,284	0,144	-0,303	0,117
Hemoglobin A1c (ng/mL)	-0,239	0,220	-0,471	0,011	-0,202	0,302
Leptin (ng/mL)	-0,501	0,007	-0,493	0,008	-0,463	0,013

Pearson korelasyon testi kullanılmıştır

r= korelasyon katsayısı

İstatistiksel olarak anlamlı çıkan korelasyonlar koyu renkle belirtilmiştir ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Bu bölümde, on beş hafta süresince takip edilen ratlarda chia tohumu tüketiminin; enerji ve besin ögesi alımları, antropometrik ölçümler, vücut kompozisyonu, organ ve adipoz doku ağırlıkları, plazma parametreleri ve adipoz dokudaki gen ekspresyonları üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Bu çalışma KON, CHÍA, KAF ve KAF+CHÍA olmak üzere dört grup üzerinden planlanmıştır. Literatürde, ratlara yüksek yağlı veya yüksek şekerli diyetlerin verilmesiyle geliştirilen obezitede, chia tohumu, chia yağı veya chia ununun verildiği çalışmalar yer almaktadır (22, 23, 26, 28, 296, 325-329). Bu çalışmalarda kullanılan diyet modelleri tek bir besin ögesi üzerinden diyet enerjisini arttırdığı için; kafeterya diyeti gibi Batı tarzı insan beslenmesine tam olarak benzememektedir. Bu nedenle, obezogenik bir diyetle chia tohumunun etkilerini göstermekte yetersiz kalmaktadır. Literatürde kafeterya diyeti tarafından indüklenen obezite gelişiminde, chia tohumu verilmesinin etkilerinin gösterildiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmada KON grubuna verilen yemler AIN93G kompozisyonuna uyumlu bir diyet örüntüsünden oluşmaktadır. CHÍA grubunun yemleri ise kontrol yeminde bulunan mısır nişastası, soya yağı ve kazein miktarlarının azaltılıp yerine %20 oranında chia tohumu eklenmesiyle elde edilmiştir. CHÍA ve KON grupları izokalorik olup, her iki grubun makro besin ögesi örüntülerinin enerjiye katkısı aynı olacak şekilde düzenlenmiştir. KAF grubu, kontrol diyeti ile kafeterya besinlerini, KAF+CHÍA grubu ise %20 oranında chia tohumu içeren kontrol diyeti ve kafeterya besinlerini tüketmiştir. Literatür incelendiğinde, yüksek yağlı, sükrözlu ve fruktozlu diyetlere %5 oranında (23); %13,3 oranında (22, 28); %16 oranında (18); %20 oranında (299) ve %36,2 oranında (19, 20, 330) chia tohumu eklenerek diyet gruplarının oluşturulduğu gözlenmiştir. Marineli ve arkadaşları (22, 28) ve Fortino ve arkadaşları (299) tarafından yapılan çalışmalarda, yemde bulunan yağ içeriği azaltılarak yerine chia tohumu eklenmiştir. Diğer çalışmalarda ise gruplardaki yemlerin g'ı başına enerji miktarları benzer olacak şekilde, yemdeki karbonhidrat,

protein ve yağ kaynakları kullanılan chia miktarına göre uygun oranlarda azaltılarak yem örüntüleri oluşturulmuştur (18-20, 23).

Diyetle indüklenen obezitede, ratların türü ve diyetin içeriği ile gen ekspresyon zamanı önemli ayırt edici faktörlerdir (24). Rodentlerde akut dönemde besin alımının beyaz adipoz dokudaki gen ekspresyonu üzerine küçük bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (24, 331, 332).

5.1. Yem - Su Tüketimleri, Enerji ve Besin Öğeleri Alımlarının Değerlendirilmesi

Çalışmada günlük ortalama yem tüketim miktarlarının en fazla KAF+CHİA grubunda ($42,15 \pm 1,64$ g/gün), en az KON grubunda ($25,37 \pm 1,64$ g/gün) olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Vücut ağırlığı başına yem tüketimleri incelendiğinde ise, benzer şekilde KAF ve KAF+CHİA gruplarının, KON ve CHİA gruplarından daha yüksek yem tükettiği gözlenmiştir (Tablo 4.1., $p < 0,05$). Ratlarda kafeterya diyeti ile obezitenin indüklendiği çalışmalarda, kafeterya diyeti tüketen grupların yem tüketim miktarlarının diğer gruplardan yüksek olduğu bildirilmiştir (34, 243, 246). Sampey ve arkadaşları (34) tarafından yapılan araştırmada, 15 hafta süresince kafeterya diyeti ile beslenen ratların yem tüketim miktarlarının ($28,4$ g/gün) diğer gruplara göre (kontrol, düşük yağlı ve yüksek yağlı) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Poudyal ve arkadaşları (23) tarafından, 8-9 haftalık erkek Wistar ratlar üzerinde yapılan 16 haftalık takip çalışmasında kontrol grubu, chia tohumu içeren kontrol grubu, yüksek karbonhidratlı-yağlı diyet grubu ve yüksek karbonhidratlı, yağlı+chia tohumu içeren diyet grubu olmak üzere dört farklı grup oluşturulmuştur. En yüksek yem tüketiminin chia tohumu içeren kontrol grubunda ($42,1 \pm 2,1$ g/gün) olduğu gözlenmiştir ($p < 0,05$). Yüksek karbonhidratlı-yağlı diyet grubu ve yüksek karbonhidratlı, yağlı+chia tohumu içeren diyet grubunun yem tüketimleri arasında bir fark bulunmamıştır. Bu araştırmanın (23) yem tüketim bulguları ile mevcut çalışmanın sonuçları benzerlik göstermektedir.

Bu çalışmada kafeterya besinlerini tüketen grupların KON ve CHİA gruplarına göre oldukça yüksek oranda yem tükettikleri belirlenmiştir. Bunun nedeni olarak kafeterya besinlerinin lezzetinin yüksek olmasının yanında; hiperfajiyi ve hızlı

ağırlık kazanımıyla yağ kütlesini ve prediyabetik parametreleri (glikoz ve insülin gibi) arttırması gösterilmektedir (34). Bu diyet ayrıca, gözlenen hiperfajiyle uyumlu olarak hedonik beslenmeye de neden olmaktadır. Bunun da, obeziteyle ilişkili homeostatik olarak düzenlenmeyen beslenme davranışlarının temelinde bulunan uzun süreli nöronal değişiklikler ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (33, 34, 130).

Bu çalışmada grupların zamanla yem tüketimindeki değişimleri incelendiğinde, 9. haftadan sonra KAF ve KAF+CHİA gruplarında bir düşüş olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.1). Bunun nedeninin, diğer çalışmalarda da gösterilen, diyetle yüksek enerji alımına karşı geliştirilen adaptasyona bağlı olarak, ratların yem tüketimini azaltmış olabileceği düşünülmektedir (34, 243).

Bu araştırmada günlük ortalama su tüketim miktarlarında KAF grubunun tükettiği ortalama su miktarının ($31,88 \pm 1,89$ g/gün) KON grubuna ($21,18 \pm 1,89$ g/gün) göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4.1., $p < 0,05$). Kafeterya diyetinin yüksek sodyum içeriğinden dolayı, bu gruplarda yüksek su tüketimi beklenmektedir. Bu araştırmada da kafeterya diyeti alan grubun en yüksek su tüketimine sahip olduğu saptanmıştır. Poudyal ve arkadaşları (23) tarafından yapılan çalışmada, kontrol yemi, chia tohumu içeren kontrol yemi, yüksek yağlı ve yüksek yağlı+chia tohumu içeren grupların sularına fruktoz eklenmiştir. Yüksek yağlı ve yüksek yağlı+chia gruplarının su tüketimlerinin, kontrol ve chia tohumu içeren gruplara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p > 0,05$). Çalışma sonucunda chia tohumunun su tüketimi üzerine bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Goularte ve arkadaşlarının (333) dişi Wistar ratlar üzerinde 34 hafta boyunca yaptıkları çalışmada, kafeterya diyeti ile beslenen grubun ortalama su tüketim miktarının ($4,28 \pm 0,35$ mL/gün) kontrol grubuna ($20,32 \pm 0,86$ mL/gün) göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada kafeterya diyeti besinlerinin içerisinde içecek olarak kola da bulunduğu için toplam sıvı tüketim miktarı $58,42 \pm 3,15$ mL/gün olarak bildirilmiştir. Bu durumda toplam sıvı tüketimi en yüksek olan grup kafeterya grubu olmuştur. Bu çalışmayla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da kafeterya diyeti alan grubun su tüketim miktarı diğer gruplardan yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada, KAF ve KAF+CHİA gruplarının (sırasıyla; $197,99 \pm 7,76$ ve $198,83 \pm 7,76$ kkal/gün) günlük diyetle ortalama enerji alımlarının, KON ve CHİA

gruplarına göre (sırasıyla; $101,48 \pm 7,76$ ve $129,05 \pm 7,76$ kkal/gün) daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1., $p < 0,05$). Kafeterya diyeti ile yapılan çalışmalarda, kafeterya diyeti alan grubun enerji alımının yem miktarıyla orantılı olarak diğer gruplardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (34, 246, 334). Bunun nedeninin ise, günler içerisinde sunulan besinlerin değişmesine ve çeşitliliğine bağlı olduğu belirtilmektedir (246). Literatürde chia tohumu kullanılarak yapılan rodent çalışmalarının diyetle enerji alımı üzerine sonuçları çelişkilidir. Poudyal ve arkadaşları (23) tarafından yapılan çalışmada, en yüksek enerji alımının, bizim çalışmamıza benzer bir şekilde, chia tohumu içeren yüksek yağlı diyet grubunda olduğu bildirilmiş ve chia tohumu içeren grupların enerji alımlarının vücut ağırlık artışına paralel olarak arttığı gösterilmiştir. Vücut ağırlık artışıyla beraber vücut organ ağırlıklarında artış da rapor edilmiştir (246). Bizim çalışmamızda da toplam enerji alımı ile antropometrik parametreler (son vücut ağırlığı, toplam vücut ağırlık artışı, haftalık ortalama vücut ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranı) ve organ ağırlıkları (karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku) arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (Tablo 4.8. ve 4.9., her biri için $p < 0,001$). Bu durumun diyetle enerji alımı artışının vücut ağırlığı, vücut yağ oranı ve organ ağırlıklarındaki artışların önemli bir göstergesi olduğu söylenebilir. Marineli ve arkadaşları (28) tarafından yapılan araştırmada, chia tohumu ve chia yağının yüksek yağ ve fruktoz içeren diyetle kısa (6 hafta) ve uzun (12 hafta) süreli eklenmesi sonucunda gruplar arasındaki enerji alım miktarları arasında fark bulunmamıştır. Ancak chia tohumu, chia yağı ile yüksek yağ ve fruktoz içeren tüm diyet gruplarının enerji alımlarının, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada ise (296), yüksek yağlı diyetle chia yağı eklendiğinde, sadece yüksek yağ alan gruba göre enerji alımının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada KAF ve KAF+CHİA grupları arasında diyetle enerji alımında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir (Tablo 4.1.). Bunun nedeninin KAF ve KAF+CHİA gruplarının benzer miktarda yem tüketimlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, KAF ve KAF+CHİA gruplarının enerji alımlarının (kkal/gün) artmasına bağlı olarak makro besin öğeleri alımının da KON ve CHİA gruplarına göre yüksek olması beklenmektedir. Ancak, karbonhidrat ve protein alımlarının en

yüksek CHİA grubunda; yağ alımının ise en yüksek KAF+CHİA grubunda olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.1., $p<0,05$). Bu durum, KON ve CHİA gruplarının diyetlerindeki yüksek karbonhidrat ile protein içeriklerinden ve CHİA grubunun yem tüketimlerinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (Tablo 3.3. ve Tablo 4.1.). Kafeterya diyeti, çalışmada yağ içeriği en yüksek olan grup olup, en fazla yem tüketimi KAF+CHİA grubunda gözlenmiştir. Bu nedenle KAF+CHİA grubu yağ alımı en yüksek olan gruptur. Vücut ağırlığı başına alınan makro besin öğeleri miktarları, günlük diyetle alınan miktarlarla uyumluluk göstermektedir (Tablo 4.1.). Sampey ve arkadaşlarının (34) yapmış olduğu çalışmada, kafeterya diyeti grubunun kontrol grubuna göre, karbonhidrat ve protein alımlarının düşük; yağ alımının yüksek olduğu gösterilmiştir. Kafeterya diyeti grubunun, yem tüketimi miktarına bağlı olarak, tüm makro besin öğeleri alımlarının diğer gruplar arasında en yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (246, 334).

Bu çalışmada makro besin öğeleri alımıyla antropometrik ölçümler ve organ ağırlıkları arasında korelasyonlar saptanmıştır. Diyetle karbonhidrat alımı ve yağ alımı ile son vücut ağırlığı (g), toplam ağırlık artışı (g), ortalama ağırlık artışı (g/hafta), Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranının pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (Tablo 4.8., her biri için $p<0,001$). Vücut protein oranı ile diyetle yağ alımı arasında orta düzeyde negatif ilişki bulunmuştur (Tablo 4.8., $r=-0,500$, $p<0,01$). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı-düşük karbonhidratlı diyet alan grubun, düşük yağlı-yüksek karbonhidratlı diyet alan gruba göre vücut ağırlıklarının ve vücut yağ oranının daha yüksek; yağsız vücut kütlelerinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir (335). Ayrıca antropometrik ölçümler üzerinde diyetle alınan yağın temel belirleyici olduğu ve yüksek yağlı diyet alımı sonucu gelişen obezitede, enerji alımı, vücut yağ birikimi ve ağırlık kazanımının etkilendiği bildirilmiştir (335). Harrold ve arkadaşlarının (336) yaptığı çalışmada, 8 hafta süresince yüksek yağlı diyet alan ratlarda, ağırlık kazanımı düşük (196–288 g arası) olan grubun, yüksek olan (316–409 g arası) gruba göre enerji alımının, son vücut ağırlığının ve beyaz adipoz doku miktarlarının (epididimal ve perirenal) daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ellis ve arkadaşları (337) tarafından yapılan bir çalışmada, 8 hafta boyunca yüksek yağlı diyet alan rat gruplarının (mısır, kanola ve hindistan cevizi yağı olarak üç ayrı gruptan oluşmakta), düşük yağlı diyet alan gruplara göre son

vücut ağırlığı, toplam ağırlık kazanımı, vücut yağ oranı ve bazı gruplarda rölatif karaciğer ağırlıklarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek yağlı diyet alan tüm gruplarda beyaz adipoz doku miktarları da yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda saptanan diyetle karbonhidrat ve yağ alımı ile organ ve adipoz doku ağırlıkları arasındaki yüksek pozitif ilişki bu çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (Tablo 4.9., $p<0,001$). Diyetle yağ alımı artışının, vücut ağırlığı, vücut yağı ve organ ağırlıklarında önemli derecede artışa neden olduğu gösterilmiştir.

Günlük ortalama posa alım miktarları karşılaştırıldığında, en yüksek posa alımının KAF+CHİA grubunda ($1,84\pm0,69$ g/gün), en düşük ise KON ($1,27\pm0,69$ g/gün) grubunda olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.1., $p<0,05$). Chia tohumu %32,5 oranında posa içermektedir (272). Bu miktarın içerisinde yüksek oranda bulunan çözünür posanın, yüksek viskoziteli musilaj içeriğine bağlı olarak gastrik boşalmayı yavaşlattığı ve doyumluk sağladığı bildirilmiştir (338-341). Yüksek yağlı diyetlerde, yüksek posanın enerji yoğunluğunu azaltmasından dolayı besin alımında önemli bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (334, 342). Bu çalışmada yem tüketimlerinin zamanla değişimi incelendiğinde; 6. haftadan itibaren KAF+CHİA grubunun KAF grubuna göre genellikle daha az yem tüketme eğiliminde olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.1). Bu azalmanın nedeninin, chia tohumunun bileşimindeki yüksek posanın belirtilen özelliklerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca chia tohumunda bulunan diyet posasının, yağ asitleri ve kolesterolün bağırsaktan emilimini azalttığı için lipit metabolizmasını iyileştirebildiği de bildirilmiştir (27, 339). Sampey ve arkadaşları (34) çalışmalarında, en düşük posa alan grubun kafeterya diyeti grubu ($0,64$ g/gün) olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise KAF grubunun, posa alımı açısından en yüksek ikinci grup olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.1.). Kafeterya diyeti besinlerinin posa içeriğinin oldukça düşük olduğu Tablo 3.2.'de gösterilmiştir. Ancak KAF grubunun yem tüketim miktarlarının oldukça yüksek olmasından dolayı, alınan posa miktarı da yüksek olarak gözlenmiştir (Tablo 4.1.). Ayrıca literatürde kafeterya diyeti verilen çalışmalarda her zaman kontrol yemi ilave edilmemektedir (343). Bizim çalışmamızda, yüksek yem tüketim miktarı dışında, KAF grubunun kontrol yeminden de tüketmiş olmasının posa alımını arttırdığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, kafeterya diyeti besinlerinin ve kontrol yemlerinin bileşiminden alınan şeker miktarları değerlendirilmiştir (Tablo 3.2. ve Tablo 3.3.). Bu çalışmada gruplara göre besinlerin bileşiminde en yüksek şeker alımının KAF grubunda ($6,30 \pm 0,35$ g/gün) ve KAF+CHİA grubunda ($5,82 \pm 0,35$ g/gün) olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.1., $p < 0,05$). Sampey ve arkadaşlarının (34) yaptığı çalışmada kafeterya diyeti tüketen grubun günlük ortalama 6,4 g şeker aldığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucu, bizim çalışmamızda bulunan miktar ile benzerlik göstermektedir. Şekerin enerji alımına katkısı incelendiğinde, KON ve CHİA gruplarında %10,1, KAF grubunda %12,7, KAF+CHİA grubunda ise %11,7'dir (*Bulgularda verilmemiştir*). KAF+CHİA grubunun diyetle aldığı şeker miktarı ve şekerin enerji alımına katkısı KAF grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bazı çalışmalarda yüksek sükroz içeren diyete chia tohumu ilave edildiğinde, günlük enerji alımının düştüğü gösterilmiştir (299, 330, 344-346). Buna göre, chia tohumu eklenen grubun daha az yem tükettiği ve daha az sükroz aldığı söylenebilir. Şekerin tatlı tadı, kemirgenlerin sahip olduğu oral duyuşal özelliklerinden dolayı tatlı besin tüketimini uyaran haz verici duylara neden olmaktadır. Bu durumda şeker maruziyeti arttıkça, hem şeker tüketimi hem de şekerin enerji alımına katkısı artmaktadır (347-349). Ayrıca, fruktoz kadar obezogenik olmasa da, fazla sükroz alımı vücutta yağ depolanmasını arttırmaktadır (334, 350). Ratların diyetlerine sükroz ve fruktoz eklendiğinde, kontrol grubuna göre son vücut ağırlığının, ağırlık kazanımının ve abdominal bölgedeki yağ miktarlarının yüksek olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (350, 351). Oliva ve arkadaşları (330), yüksek sükrozlu diyet alan grupta kontrol grubuna göre BKİ değerinin, vücut ağırlığının, vücut yağ yüzdesinin ve visseral adipoz doku miktarının (epididimal, retroperitoneal ve mezenterik) daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada diyetle şeker alımı ile son vücut ağırlığı, ağırlık artışı, ortalama ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranı arasında gözlenen pozitif korelasyonlar yukarıda belirtilen çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur (Tablo 4.8.). Erkek Wistar ratların diyetlerine farklı oranlarda sükroz eklenen bir çalışmada, 20 haftanın sonunda sükroz oranı arttıkça, vücut ağırlığının ve karaciğer ağırlığının artmaya devam ettiği bildirilmiştir. Sükroz eklenen tüm gruplarda (%30-50 arası sükroz g/mL su) kontrol grubuna göre yüksek intra-abdominal yağ miktarı belirlenmiştir. Bu çalışmalara göre, diyetle şeker alımı ile organ ağırlıkları

(karaciğer, böbrek, subkutan kahverengi adipoz doku ve toplam beyaz adipoz doku) arasında saptanan pozitif ilişki (Tablo 4.9., her biri için $p < 0,001$), yüksek sükröz ve fruktoz içeren diyetlerde gözlenen yüksek adipoz doku ve karaciğer ağırlıkları ile uyumlu bulunmuştur. Şeker alımındaki artış toplam enerji alımında da yükselmeye neden olacaktır. Buna bağlı olarak gözlenen vücut ağırlık değişimleri, vücut yağ oranı ve organ ağırlıklarındaki artışlar beklenen sonuçlardır.

Bu çalışmada doymuş yağ asidi alım miktarının en yüksek KAF ($4,09 \pm 0,21$ g/gün) ve KAF+CHİA ($3,93 \pm 0,21$ g/gün) gruplarında olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.1., $p < 0,05$). Doymuş yağ asitlerinin enerji alımına katkı oranları; KON grubunun %2,5, CHİA grubunun %1,6, KAF grubunun %18,6 ve KAF+CHİA grubunun %17,8 olarak bulunmuştur (*Bulgularda gösterilmemiştir*). CHİA grubunun KON grubuna göre ve KAF+CHİA grubunun KAF grubuna göre hem aldığı doymuş yağ miktarı hem de doymuş yağın enerji alımına katkısı daha düşüktür. Bu bağlamda, chia tohumunun diyetle doymuş yağ alımı ve doymuş yağın enerji alımına katkısı üzerinde azaltıcı bir etkisinin olduğunu söyleyebiliriz ($p > 0,05$). da Silva ve arkadaşlarının (352) üç haftalık erkek Wistar ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, yüksek yağlı diyetle %41,7 oranında chia tohumu ilave edildiğinde doymuş yağ alım miktarının azaldığı gösterilmiştir. Gomez-Smith ve arkadaşları (244) tarafından yapılan bir çalışmada, üç haftalık erkek Sprague-Dawley ratların 16 haftalık takip sürecinde, doymuş yağ alımının toplam enerji alımına katkısı kafeterya diyeti alan grupta %13,0, kontrol grubunda %2,6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, doymuş yağdan gelen enerjinin çok yüksek olmasının, fazla enerjinin yağ olarak depolanmasına ve mitokondriyal makro besin ögesi oksidasyonunda artışa neden olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda doymuş yağ alımı ile antropometrik ölçümler ve organ ağırlıklarında gözlenen korelasyonlar bunu desteklemektedir (Tablo 4.8. ve Tablo 4.9.). Bu çalışmada doymuş yağ alımı ile son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, ortalama ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranı arasında pozitif ilişki saptanmıştır (Tablo 4.8.; her biri için $p < 0,001$). Ratlarla yapılan bir çalışmada diyetle yüksek doymuş yağ alımına bağlı, vücut ağırlığının ve ağırlık kazanımının da arttığı gösterilmiştir (353). Diyetin yağ kaynağının, doymuş yağ asidi içeriği yüksek bir yağ türü ile değiştirilmesi sonucu, kontrol grubuna göre vücut ağırlığı, ağırlık kazanımı ve beyaz adipoz doku ağırlıklarının arttığı bildirilmiştir

(354). Hryhorczuk ve arkadaşları (355) tarafından yapılan bir çalışmada, diyetle doymuş yağ miktarının artmasıyla beraber, son vücut ağırlığı, ağırlık kazanımı, toplam vücut yağ yüzdesi ve adipoz doku ağırlıklarının (retroperitoneal, perigonadal ve perirenal) da arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, doymuş yağı yüksek diyet alımının plazma TNF α düzeyinde artışa ve omega-3/omega-6 oranında azalmaya bağlı olarak; adipozite ve ağırlık kazanımının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızın sonucunda doymuş yağ alımı ile organ ağırlıkları arasında bulunan pozitif ilişkiler bu çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (Tablo 4.9.). Doymuş yağ alımındaki artış, toplam yağ ve enerji alımında da yükselmeye neden olacaktır. Buna bağlı olarak gözlenen vücut ağırlık değişimleri, vücut yağ oranı ve organ ağırlıklarındaki artışlar literatürle paralellik göstermektedir. Ayrıca doymuş yağ alımı artışının, oksidatif stres ve serbest radikallerin üretimini arttırdığı da bildirilmektedir (28, 356). Oksidatif stres, pre-adipozitin proliferasyonu ve farklılaşan adipozit büyüklüklerinin artışı aracılığıyla obeziteye neden olabilmektedir (357). Buna göre diyetle yüksek doymuş yağ alımının, obezite oluşumunda bir risk faktörü olarak katkı sağladığını söyleyebiliriz.

Günlük ortalama sodyum alımının en yüksek KAF+CHİA grubunda (247,04 \pm 14,57 mg/gün), en düşük KON grubunda (25,92 \pm 14,57 mg/gün) olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.1., p<0,05). CHİA grubunun KON grubuna göre ve KAF+CHİA grubunun KAF grubuna göre daha yüksek sodyum aldığı saptanmıştır (p>0,05). Chia tohumunun sodyum alımı üzerinde bir etkisi bulunmamıştır. Ancak, kafeterya diyeti tüketen grupların KON ve CHİA gruplarından daha yüksek sodyum aldıkları gözlenmiştir (Tablo 4.1., p<0,05). Yüksek tuz içeriğine sahip kafeterya besinlerini tüketen grupların yüksek sodyum alması beklenen bir durumdur. Oliva ve arkadaşları (334), 10 haftalık erkek ve dişi Wistar ratları 30 gün boyunca kafeterya diyeti, yüksek yağlı diyet ve kontrol grubu ile beslediklerinde, en yüksek tuz tüketiminin erkek Wistar ratlardaki kafeterya diyeti grubunda (yaklaşık 160 mg/gün sodyum) olduğu gözlenmiştir. Kafeterya diyetlerindeki yüksek tuz içeriğinin, yüksek şeker miktarı ile birleştiğinde iştahı arttırdığı bildirilmiştir. Klasik yüksek yağlı diyet modelleri ile kıyaslandığında kafeterya diyetleri, şeker ve tuz içerikleri nedeniyle daha fazla besin alımına neden olmaktadır. Ancak, tuz tüketimi tek başına kafeterya diyetlerinde hiperfajinin temel faktörü olarak tanımlanmamaktadır (334). Tuzlu

besinler, genellikle yüksek yağ ve enerji içermektedir (358, 359). Aynı zamanda, daha lezzetli olduğu için bu besinlerin tüketimi, daha fazla yeme isteğine neden olmaktadır. Bu nedenle, sodyum alımı ile obezite arasındaki ilişkinin, diyetle enerji alımının artmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (360). Bu çalışmada sodyum alımı ile obezite artışına işaret edecek antropometrik parametreler (son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, ortalama ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranı) arasında pozitif korelasyonlar saptanmıştır (Tablo 4.8.). Sodyumun fazla alımının yüksek kan basıncı, kardiyovasküler hastalıklar ve nörovasküler hastalıklara neden olabileceği bildirilmiştir (361). Tuz alımının kortikosteroid salınımı üzerine etkisi bulunmaktadır (334, 362). Fazla tuz alımına yanıt olarak artan kortikosteroid salınımının, metabolik sendroma neden olan koşulların gelişimine ve bunun sonucunda, lipit birikimine neden olabileceği belirtilmiştir (360, 363, 364). Bu şekilde fazla sodyum alımı ile lipit birikimi gözlenmesi ve fazla sodyum alımının yüksek enerji alımına neden olabilmesi durumu, bizim çalışmamızda sodyum alımı ile organ ağırlıkları (karaciğer, böbrek, toplam beyaz adipoz doku ve subkutan kahverengi adipoz doku) ağırlıkları arasında bulunan pozitif ilişkiyi açıklayabilmektedir (Tablo 4.9).

Bu çalışmada grupların kontrol yemi, chia ve kafeterya diyetinden aldıkları enerjinin, toplam enerjiye katkı oranları (%) Şekil 4.11.'de verilmiştir. Chia tohumlu yemde bulunan chia tohumu, %20 (g/kg yem) oranında eklendiği için enerjiye katkısı %21,7 olarak belirlenmiştir. KAF ve KAF+CHİA gruplarının kafeterya diyetinden aldıkları enerjilerin toplam enerjiye katkı oranları sırasıyla; %75,61±1,30 ve %75,58±1,81 olarak bulunmuştur (Şekil 4.11., $p<0,001$). Sampey ve arkadaşları (34) kafeterya diyetiyle beslenen ratlardaki standart yem tüketiminin %15 oranında olduğunu belirtmiştir. Leigh ve arkadaşları (242) kafeterya diyetiyle beslenen Sprague Dawley ratların, günlük enerjinin %5-10'unu standart yemden sağladığını (~5 g/gün) bildirmiştir. Goularte ve arkadaşları (333) ise dişi Wistar ratlarda yaptıkları çalışmada kafeterya diyeti alan grubun günlük ortalama tükettiği standart yem miktarının 2,57±0,19 g/gün olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda KAF grubunun standart yem tüketimi ortalama 6,1 g/gün ve KAF+CHİA grubunun standart yem tüketimi (standart yemde bulunan chia miktarı düşüldüğünde) ortalama 4,8 g/gün olarak bulunmuştur. Bu araştırma sonuçları literatürdeki çalışmalarla

benzerlik göstermektedir (34, 242, 333). Enerji yüzdesi üzerinden günlük ortalama chia tohumu tüketim miktarları hesaplandığında, CHİA grubunun 6,5 g/gün ve KAF+CHİA grubunun 1,2 g/gün chia tohumu tükettikleri belirlenmiştir. Poudyal ve arkadaşları (23) yaptıkları çalışmada, yüksek karbonhidratlı-yağlı diyetle %5 oranında chia tohumu eklenen gruptaki chia tohumu tüketiminin, chia tohumu eklenen kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmiştir (sırasıyla; 1,1±0,00 ve 2,1±0,1 g/gün). Bizim çalışmamızda da bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak, yüksek yağlı diyet alan grubun chia tohumu tüketim miktarı daha düşük bulunmuştur. KAF grubu, kafeterya besinlerinin yanında chia tohumlu yem tüketirken; CHİA grubu sadece chia tohumlu yem tüketmektedir. Bu nedenle kafeterya diyeti grubunun daha lezzetli olan kafeterya besinlerini chia tohumlu yeme göre daha fazla tercih ettiği düşünülmektedir. Bu durumda CHİA grubunun KAF+CHİA grubuna göre daha fazla yem tüketmesi beklenen bir durumdur.

Bu çalışmada KON ve CHİA gruplarında makro besin öğelerinin enerjiye katkı oranları; %63,9 karbonhidrat, %7 yağ ve %20,3 proteindir. Tüm gruplar arasında karbonhidrat ve protein yüzdesinin en yüksek KON ve CHİA gruplarından; yağ yüzdesinin ise en yüksek KAF+CHİA (% 45,61±0,99) grubundan geldiği belirlenmiştir (Tablo 4.1. ve Şekil 4.12., p<0,05). Literatürde kafeterya diyetiyle yapılan araştırmalar incelendiğinde, kafeterya diyetlerinde yağdan gelen enerjinin %34-53 arasında, proteinden gelen enerjinin %8-12 arasında ve karbonhidrattan gelen enerjinin ise %48-58 arasında olduğu bildirilmiştir (34, 242-244). Aynı çalışmalarda kullanılan standart yemlerde ise, makro besin öğelerinin enerjiye katkı oranları %12-20 yağ, %18-34 protein ve %54-65 karbonhidrat olarak gösterilmiştir (34, 242-244). Bizim çalışmamızın sonuçlarının literatürdeki çalışmalarla uyumlu olduğu belirlenmiştir. Genel olarak çalışmalar incelendiğinde, kafeterya diyeti alan gruplarda enerjinin çoğunluğunun yağdan sağlandığı ve kontrol grubu yemlerine kıyasla protein oranlarının oldukça düşük olduğu belirtilmektedir.

Genel olarak enerji ve besin ögesi alımları incelendiğinde, kafeterya diyeti tüketiminin enerji ve besin ögesi alımlarını arttırdığı hipotezinin karşılandığı belirlenmiştir. Diyetle chia tohumu eklenmesi sonucunda karbonhidrat, şeker ve

doymuş yağ alımlarının azaldığı; posa ve protein alımlarının artarak olumlu sonuçlar gösterdiği ve bu hipotezin de kısmen karşılandığı gözlenmiştir.

5.2. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi

Kafeterya diyeti ile yapılan çalışmalarda, kafeterya diyeti alan grupların vücut ağırlıklarının ve ağırlık artışlarının kontrol gruplarına göre çok yüksek olduğu gösterilmiştir (34, 242-244, 246, 334, 343). Bu çalışmada 15 haftalık müdahalenin sonunda ölçülen vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, en düşük değer KON grubunda ($375,89 \pm 27,92$ g); en yüksek değer ise KAF grubunda olduğu belirlenmiştir ($613,07 \pm 46,73$ g) (Tablo 4.2., $p < 0,001$). Çalışma süresince günlük ortalama vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında ise KAF grubunun KON grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4.3.; $p < 0,05$). KAF+CHİA grubunun ortalama vücut ağırlığının KAF grubuna göre daha yüksek olduğu ancak son vücut ağırlığı açısından daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.; her ikisi için $p > 0,05$). Vücut ağırlıkları haftalara göre karşılaştırıldığında, kafeterya diyeti alan grubun vücut ağırlıklarının kontrol grubundan oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.14.). Çalışma süresince en fazla ağırlık kazanımının KAF grubunda ($508,47 \pm 46,27$ g); en az ağırlık kazanımının ise KON grubunda olduğu ($270,67 \pm 27,98$ g) bulunmuştur (Tablo 4.2., Şekil 4.13., $p < 0,001$). KAF grubuna göre KAF+CHİA grubunun son vücut ağırlığının ($605,41 \pm 33,88$ g/gün) ve toplam vücut ağırlık artışının ($500,31 \pm 33,84$ g/gün) daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p > 0,05$). Haftalık ağırlık artışı ortalaması en düşük olan grup KON ($17,71 \pm 2,19$ g/hafta) ve en yüksek olan grup KAF ($33,66 \pm 2,19$ g/hafta) olarak bulunmuştur (Tablo 4.3. ve Şekil 4.15.; $p < 0,05$). Haftalık ağırlık artışlarındaki değişim çalışma sonundaki toplam vücut ağırlık artışları ile paralellik göstermektedir. Sampey ve arkadaşları (34), 9-10 haftalık erkek Wistar ratları (~300 g) 15 hafta süresince takip etmişlerdir. Kafeterya diyeti alan grubun kontrol grubunun yaklaşık 2 katı kadar ağırlık kazandığını bildirmişlerdir. Büyükdere ve arkadaşları (246), 5 haftalık erkek Wistar ratları 12 hafta süresince takip etmişler ve kafeterya diyeti grubunun kontrol grubuna göre ağırlık artış miktarının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (sırasıyla; $306,28 \pm 3,88$ g ve $261,28 \pm 3,88$ g; $p > 0,05$). Oliva ve arkadaşları (334), 10 haftalık erkek ve dişi

Wistar ratları 30 gün boyunca takip ettiklerinde, kafeterya diyeti alan erkek Wistar ratlarda en yüksek vücut ağırlık artışının gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Bu sonuç, kafeterya diyetlerinin obezitenin etkilerinin kısa dönemde de önemli vücut ağırlık artışına neden olduğunu göstermektedir (334, 365). Zeeni ve arkadaşları (243), yaptıkları bir çalışmada 8-10 haftalık erkek BALB/c fareleri 15 hafta süresince takip ettiklerinde, kafeterya diyeti alan hayvanların vücut ağırlıklarının ilk haftadan itibaren kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Leigh ve arkadaşları (242), 200 g erkek Sprague-Dawley ratların 6 hafta takip süresi sonunda vücut ağırlık artışının kontrol grubuna göre 12 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre kafeterya diyeti alan gruptaki ağırlık kazanımı ve vücut ağırlığı bulguları literatürle uyumluluk göstermektedir (34, 242, 243, 246, 334). Sonuç olarak, yüksek enerjili besinleri tüketen kafeterya diyeti grubunun, kontrol grubuna göre ağırlık kazanımı daha fazladır.

Chia tohumu ile yapılan çalışmalarda, chia'nın ağırlık kazanımı üzerine etkileri ise çelişkili bulunmuştur. de Miranda ve arkadaşları (26), farelerde 16 hafta boyunca yüksek yağlı ve hiperkalorik diyete %3 oranında chia unu eklediklerinde, yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda chia ununun vücut ağırlık kazanımı üzerinde etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Marineli ve arkadaşları (28), erkek Wistar ratlarda, yüksek yağlı diyete 6 hafta ve 12 hafta boyunca chia tohumu veya chia yağı eklediklerinde chia alımının ağırlık kazanımına bir etkisinin olmadığını bulmuşlardır. Alarcon ve arkadaşları (366), tavşanlarda 6 hafta süresince yaptıkları çalışmada diyetdeki mısır yağının %3'ünün yerine chia yağı eklediklerinde vücut ağırlığı üzerine herhangi bir etkisini bulamamışlardır. Souza ve arkadaşları (367), erkek Swiss farelerde yüksek yağlı diyete %1,5 oranında chia yağının çalışmanın 21.-130. gün ve 90.-130. gün aralıklarında vererek takip etmişlerdir. Chia yağının, obezite geliştikten sonra (90-130.günlerde) vücut ağırlık kazanımı oranını azalttığını göstermişlerdir. Enes ve arkadaşları (368), Wistar ratlarda 18 haftalık sürede yüksek yağlı ve yüksek fruktozlu diyete %14,7 oranında chia unu veya %4 oranında chia yağı eklemişlerdir. Vücut ağırlığı kazanımı üzerine chia ununun herhangi bir etkisi bulunmazken; chia yağının yüksek yağlı ve yüksek fruktozlu diyetlerde ağırlık kazanımını azaltıcı etkisinin olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda, KAF+CHIA grubunun çalışma sonundaki vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı ve haftalık ortalama

vücut ağırlık artışları KAF grubuna göre daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.2., Tablo 4.13. ve Şekil 4.13., her biri $p>0,05$).

Bu çalışmada, ratların obezite düzeyini saptamada kullanılan Lee indeksi ve BKİ değerleri incelendiğinde, KON grubunun en düşük (sırasıyla; $286,03\pm 9,93$ g/cm^3 ve $0,58\pm 0,03$ g/cm^2); KAF grubunun en yüksek (sırasıyla; $352,22\pm 7,24$ g/cm^3 ve $1,05\pm 0,06$ g/cm^2) değerlere sahip olduğu belirlenmiştir (her iki değer için; $p<0,001$) (Tablo 4.2.). Büyükdere ve arkadaşları (246), 5 haftalık erkek Wistar ratları 12 hafta boyunca takip etmişler ve çalışmanın sonunda kafeterya diyetiyle beslenen grubun Lee indeksi ortalamasının kontrol grubundan yüksek olduğunu bildirmişlerdir (sırasıyla; $318,56\pm 3,07$ ve $302,02\pm 3,05$ g/cm^3 ; $p<0,05$). Gomez-Smith ve arkadaşları (244) erkek Sprague Dawley ratları 4 ay süresince takip ettiklerinde, ötenazi sonrası kafeterya diyeti alan grubun BKİ değerlerinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada KAF grubunun vücut ağırlık ortalaması yüksek olduğu için gözlenen yüksek BKİ ve Lee indeksi değerlerinin literatürle uyumlu olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.2.). Oliva ve arkadaşlarının (330) yaptığı çalışmada, erkek Wistar ratlara 3 ay süresince sükrözden zengin diyete chia tohumu ilave edildiğinde, chia eklenen grubun BKİ değerlerinin sükrözden zengin beslenen gruba göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $0,81 \pm 0,01$ ve $0,88 \pm 0,03$ g/cm^2 ; $p<0,05$). Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi KAF+CHİA grubunun, KAF grubuna göre, BKİ ve Lee indeksi değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.2., $p>0,05$). Çalışmamız sonucunda, chia tohumunun obezite durumunu gösteren BKİ ve Lee indeksi değerleri üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışma sonunda ratların vücut kompozisyonları incelendiğinde, vücut su oranının en yüksek KON grubunda ($\% 63,08\pm 0,67$); en düşük KAF+CHİA grubunda ($\% 57,50\pm 1,05$) olduğu saptanmıştır (Tablo 4.4. ve Şekil 4.16., $p=0,001$). Vücut protein ve azot oranlarında gruplar arasındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Yaş vücut ağırlığı üzerinden, gruplar vücut yağ içeriklerine göre karşılaştırıldığında; KAF+CHİA>KAF>CHİA>KON şeklinde sıralanmıştır ($p=0,001$). Diyetle yağ alımı artışı, vücut yağ içeriğinin ve vücut ağırlığının artmasıyla ilişkilidir (247, 334). Büyükdere ve arkadaşları (246) tarafından 12 hafta

süresince kafeterya diyeti verilen erkek Wistar ratlarda, vücut suyunun (% 59,88±0,53) kontrol grubuna göre daha düşük, vücut yağının (% 16±0,82) ise daha yüksek olduğu belirlenmiş ($p<0,001$); ancak vücut protein ve azot oranları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Kafeterya diyeti alan grubun vücut kompozisyonları bizim çalışma sonuçlarımız ile benzer bulunmuştur. Oliva ve arkadaşları (334) 10 haftalık erkek ve dişi Wistar ratları 30 gün süresince takip ettikleri çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak karkaslar üzerinden solvent ekstraksiyon modeliyle vücut kompozisyonunu belirlemiştir. Vücut yağ yüzdesi kafeterya diyeti tüketen hem dişi hem erkek ratlarda, kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Romero ve arkadaşlarının (365) Wistar ratların vücut yağ miktarlarındaki değişimleri inceledikleri çalışmada, 28 gün süresince kafeterya diyetiyle beslenen erkek ratların vücut yağ oranları % 19,9±1,47 olarak saptanmıştır. Bu çalışma sonucu bizim çalışmamızdaki KAF grubunun vücut yağ oranı ile benzerlik göstermektedir. (Tablo 4.4.). Kafeterya diyeti alımı ile değişen vücut kompozisyonu literatürdeki çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur (246, 334, 365).

Diyet örüntüsünün vücut ağırlığı ve kompozisyonu üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Chia tohumuyla yapılan çalışmaların çoğunluğunda (23, 26, 296, 330), chia tohumunun vücut bileşimine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Üç ay süresince yüksek sükrözlu diyetle %36,2 oranında chia tohumunun eklenmesi ile, vücut ağırlığı ve enerji alımının değişmediği; ancak abdominal ve torasik çevre ile BKİ'nin azaldığı gösterilmiştir (330). Ayrıca, chia tohumu eklenen grubun yüksek sükrözlu diyet alan gruba göre daha yüksek vücut su ($p<0,05$) ve protein ($p>0,05$) oranına; daha düşük vücut yağ oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada rodentlerde yüksek yağlı ve karbonhidratlı diyet ile artan abdominal çevre, abdominal yağ ve insülin direncinin, chia tohumu alımıyla beraber azaldığı saptanmıştır. Bu değişiklikler ile beraber karkasın toplam yağ içeriğinin ve visseral adipozitenin azaldığı da gözlenmiştir. Farelerle yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde chia yağının eklenmesiyle toplam vücut ağırlığının azalmadığı, ancak vücut yağ oranının azaldığı ve yağsız vücut kütesinin arttığı belirlenmiştir (296). Ayrıca sadece vücut kompozisyonundaki bu değişimlerin, glisemik yanıtta olumlu etki gösterebileceği belirtilmiştir. Poudyal ve arkadaşları (23), 8 haftalık erkek Wistar ratlarda DXA yöntemiyle vücut yağ miktarını

saptamıştır. Yüksek yağlı diyet alan grubun vücut yağı miktarı, yüksek yağlı diyetle chia tohumu ilave edilen gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Miranda ve arkadaşları (26) ise erkek Swiss farelerde 16 hafta süresince yüksek yağlı diyetle %3 oranında chia unu eklendiğinde, toplam vücut yağ oranında olumlu bir etkinin gözlenmediğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda KAF+CHİA grubunun KAF grubuna göre vücut protein oranı ve vücut yağ oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.4., her ikisi $p>0,05$). Chia tohumu alımıyla artan protein ve yağ oranlarının, KAF+CHİA grubunun en fazla besin tüketen grup olmasına bağlı, adipozite artışından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Tablo 4.1., Tablo 4.4. ve Şekil 4.16.).

Bu araştırmanın sonuçlarına göre, kafeterya diyeti tüketimi ile ratlarda vücut ağırlığı, vücut yağ oranı ve ağırlık kazanımının arttığı hipotezinin karşılandığı belirlenmiştir. Diyetle eklenen chia tohumu ile çalışma sonu ratların vücut ağırlığının, toplam ağırlık artışının ve haftalık vücut ağırlık artışının azaldığı; ancak toplam vücut yağ oranının arttığı belirlenerek bu hipotez kısmen karşılanmıştır.

5.3. Organ ve Adipoz Doku Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

On beş haftalık diyet müdahalesi sonucunda ratlardan izole edilen karaciğer ağırlığının en yüksek KAF+CHİA ($14,94\pm 0,88$ g) grubunda, en düşük KON ($9,19\pm 0,69$ g) grubunda olduğu bulunmuştur (Tablo 4.5., $p<0,001$). Karaciğer ağırlığının vücut ağırlığına oranının en yüksek olduğu grubun KAF+CHİA ($2,54\pm 0,06$) grubu, en düşük grubun ise CHİA ($2,36\pm 0,03$) olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.6., $p>0,05$). Kafeterya diyetinin enerji yoğunluğu yüksek olduğu için artan vücut ağırlığına bağlı olarak bu grupların karaciğer ağırlıklarının da daha yüksek olması beklenmektedir. Zeeni ve arkadaşları (243), farelerde yaptıkları çalışma sonucunda kafeterya diyeti alan hayvanların karaciğer ağırlıklarının ve karaciğerde apoptozis ile steatozisin kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğunu bildirmiştir. Hepatik apoptozisin yüksek yağlı ve kontrol diyetiyle beslenen grupta gözlenmediğini; yalnızca kafeterya diyeti grubunda gözlenmesinin bu beslenme tarzının ciddi bir karaciğer hasarına sebep olması ile açıklanmıştır. Benzer bir çalışmada da Sampey ve arkadaşları (34), 15 hafta kafeterya diyeti alan Wistar ratlarda karaciğer inflamasyonunun çok yüksek olduğunu bildirmiştir. Bortolin ve

arkadaşlarının (343) yaptığı çalışmada, kafeterya diyeti alan Wistar ratların karaciğer ağırlıklarının kontrol grubuna ve yüksek yağlı diyet alan gruba göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, obez yetişkinlerin %80-90'ında gözlenmekte olup, genellikle hepatik steatoz ile karakterize bir hastalıktır (343, 369). Obezogenik diyetler yağ depolanmasını arttırdığı için, bu diyetlerin tüketimi sonucu yüksek oranda steatoz gözlenmektedir. Bu nedenle, kafeterya diyeti alan gruplarda kontrol grubuna göre karaciğer ağırlığının daha yüksek olması beklenen bir durumdur. Bizim çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu bulunmuştur (34, 243, 343). Chia tohumu ilavesinin karaciğer ağırlığı üzerine etkileri incelendiği bir çalışmada, rölatif karaciğer ağırlığının obez farelerde %4 chia tohumu eklenmesiyle azaldığı gösterilmiştir (326). Yüksek yağlı diyete %5 oranında eklenen chia tohumu ile karaciğer ağırlığının ve karaciğerdeki toplam lipit içeriğinin azaldığı saptanmıştır (23). Ayrıca chia tohumu ilavesinin, karaciğer ve visseral yağlardaki lipitlerin azalmasını sağlayarak karaciğeri koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, KAF+CHİA grubunun karaciğer ağırlığı ve karaciğer ağırlığının vücut ağırlığına oranının KAF grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.5. ve Tablo 4.6., her ikisi için $p>0,05$). Bunun nedeninin, KAF+CHİA grubunun yüksek yem tüketimi ve enerji alımına bağlı vücut ağırlığının daha yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Tablo 4.1. ve Tablo 4.3.). Marineli ve arkadaşları (28), günlük diyete chia tohumu ve yağının eklenmesiyle karaciğerde lipit peroksidasyonunun azaldığını, böylece obeziteden kaynaklanan oksidatif strese karşı koruyucu bir rolünün olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde bulunan çalışma sonuçları, chia tohumunun yüksek yağlı diyetlerle oluşan olumsuz etkilerini azaltabileceğini göstermektedir (23, 28, 326). Bizim çalışmamızda yalnızca karaciğer ağırlığına bakılarak chia tohumunun, karaciğerde koruyucu etkisinin olduğunu söyleyemeyiz. Chia tohumu alımıyla, KAF ve KAF+CHİA grupları arasında karaciğer ağırlıkları açısından fark bulunmadığını belirtebiliriz.

Bu çalışmada beyin ağırlığı en yüksek grubun KAF grubu ($2,44\pm 0,46$ g); rölatif beyin ağırlığı en yüksek grubun ise KON grubu ($0,54\pm 0,03$) olduğu bulunmuştur. Ancak beyin ağırlıklarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.5. ve Tablo 4.6., her ikisi için $p>0,05$). Romero ve

arkadaşları (365), kafeterya diyeti alan erkek Wistar ratların beyin ağırlığı ortalamasını $1,85 \pm 0,03$ g olarak belirtmiştir. Ancak, beyin ağırlığı ve beyindeki lipid içeriğinde anlamlı bir değişme bulunmamıştır. Büyükdere ve arkadaşları (246), 12 hafta süresince kafeterya diyeti alan Wistar rat grubunun, rölatif beyin ağırlığı açısından en yüksek grup olduğunu göstermiştir. Literatürdeki kafeterya diyeti ile yapılan çalışmaların çoğunluğunun davranış mekanizmaları ve ödül gibi nedenlerle beyin ile ilişkilendirildiği gözlenmektedir (370-373). Chia tohumu alımı ile beyin ağırlığı arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Yalnızca, Wistar ratların diyetlerinin yağ kaynağı (%10 oranında) ayçiçek yağı yerine chia yağı olarak değiştirildiğinde, beyindeki ALA ve EPA düzeyinin değişmediği; ancak DHA düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (374). Bu çalışmanın sonucuna göre, yüksek miktarlarda alınan ALA'nın beyinde omega-3 yağ asitlerinden özellikle DHA'ya dönüştürüldüğü belirtilmektedir.

Bu çalışmada böbrek ağırlıkları incelendiğinde, en düşük grubun KON (sağ böbrek; $1,20 \pm 0,06$ g ve sol böbrek; $1,17 \pm 0,07$ g) ve en yüksek grubun KAF (sağ böbrek; $1,75 \pm 0,09$ g ve sol böbrek; $1,74 \pm 0,09$ g) olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.5., $p < 0,001$). Rölatif böbrek ağırlıklarında en yüksek grubun KON (sağ böbrek; % $0,33 \pm 0,02$ ve sol böbrek; % $0,32 \pm 0,01$) olduğu belirlenmiştir; fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.6., $p > 0,05$). Vücut ağırlığındaki ve vücut yağ oranındaki yüksekliğe bakılarak böbrek ağırlıklarının en yüksek kafeterya diyeti alan gruplarda gözlenmesi beklenen bir durumdur. Obezite, böbrek hasarına direkt veya indirekt olarak etki edebilmektedir (243). Büyükdere ve arkadaşları (246), kafeterya diyeti alan grubun rölatif böbrek ağırlığı ortalamasını en düşük grup olarak bulmuştur. Zeeni ve arkadaşları (243), kafeterya diyeti alan farelerin rölatif böbrek ağırlıklarının en yüksek grup olduğunu bildirmiştir. Kafeterya diyeti alan grupların organ ağırlıklarının yüksek olmasının, yüksek vücut ağırlıklarıyla orantılı olduğu düşünülmektedir (375).

Obezite durumunda metabolik sendrom ile beraber aşırı miktarda yağ depolanması gözlenmektedir. Obezitede gözlenen bu yağların inflamasyonlu olduğu bildirilmiştir (34, 376). Rodent modellerinde adipoziteyi saptamak için beyaz ve kahverengi adipoz dokular ölçülmektedir. Bu çalışmada subkutan kahverengi adipoz

doku ağırlığı en yüksek olan grubun KAF, en düşük grubun CHİA olduğu (Tablo 4.5., $p>0,05$); rölatif subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığının en düşük CHİA, en yüksek KON ve KAF gruplarında olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.6., $p>0,05$). Toplam ve rölatif perirenal adipoz doku ağırlıkları en yüksek olan grubun KAF, en düşük grubun KON olduğu saptanmıştır (Tablo 4.5. ve Tablo 4.6., her ikisi için $p<0,01$). Toplam ve rölatif epididimal adipoz doku ağırlıkları en yüksek grubun KAF, en düşük grubun KON olduğu bulunmuştur (Tablo 4.5. ve Tablo 4.6., her ikisi için $p<0,001$). Toplam beyaz adipoz doku ağırlığı en yüksek grubun KAF ($42,86\pm 10,36$ g), en düşük grubun KON ($7,42\pm 1,89$ g) olduğu saptanmıştır (Tablo 4.5., $p=0,001$). Rölatif toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları en yüksek grubun KAF, en düşük grubun KON olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.6., $p<0,001$). Sampey ve arkadaşları (34) ratlarda kafeterya diyeti alan grupta beyaz epididimal ve kahverengi adipoz dokuların kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Vücut ağırlık kazanımı sırasında makrofajların metabolik dokulara infiltrasyonu, inflamasyon, insülin direnci ve obeziteye neden olmaktadır. Aynı çalışmada kafeterya diyetinde artan yağ miktarıyla eş zamanlı olarak hem beyaz hem kahverengi adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonunun indüklendiği ayrıntılı histolojik analizlerle gösterilmiştir. Sonuçta kafeterya diyeti alan grubun adipoz dokusunda çok ciddi inflamasyonlar gözlenmektedir. Büyükdere ve arkadaşları (246), 12 haftalık takip sonrasında kafeterya diyeti alan grupta rölatif beyaz perirenal ile epididimal ve kahverengi adipoz dokuların kontrol grubunun 2-3 katı kadar olduğunu göstermiştir ($p<0,05$). Bizim çalışmamızın sonuçları, bu çalışma (246) ile benzer olarak KAF grubunun perirenal ve epididimal adipoz dokuları KON grubuna göre oldukça yüksek bulunmuş ($p<0,001$); ancak kahverengi adipoz dokuları arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.6., $p>0,05$). Zeeni ve arkadaşlarının (243) yaptığı çalışmada, 15 hafta kafeterya diyeti alan farelerde rölatif abdominal yağın (epididimal, mezentrik ve retroperitoneal) kontrol grubuna göre yaklaşık 2 katı olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Aynı çalışmada, kafeterya diyetiyle ilişkili olarak, artmış abdominal yağın, glikoz toleransı ile kolesterol seviyelerini yükselttiği ve kalp, karaciğer ve böbrek hasarlarını arttırdığı bildirilmiştir. Gomez-Smith ve arkadaşları (244) 4 ay takip edilen Sprague Dawley ratlarda, beyaz gonadal (epididimal) adipoz dokunun kafeterya diyeti alan grupta kontrol grubuna göre yüksek olduğunu

saptamışlardır ($p<0,01$). Ayrıca, kafeterya diyeti alan grupta visseral adipoz doku ağırlığının kontrol grubunun yaklaşık 2 katı fazla olduğunu göstermişlerdir ($p<0,0001$). Goularte ve arkadaşları (333), 34 hafta kafeterya diyetiyle beslenen Wistar ratlarda visseral adipoz doku ağırlığının yaklaşık 4 kat yüksek olduğunu bulmuşlardır ($p<0,05$). Yapılan bir başka çalışmada 28 gün Wistar ratlara kafeterya diyeti verildiğinde subkutan kahverengi adipoz, subkutan beyaz adipoz doku, retroperitoneal beyaz adipoz, mezenterik beyaz adipoz ve perigonadal beyaz adipoz doku ağırlıklarının kontrol grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (365). Literatürde, kısa ve uzun vadede kafeterya diyeti verildiğinde adipoz doku ağırlıklarında kontrol grubuna göre önemli artışlar olduğu saptanmıştır.

Chia tohumunun anti-obezojenik etkileri olduğu ve adipoz dokuda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (21, 23, 327, 330, 346). Poudyal ve arkadaşları (23), yüksek yağlı diyetle chia tohumu eklediklerinde ratların retroperitoneal, epididimal ve omental (midenin küçük kurvatürü ve duodenum ile karaciğer alt yüzeyi arasındaki bölge) adipoz doku ağırlıklarının azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca chia tohumu ilavesiyle retroperitoneal yağdaki toplam lipit içeriğinin azaldığı ve yağ dağılımının visseral bölgeden uzaklaştığı bildirilmiştir. Oliva ve arkadaşları (21), 3 ay süresince erkek Wistar ratların yüksek şekerli diyetine %36,2 oranında chia tohumu ilave ettiklerinde, epididimal adipoz dokunun toplam ve rölatif ağırlıklarının azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışmada, beyaz ve kahverengi adipoz dokuların toplam ve rölatif ağırlıklarının chia tohumu ilavesiyle azaldığı gözlenmiş; fakat bu azalma anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.5. ve Tablo 4.6., $p>0,05$). Souza ve arkadaşları (367) tarafından yapılan bir çalışmada, erkek Swiss farelerde yüksek yağlı diyetle %1,5 oranında chia yağı eklendiğinde; bitkisel omega-3 (ALA) kaynağı olan chia yağının düzenli alınması sonucu adipoz dokuda kahverengileşmenin olduğu bildirilmiştir. Genel olarak chia tohumu, unu veya yağın ilavesiyle adipozite miktarında gözlenen bu azalmaların chianın içeriğinde bulunan yüksek ALA içeriği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmaların çoğunluğunun (21, 23, 327, 330, 346) tersine, Miranda ve arkadaşlarının (26) çalışmasında ise, yüksek yağlı diyetle %3 oranında chia tohumu ilave edilmesiyle rölatif epididimal, retroperitoneal ve mezenterik adipoz dokuların arttığı bildirilmiştir. Chianın tohum veya un olarak kullanılması, miktarı ve müdahale süresine göre sonuçları etkileyebildiği belirtilmiştir. Adipozit hücrelerin

chia tohumuyla muamele edilmesi sonucunda, chia tohumunun adipozit olgunlaşması ve lipit birikimini engellediği ve bunun omega 3/omega 6 yağ asidi oranının 3:1 olmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (328).

Bu araştırma sonucuna göre, kafeterya diyeti tüketimi ile kahverengi ve beyaz adipoz doku miktarlarının artarak obezite gelişimine katkı sağladığı hipotezinin karşılandığı gözlenmiştir. Diyete eklenen chia tohumu ile kahverengi ve beyaz adipoz dokuların miktarında azalma belirlenmiştir. Bu sonuç, diyete eklenen chia tohumunun ratlarda adipoz doku miktarını azaltarak obezite gelişimine karşı olumlu etki sağlama hipotezini doğrulamaktadır.

5.4. Plazma Analizlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmanın sonunda ratlardan toplanan plazma örneklerinden elde edilen bulgulara göre, kolesterol değeri en yüksek olan grup KAF ($91,19 \pm 5,54$ mg/dL), en düşük grup ise CHIA ($86,47 \pm 8,42$ mg/dL) olarak bulunmuştur (Tablo 4.7. ve Şekil 4.18., $p > 0,05$). Plazma trigliserit değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Büyükdere ve arkadaşları (246), 12 hafta süresince kafeterya diyeti alan grubun plazma kolesterol ve trigliserit düzeylerinin, kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmiş; ancak plazma trigliserit değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ratlarda kafeterya diyetinin plazma total kolesterol düzeyini arttırdığını gösteren benzer çalışmalar da bulunmaktadır (377, 378). Oliva ve arkadaşları (334), kafeterya diyeti alan ratlarda plazma kolesterol değerlerinin değişmediğini göstermiştir. Farelerde yapılan çalışmalarda, kafeterya diyeti alan grupların total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin arttığı bildirilmiştir ($p < 0,05$) (243, 379). Artan abdominal yağlanmaya bağlı olarak glikoz toleransının ve kolesterol düzeylerinin arttığı saptanmıştır (243). Yüksek yağlı diyetlerle indüklenen ağırlık kazanımıyla beraber hipertrigliseridemi gözlenmektedir (350). Yüksek trigliserit düzeylerinin vücutta yağ birikimine neden olduğu bilindiği için, dolaşımdaki trigliserit düzeylerinin vücut yağıyla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (380). Ayrıca obezite durumunda, artan trigliserit düzeyleri metabolik sendrom riskini de arttırmaktadır (350). Diyetle fazla yağ alımının, dolaşımda artan trigliserit düzeylerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (381). Bu nedenle kronik olarak trigliserit düzeylerinin artması ile birlikte fazla yağ alımının artması sonucu leptin ve

insülin direnci indüklenebilmektedir. Leptin ve insülin direnci ile beraber yüksek serum trigliserit düzeyleri, fazla besin tüketimine neden olarak obezite gelişimine katkı sağlamaktadır (350).

Chia tohumunun plazma kolesterol ve trigliserit düzeyleri üzerine etkisi ise çok net değildir. Poudyal ve arkadaşları (23), yüksek yağlı diyetle %5 oranında chia tohumu eklenmesi sonucunda plazma trigliserit düzeyinde artış gözlemişler; ancak toplam kolesterol konsantrasyon düzeyinin etkilenmediğini bildirmişlerdir. Miranda ve arkadaşları (26), farelerde 16 hafta süresince hiperlipidemik diyetle %3 oranında chia unu eklediklerinde total kolesterol düzeylerinin bundan etkilenmediğini belirtmişlerdir ($p>0,05$). Chicco ve arkadaşları (19), 3 hafta süresince erkek Wistar ratların sükrözdan zengin diyetine %36,2 oranında chia tohumu eklediklerinde plazma total kolesterol düzeyinin azaldığını belirlemiştir ($p<0,001$). Ayerza ve Coates (18), kontrol diyetiyle beslenen ratlara 4 hafta süresince chia tohumu verildiğinde hipokolesterolemik etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Chia tohumunun plazma kolesterol düzeyini düşürücü bu etkisinin, içeriğindeki yüksek ALA'dan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ihara ve arkadaşları (382), ALA'nın serum kolesterolünü düşürme etkisinin linoleik asitten daha güçlü olduğunu bildirmişlerdir. Alfa-linolenik asidin plazma kolesterolündeki olası etki mekanizmasının, vücutta EPA'ya dönüşümünden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (383). Ayrıca, chia tohumunun yüksek çözünür posa içeriğine sahip olmasının da ratlarda ve diğer rodentlerde plazma kolesterol düzeyini azaltıcı etki gösterebildiği bildirilmiştir (384, 385). Bu nedenle, ALA'nın EPA'ya dönüşümü ve chia tohumu içeren diyetlerdeki yüksek çözünür posa içeriği, yüksek yağlı veya karbonhidratlı diyetlerle beslenen ratlarda hiperkolesteroleminin azalmasındaki olası mekanizmalar olarak düşünülmektedir. Fernandez-Martinez ve arkadaşları (27), akut dislipidemi ve steatohepatit geliştikten sonra ratlara 4 hafta süresince %15 oranında verilen chia tohumunun, trigliserit ve kolesterol düzeylerini azalttığını göstermiştir. Oliva ve arkadaşları (330), ratlarda yüksek sükrözlu diyetle %36,2 oranında chia tohumu eklediklerinde serum trigliserit ve kolesterol düzeylerinin azalarak referans değere yaklaştığını gözlemişlerdir. Bu çalışmada ise KAF+CHİA grubunun kolesterol değerinin KAF grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiş olsa da, bu fark anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.7. ve Şekil 4.18., $p>0,05$). Bunun nedeninin, çalışmalarda

kullanılan chia tohumu oranlarının farklı olması ve kafeterya diyetinin plazma kolesterol ile trigliserit düzeylerini fazla yükseltmesinden dolayı, kullanılan chia tohumunun içeriğindeki ALA miktarının yetersiz olması düşünülmektedir. Literatürde kafeterya diyeti üzerinde chia tohumunun etkilerini gösteren bir çalışma olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Bu çalışmada plazma glikoz düzeyi en yüksek grubun KAF+CHİA (225,71±18,82 mg/dL), en düşük grubun ise CHİA (177,14±23,37 mg/dL) olduğu bulunmuştur (Tablo 4.7., p>0,05). Plazma insülin düzeyi en yüksek grubun KAF (8,34±0,36 ng/mL), en düşük grubun KON (8,04±0,23 ng/mL) olduğu saptanmıştır (Tablo 4.7. ve Şekil 4.18., p>0,05). Kafeterya diyeti ile beslenme sonucunda, yüksek plazma glikoz ve insülin değerleri ile azalan glikoz ve insülin toleransı gözlenmektedir (34). Büyükdere ve arkadaşları (246) çalışmalarında, ratlarda kafeterya diyeti alımıyla plazma glikozu ve insülin değerlerinin diyetten etkilenmediğini göstermişlerdir (p>0,05). Oliva ve arkadaşları (334) tarafından yapılan çalışmada da bu çalışmaya (246) benzer olarak kafeterya diyeti alımıyla glikoz düzeylerinde bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu çalışmalar (246, 334) ve bizim çalışmamızın tersine, literatürde rodentlerde yapılan kafeterya diyeti çalışmalarının çoğunda, kafeterya diyeti alan grubun hiperglisemi, hiperinsülinemi ve glikoz intoleransı gösterdiği bildirilmiştir (34, 243, 343, 379). Gomez-Smith ve arkadaşları (244), üç ay süresince kafeterya diyeti verilen ratlara sonrasında bir ay boyunca kontrol diyeti verildiğinde plazma insülin ve glikoz değerlerinde azalma gözlemişlerdir. Böylece kafeterya diyeti sonucu gözlenen hiperinsülinemi ve glikoz intoleransının geri dönüşümlü olabileceğini bildirmişlerdir. Geçmişe dönük kan glikoz değerini yorumlayabilmek için bakılan Hemoglobin A1c değeri en yüksek grubun KAF+CHİA olduğu (106,98±4,00 ng/mL) gözlenmiştir (Tablo 4.7. ve Şekil 4.18., p>0,05). Andrade ve arkadaşları (386), tarafından yapılan bir çalışmada, 10 haftalık erkek Wistar ratlara 56 gün süresince kafeterya diyeti verdiklerinde hemoglobin A1c düzeylerinde artma gözlenmiştir. Hasegawa ve arkadaşları (387), kafeterya diyeti alan farelerde çalışmanın 15, 20 ve 30. haftalarında HbA1c düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek gözlendiğini; ancak çalışma süresince devamlı olarak artmadığını bildirmiştir. Yüksek miktarda adipoz dokuya sahip olmanın, glikoz intoleransı ve insülin direnciyle ilişkili olduğunu gösteren

çalışmalar bulunmaktadır (388-390). Bizim çalışmamızda bozulmuş glikoz intoleransının gözlenmemesinin nedeni çalışma süresi, diyet modellerindeki farklılıklar ve kullanılan rat türünden kaynaklı olabilir. Yüksek yağlı diyetle beslenen rodentlerin bazılarında obezitenin metabolik parametrelerinde direnç veya baskılanma olabileceği de gösterilmiştir (391).

Chia tohumunun diyete eklenmesinin plazma glikoz ve insülin değerleri üzerindeki etkisini gösteren çalışma sonuçları çelişkilidir. Chicco ve arkadaşları (19), Wistar ratların yüksek sükrözlu diyetine %36,2 oranında chia tohumu eklediklerinde, üç haftada insülin direnci gelişiminin önlendiği; sekiz haftada ise insülin direncinin normale döndüğü gösterilmiştir. Marineli ve arkadaşları (22), ratlarda chia tohumu ile chia yağının glikoz ve insülin toleransını iyileştirdiği, ancak hiperinsülinemiği azaltmadığı bildirilmiştir. Oliva ve arkadaşları (330) erkek Wistar ratlara 3 ay boyunca yüksek sükrözlu diyet verdikten sonra 3 ay süresince de diyetlerine %36,2 oranında chia tohumu ekleyerek toplam 6 ay takip etmişlerdir. Chia tohumu eklenen grubun serum glikoz değerleri düşerek kontrol grubuna yaklaşmıştır ($p<0,05$); ancak serum insülin değerlerinde fark gözlenmemiştir. İnsülin duyarlılığı ise chia tohumu eklenen grupta artmıştır ($p<0,05$). Çalışmanın sonucunda yüksek sükrözlu diyete chia tohumu eklenmesiyle vücut yağ miktarı azalmış ve visseral adipozitede yağ asit taşınımı, oksidasyonu ve lipogenezis ile insülin duyarlılığının arttığı bildirilmiştir. Enes ve arkadaşları (368) tarafından yapılan bir çalışmada yüksek yağlı ve fruktozlu diyete %14,7 oranında chia unu veya %4 oranında chia yağı ilave edilmesi sonucunda yalnızca chia yağının glikoz metabolizmasını düzelttiği bildirilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada 16 hafta süresince yüksek yağlı diyete %3 oranında chia unu eklendiğinde insülin düzeyinde anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilmiştir (26). Yağ depolarındaki artışın, obezitede kronik olarak çok sık ortaya çıkan subklinik inflamatuvar durumu indüklediği ve sonunda sitokinlerin üretimini artırarak insülin direnci gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). Fonte-Faria ve arkadaşları (296), yüksek yağlı diyet alan farelerin diyetine chia yağı eklendiğinde glikoz seviyeleri ile insülin toleransının iyileştiği ve serum insülin düzeyinin düştüğünü gözlemişlerdir. Chia tohumunun yüksek posa içeriğinin glikoz ve insülin toleransında iyileşmeye neden olabileceği düşünülse de, chia tohumunun yüksek ALA içeriğinin glikoz ve insülin direncini iyileştiren bir biyoaktif bileşen

olabileceğini gösteren sonuçlar vardır (368). Chia tohumunun içeriğinin, tür ve yetiştiği ortam koşullarından (sıcaklık, iklim ve toprak) etkilenebildiği de düşünülmelidir (392). Bu çalışmada KAF+CHİA grubunun insülin değerinin KAF grubuna göre daha düşük olduğu gözlemlense de, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.7. ve Şekil 4.18., $p>0,05$).

C-peptit, pankreatik beta hücrelerinden salınmaktadır ve fizyolojisi gereği insülin sekresyonunun önemli bir ölçütüdür. C-peptit insülin ile aynı molar konsantrasyonlarda pankreastan salınmaktadır. Yarılanma ömrünün insülininden daha uzun olduğu ve dolaşımında insüline göre beş kat daha fazla konsantrasyonda bulunduğu için insülin ile birlikte değerlendirilebilmektedir (134). Aynı zamanda diyabetik bireylerde plazma C-peptit düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir (393). Bu çalışmada plazma C-peptit düzeyi en yüksek olan grubun KAF+CHİA ($2,85\pm 0,85$ ng/mL), en düşük grubun KON ($1,15\pm 0,42$ ng/mL) olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.7. ve Şekil 4.18., $p>0,05$). Castell-Auvi ve arkadaşları (394) tarafından yapılan bir çalışmada, dişi Wistar ratlara 17 hafta süresince kafeterya diyeti verdiklerinde, kontrol grubuna göre plazma insülin ve C-peptit düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (her ikisi için, $p<0,05$). Bu durumun pankreas tarafından artan insülin sekresyonunu gösterdiği belirtilmiştir. Bu çalışmada da kafeterya diyeti alan grubun C-peptit düzeyleri daha yüksek bulunmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.7., $p>0,05$). Ayrıca C-peptit düzeyi ile toplam enerji, karbonhidrat, şeker, yağ, doymuş yağ ve sodyum alımı, son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, haftalık ortalama ağırlık artışı, vücut yağ oranı ve toplam beyaz adipoz doku arasında pozitif ilişki bulunmuştur (Tablo 4.10., hepsi için $p<0,05$). Pozitif ilişkili bulunan bu parametrelerin kafeterya diyetine bağlı gözlenen obezitede yükseldiği bilinmektedir (34, 242-244, 246). Ratlarda yapılan bir çalışmada yüksek yağlı-sükrozlu diyet alımına bağlı plazma insülin ve C-peptit düzeylerinin arttığı; bu diyeti alan ratların ağırlık kazanımlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (122). Obeziteye bağlı artan adipozite, insülin direnci ve dislipidemiyle beraber gözlenmektedir (395, 396). Buna bağlı olarak C-peptit düzeylerinin yükselmesi obezitedeki artan adipoziteyle ilişkilendirilebilmektedir. Chia tohumu alımı ile C-peptit düzeylerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Chia tohumunun glikoz ve insülin salınımı üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalara göre, chia

tohumu alımıyla C-peptit düzeylerinin düşmesi beklenmektedir. Ancak bu çalışmada chia tohumunun böyle bir etkisi gözlenmemiştir (Tablo 4.7. ve Şekil 4.18., $p>0,05$). Chia tohumunun plazma insülin ve glikoz düzeyleri üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı göz önüne alındığında, bu çalışmanın sonucunda 15 haftalık kafeterya diyetiyle beraber chia tohumu alımının glisemik yanıtta bir etkisinin olmadığı yorumu yapılabilir.

Bu çalışmada plazma leptin düzeyi en yüksek KAF grubunda ($6,26\pm 1,78$ ng/mL), en düşük KON grubunda ($1,20\pm 0,26$ ng/mL) gösterilmiştir (Tablo 4.7. ve Şekil 4.18., $p<0,05$). Büyükdere ve arkadaşları (246) kafeterya diyeti ile 12 hafta boyunca beslenen ratlarda, diyetin plazma leptin düzeyine etki ettiğini ve kafeterya diyeti alan grubun plazma leptin konsantrasyonlarının kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bildirmiştir ($p<0,001$). Bu durum obeziteyle ilişkili olan leptin direncini belirtmektedir. Artan plazma leptin düzeylerinin, insüline duyarlı dokularda fazla trigliserit birikimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (142). Aynı zamanda fazla yağ depolanmasının, leptin ve insülinde kronik değişikliklere neden olacağı da rapor edilmiştir (350). Kafeterya diyetiyle indüklenen obez farelerdeki plazma leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre 4-5 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir (379). Bu çalışmanın sonucunda, leptinin, iştah baskılanmasını indüklediği düşünüldüğünde, kafeterya diyeti gruplarının hiperfajik davranışlarının leptin direncinin güçlü bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Chia tohumunun rodentlerde leptin düzeyini düşürücü etkisi gösterilmiştir (296). Sütten yeni kesilmiş Swiss erkek fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, 130 gün boyunca yüksek yağlı diyete %1,5 oranında chia yağı eklenmesiyle plazma leptin konsantrasyonlarında azalma gözlenmiştir ($p<0,05$) (367). Bu çalışmada KAF+CHİA grubunun leptin düzeyinin KAF grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiş; ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.7. ve Şekil 4.18., $p>0,05$). Plazma leptin düzeyi ile toplam enerji, karbonhidrat, şeker, yağ, doymuş yağ ve sodyum alımı; son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, haftalık ortalama ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ, vücut yağ oranı ve toplam beyaz adipoz doku arasında pozitif ilişki bulunmuştur (Tablo 4.10., hepsi için $p<0,05$). Artan plazma leptin düzeylerinin, dokularda fazla trigliserit birikimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (142). Sadowska ve arkadaşları (351), ratlara yüksek sükrözlu veya fruktozlu diyet verdiklerinde plazma leptin düzeylerinin

kontrol grubuna göre yükseldiğini belirtmiştir. Ayrıca, bu gruplarda son vücut ağırlığı ve ağırlık kazanımının da daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Belirtilen bu antropometrik parametrelerin artışı, obezite ile ilişkili adipozite artışını göstermektedir (34, 242-244, 246). Adipozite artışı ise leptin düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır (350). Buna göre, leptin düzeylerindeki artış ile obezite ve adipozite artışının ilişkili olduğu söylenebilir. Bu çalışmada adiponektin düzeyi en yüksek grubun KAF+CHİA ($92,62 \pm 2,30$ ng/mL), en düşük grubun CHİA ($63,33 \pm 15,90$ ng/mL) olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.7. ve $p > 0,05$). Yüksek yağlı diyet alan ratlarda dolaşımdaki adiponektin, leptin, trigliserit ve total kolesterol düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (397). İnsülinin adiponektin düzeylerini düşürdüğü ve tip 1 diyabetik bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre adiponektin düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (167, 168). Hiperinsülineminin, insülin direncine neden olarak dolaşımdaki adiponektin düzeyleri üzerinde negatif bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir. Ancak hiperinsülinemi ve insülin direnci, çoğunlukla birlikte gözlendiği için yalnızca ikisi arasındaki ilişkiye bakarak neden-sonuç ilişkisi belirtmek zordur (142). Ancak yüksek yağlı diyet alan ratlarda plazma adiponektin düzeyinin düştüğü de bildirilmiştir (343). Bortolin ve arkadaşları (343), Wistar ratlarda kontrol grubuna göre serum açlık leptin düzeyinin kafeterya diyetinde daha yüksek, adiponektin düzeyinin ise daha düşük olduğunu göstermiştir (her ikisi için $p > 0,05$). Bizim çalışmamızda da adiponektin düzeylerinin kafeterya diyeti alan gruplarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.7. ve Şekil 4.18., $p > 0,05$). Adiponektinin insülin sinyalini arttırdığı ve dokularda trigiserit içeriğini azaltıcı bir rolü olduğu da bilinmektedir (142). Obezitede adiponektin düzeylerini etkileyen yollar tam olarak çözümlenmediği için plazmaki değişimleri üzerine çok net bir yorum yapılamamaktadır. Bizim çalışmamızda KAF grubunda gözlenen plazmadaki yüksek insülin düzeylerinin, adiponektin düzeyini etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Miranda ve arkadaşları (26), 16 hafta yüksek yağlı diyete %3 oranında chia unu eklenen farelerde adiponektin düzeyinde bir azalma gözlendiğini ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda KAF+CHİA grubunun adiponektin değeri KAF grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p > 0,05$). Chia tohumu eklenmesinin adiponektin düzeyleri üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir.

Bu araştırma sonucuna göre, kafeterya diyeti tüketimi ile plazma kolesterol, insülin, leptin, C peptit ve adiponektin parametrelerinde farklılıklar gözlenirken; bunlardan yalnızca leptin parametresinde gözlenen farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu nedenle, kafeterya diyeti ile gelişen obeziteye bağlı olarak bazı biyokimyasal parametrelerin değiştiği hipotezi tam olarak karşılanamamıştır. Diyete chia tohumu eklenmesi sonucu plazma kolesterol, insülin ve leptin düzeylerinde azalma gözlenirken, bunlardan sadece leptin parametresinde gözlenen farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu nedenle, diyete eklenen chia tohumunun biyokimyasal parametreler üzerinde gösterdiği olumlu etki hipotezinin tam olarak karşılanamadığı belirlenmiştir.

5.5. Gen Analizlerinin Değerlendirilmesi

Beyaz adipoz doku gelişimi, besinlerin enerji içeriği ve bireylerin genetik geçmişi gibi faktörler tarafından düzenlenmektedir (398). Diyetle alınan omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin, rodentlerde adipoziteyi azaltma ve insülin duyarlılığını artırma gibi yararlı etkileri bulunmaktadır (24). Çoklu doymamış yağ asitleri, adipoz hücre ve karaciğer fonksiyonlarını temel transkripsiyon faktörlerinin fazlalığı ve aktivitelerinin modülasyonu aracılığıyla düzenlemektedir. Peroksizom proliferatör-aktif reseptörleri ($PPAR\alpha/\delta/\gamma$) ve sterol düzenleyici element-bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c) gibi bu transkripsiyon faktörleri, besin ögesi sensörleri olarak hareket etmektedir. Ancak, obezite durumunda adipoz dokuda trigliserit depolanması arttığı için, adipoz hücre fonksiyonu için elzem olan $PPAR\delta$ ve SREBP-1c gibi çoğu lipojenik gen aynı kritik besin ögesi sensörlerinin duyarsızlaşmasından dolayı down-regüle olmaktadır (24). Çoklu doymamış yağ asitlerinin, $PPAR\alpha$ 'yı, direkt *in vivo* olarak aktive edebilen ilk yağ bileşeni olduğu gösterilmiştir (399). Karaciğerde ve adipoz dokuda, $PPAR\alpha$, yağ asidi taşınması ve proteinlerin bağlanması, yağ açıl-CoA sentezi, mikrozomal, peroksizomal ve mitokondriyal yollar aracılığıyla yağ asidi oksidasyonu, ketogenezis ve yağ asidi desatürasyonu gibi glikoz ve lipid metabolizmasındaki önemli genleri düzenlemektedir. Adipoz hücrelerde en fazla bulunan PPAR formu $PPAR\gamma$ 'dır (220). Aktif $PPAR\gamma$, yağ asidi taşıyıcılarının ve lipoprotein lipazın transkripsiyonunu indükler, adipozite farklılaşmasını iyileştirir ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini engeller (220).

SREBP-1c, SREBP-1'in %90'ını oluşturur ve lipojenik gen transkripsiyonunun belirleyicisidir (205, 209). SREBP-1c karaciğer ve beyaz ve kahverengi adipoz dokularda baskın bulunan SREBP izoformu olup aynı zamanda yağ asidi ve trigliserit sentezi için düzenleyici bir kilit faktör olarak bilinmektedir (204, 205). SREBP'ler lipojenik genlerin ekspresyonlarını kontrol ettiği için, çoklu doymamış yağ asitlerinin SREBP ekspresyonunu inhibe ederek lipogenezi baskılayabileceği düşünülmektedir. Transgenik farelerin olgun adipoz hücrelerinde SREBP-1c'nin fazla ekspresyonu, lipodistrofiye, diyabet ve yağlı karaciğere benzer bir fenotipe ve adipozit farklılaşmasının engellenmesine neden olmaktadır (211). Adipoz doku büyümesi, SREBP-1c aracılığıyla insülin ve leptin tarafından düzenlenmektedir (400). Vithayathil ve arkadaşları (401), gebelik ve laktasyon döneminde kafeterya diyetiyle obezogenik çevreye maruz bırakılan Wistar ratların yavrularında, temel lipojenik transkript faktör olan SREBP-1c'nin beyaz adipoz doku ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir. Düşük SREBP-1c ekspresyonunun artan yağ deposunun bir sonucu olduğu bildirilmiştir. Obez insanlarda yapılan çalışmalarda düşük SREBP-1c düzeyleri saptanmış ve farelerde leptin tarafından bu genin baskılandığı gösterilmiştir (402, 403). Bu çalışmada en düşük SREBP-1c rölatif gen ekspresyon düzeyinin KAF grubunda olduğunu gözlenmesi, literatürle uyumlu bulunmuştur (Şekil 4.19.). Chia tohumunun içeriğinde bulunan ALA'nın SREBP-1c gen ekspresyonunu hem azalttığına hem de arttırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır (17, 231, 328-330, 346). Adipozit hücrelerinin artan oranlarda chia tohumuyla muamele edildiği bir çalışmada, SREBP-1c gen ekspresyon düzeyinin arttığı ve bu durumun chia tohumunun yağ asit kompozisyonunun, lipolizi düzenlemesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (328). Reyna Gallegos ve arkadaşları (231) ratlara yüksek oranda ALA içeren chia yağıyla birlikte yüksek antosiyanidin içeriğine sahip mor mısır ekstraktı verdiklerinde, hepatik SREBP-1c gen ekspresyon düzeyinin antosiyanin içermeyen sadece chia yağı alan grupta yükseldiğini gözlemişlerdir. Bu durum, SREBP-1c ekspresyonunun artmasına ALA'nın neden olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. KAF+CHİA grubunun KON ve KAF gruplarına göre ($p<0,05$); CHİA grubunun KAF grubuna göre daha yüksek SREBP-1c ekspresyon düzeylerine sahip olmasının, chia tohumunun yüksek ALA içeriği ile ilişkili olabileceği

düşünülmektedir (Şekil 4.19., her biri $p<0,05$). Temel lipojenik transkripsiyon faktörü olan SREBP-1c'nin adipoz dokudaki mRNA ekspresyonunun, omega 3 çoklu doymamış yağ asitleri olan ALA, EPA ve DHA ile ters ilişkili ve omega 6 çoklu doymamış yağ asitleriyle pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (21, 404). Rincon-Cervera ve arkadaşları (17) ratlarda yaptıkları çalışmada, farklı ALA içeriğine sahip bitkisel yağlarla diyetlerin yağ içeriği değiştirildiğinde, ALA düzeyi arttıkça hepatik SREBP-1c ekspresyon düzeyinin azaldığını ve chia yağıyla (%63 ALA içeren) beslenen grubun en düşük ekspresyon düzeyine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Oliva ve arkadaşları (330), ratlarda yüksek sükrözlu diyetle %36,2 oranında chia tohumu eklediklerinde, adipoz dokudaki SREBP-1 ekspresyon düzeyinin azaldığını; yüksek sükrözlu grupta kontrol grubuna göre arttığını göstermişlerdir ($p<0,05$). Ferreira ve arkadaşları (346) ratlara yüksek yağlı ve şekerli diyetle %36,2 oranında chia tohumu eklediklerinde, iskelet kasında SREBP-1 ekspresyon düzeyinin azaldığını bildirmişlerdir. SREBP-1c'nin kasta ekspresyon düzeyinin artması, yağ depolanmasına ve insülin direncine neden olabilmektedir. Bu çalışmada, chia tohumu alımıyla insülin duyarlılığında iyileşme ve kas lipotoksitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (346). Avila-Nava ve arkadaşları (329), yüksek yağlı ve sükrözlu diyet alan ratların kontrol grubuna göre beyaz adipoz dokuda SREBP-1c ekspresyon düzeylerinin düşük olduğunu göstermiştir. Yüksek yağlı ve sükrözlu diyet alan gruba 3 ay sonra chia tohumu içeren az yağlı ve sağlıklı pre-hispanik Meksika diyeti 3 ay süreyle uygulandığında ise SREBP-1c ekspresyon düzeyinin daha da düşük olduğu gözlenmiştir. Chia tohumunun SREBP-1c ekspresyonunu azaltıcı etkisini gösteren çalışmalarda kullanılan chia tohumu miktarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Beyaz adipoz dokuda SREBP-1c ekspresyonunun artmasına kullanılan chia tohumunun artan miktarının ALA miktarındaki artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Uncoupling proteinler (UCP'ler), obezite ve diyabet gibi enerji dengesinin bozulduğu hastalıklarda önemlidir (223). UCP1 ekspresyonu çoğunlukla kahverengi adipoz dokuda gözlenmektedir (224). UCP2'nin ekspresyonunun, UCP1'e göre makrofajdan zengin dokularda daha fazla gözlendiği ve yağlı beslenmeyle beyaz adipoz dokuda up-regüle olduğu bildirilmiştir (223). UCP2 ekspresyonu çoğunlukla beyaz adipoz dokuda; ayrıca kahverengi adipoz, kas ve immun sistem dokularında

gözlenmekte olup hiperinsülinemi ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (222). UCP2 diğer UCP'lerden önemli bir farkla ayrılmaktadır: ekspresyonu sempatik sinir sistemi tarafından değil, diyetle düzenlenmektedir. Ayrıca UCP2 ekspresyonunun soğuk tarafından değil; diyet tarafından indüklendiği gösterilmiştir. Bu nedenle besinlerin metabolik etkinliğini düzenleyebilen ve diyet tarafından indüklenen termogeneizde yer alan bir gen olarak tanımlanmaktadır (223). Diyetle yağ tüketimi arttıkça ekspresyonunun artması beklenmektedir (223). Bu çalışmada UCP2 rölatif gen ekspresyon düzeyi en yüksek KON grubunda ve en düşük ise KAF+CHİA grubunda olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.19.). CHİA ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre daha düşük ekspresyon düzeyine sahip olmaları, chia tohumunun adipoz dokuda UCP2 gen ekspresyonunu azaltıcı etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (Şekil 4.19., her ikisi için; $p < 0,05$). Creus ve arkadaşları (345), chia tohumu verilen obez ratların kalp kasındaki UCP2 ekspresyonunun gruplar arasında değişmediğini göstermiştir. Literatürde chia tohumunun UCP2 ekspresyonu üzerinde etkisini gösteren başka çalışma bulunmamaktadır. Obeziteye dirençli A/J tür farelerde yüksek yağlı diyet tüketimiyle adipoz dokuda UCP2 ekspresyonunun arttığı, ancak obezite ve diyabete yatkın B6 tür farelerde ise değişiklik olmadığı bildirilmiştir (223). Surwit ve arkadaşları (222) tarafından obeziteye dirençli A/J tür farelerde 2 hafta süresince yüksek yağlı diyet tüketimiyle beyaz adipoz dokuda UCP2 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Ancak aynı çalışmada yüksek yağlı diyet ve kontrol diyeti alan B6 türü farelerde, beyaz adipoz dokuda UCP2 ekspresyon düzeyleri arasında fark bulunamamıştır. Tüm gruplarda kahverengi adipoz doku ve iskelet kasındaki UCP2 ekspresyon düzeyleri arasında da fark bulunamamıştır. Diyetle yağ alımına yanıt olarak, UCP2 ekspresyonunu düzenleyen mekanizmalarda dokuya özgü farklılıklar olabileceği bildirilmiştir. Diyetle yağ alımındaki değişiklikler, beyaz adipoz dokuda UCP2 gen ekspresyonunu etkilememiştir. Adipoz dokuda UCP2 ekspresyon düzeylerindeki artışın, yağ dokusunu arttırmak yerine enerjiyi ısı olarak kullandığı için obeziteye karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir (222). Literatürde yüksek yağlı diyetlerin tüketimiyle UCP2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (223). Bizim çalışmamızın sonucuna göre KAF grubundaki düşük UCP2 ekspresyonu beklenen bir sonuç değildir. Corbalán ve arkadaşları (405), kafeterya diyeti alan ratlarda gastrocnemius kasında UCP3 gen ekspresyonunun

down-regüle olmasıyla birlikte mitokondriyal oksijen tüketiminin önemli düzeyde (%31) azaldığını göstermiştir. Yüksek yağlı diyet tüketen grupta ikisinin birlikte gözlenmesinin, trigliserit birikimini destekleyebilecek düşük yağ oksidasyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, KAF grubunda gözlenen düşük UCP2 ekspresyonunda bu durumun etkili olabileceği düşünülmektedir. UCP3, UCP ailesinden gelen, daha çok iskelet kası ve kahverengi adipoz dokuda ekspresyonu yüksek uncoupling proteindir (225). Çalışmamızda mitokondriyal oksijen tüketiminin değerlendirilmemesi çalışmanın bir limitasyonu olarak belirtebiliriz. UCP2'nin önemli görevlerinden biri de, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini modüle etmektir (406). Hipertansiyon ve inme geliştirilen hayvan modellerinde, UCP2 geninin down-regülasyonu, renal ve serebrovasküler hasara yatkınlığın kilit belirteci olarak bildirilmektedir (407). UCP2'nin mitokondrideki görevlerinden dolayı, UCP2 ekspresyonunda azalma, mitokondriyal disfonksiyon, ROS birikimi ve hücre ölümünün kuvvetli göstericisidir. Bu nedenle çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (407). Farelerde yüksek yağlı diyet tüketimi sonrası gözlenen vasküler hasar, aortta artan oksidatif strese bağlı azalan UCP2 ekspresyon düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (408). Aortta gözlenen düşük UCP2 ekspresyonunun, normal insülinemi düzeyine sahip farelerde lipit birikimi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (408). Ayrıca yüksek yağlı diyet alan ratlarda, UCP2 ekspresyon değişimi ile renal hasar gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu da bildirilmiştir (409). Aynı ratların beyin, kalp ve böbreklerinde UCP2 ekspresyonunun down-regülasyonu ile hipertansiyon arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur. Hipertansiyon ile ilişkili UCP2 baskılanması, tüm dokularda yüksek oksidatif stres birikimi ve inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada da, yüksek oksijen tüketimi yoluyla mitokondriyal membran potansiyeli ve ROS üretiminin azalması, UCP2 ile ilişkilendirilmiştir (410). Bu çalışmalarda gözlenen renal hasarlar, serebrovasküler hasarlar, ROS üretiminin artması, lipit birikimi (407-410) gibi tüm sorunlar obezite ile ilişkili metabolik durumlardır (411). Bizim çalışmamızda kafeterya diyeti sonrası bu hasarlardan biri veya birkaçı gözlenmiş olabileceği için, UCP2 geni down-regülasyonunun gözlenmiş olabileceği düşünülmektedir.

Chia tohumu alımı ile UCP2 gen ekspresyonunu gösteren bir tane çalışma bulunmaktadır (345). Bunun dışında omega-3 yağ asitlerinin UCP2 ekspresyonu

üzerindeki etkileri çalışılmıştır (390, 412). Tsuboyama ve arkadaşları (412), yüksek yağlı diyet alan farelerin diyetlerine balık yağı ve ayçiçek yağı eklediklerinde, balık yağı alan grubun adipoz dokusunda UCP2 ekspresyonunun down-regüle olduğunu göstermiştir. Soria ve arkadaşları (390), kafeterya diyeti alan ratların diyetlerine balık yağı eklediklerinde beyaz adipoz dokuda UCP2 ekspresyonunun down-regüle olduğunu belirlemişlerdir. Azalan UCP2 ekspresyonuyla beraber plazmada serbest yağ asidi düzeylerinin normalleştiği bildirilmiştir. UCP2 ekspresyonunun adipoz dokuda nasıl azaldığına dair mekanizmalar tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak, diyetle balık yağı alındığında, dolaşımda bulunan serbest yağ asitlerinin adipoz dokudaki UCP2 regülasyonu üzerine etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda yüksek EPA/DHA kaynağı olmasa da bitkisel kaynaklı omega-3 olan ALA'dan zengin olan chia tohumu kullanılmıştır (18). EPA ve DHA'nın adipozitlerde lipid membran fosfolipit yapılarına katılması ile adipoz doku disfonksiyonu üzerine yararlı etkileri vardır. Omega-3'ün adipozit membranlarına katılması inflamatuvar aracılardan üretimini engelleyerek antiinflamatuvar etki göstermektedir (390). Bizim çalışmamızda kullanılan chia tohumunun omega-3 kaynağı olan ALA, EPA ve DHA'nın prekürsörü olup (413), UCP2 ekspresyon düzeylerinin düşmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (Şekil 4.19., $p < 0,05$). Bunun nedeni, omega-3 alımı ile dolaşımdaki serbest yağ asitleri arasındaki ilişkiden kaynaklı olabilir. Adipoz dokuda UCP2 ekspresyonu üzerinde omega 3 kaynaklarının etkilerine ait mekanizmaların ayrıntılı olarak çalışılması gerekmektedir.

PPAR α , yağ asit oksidasyonu ile ilgili enzimlerin transkripsiyonunu kontrol ederken, PPAR γ ise yağ asit senteziyle ilişkili enzimleri regüle eder (414). Bu çalışmada beyaz adipoz dokuda PPAR α ve PPAR γ rölatif gen ekspresyon düzeylerinin en yüksek KON; en düşük KAF grubunda olduğu saptanmıştır (Şekil 4.19.). Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde PPAR α 'nın karaciğerde obezitenin indüklediği kronik inflamasyona karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (415). PPAR α 'nın yağ asit oksidasyonunda önemli role sahip olması ve inflamasyona karşı koruyucu olması gibi olumlu etkileri düşünüldüğünde, KAF grubunda ekspresyonunun düşük çıkması beklenen bir durumdur. Ayrıca, toplam enerji alımı, yağ alımı, sodyum alımı, son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ,

haftalık ortalama ağırlık artışı, vücut yağ oranı ve toplam beyaz adipoz doku ile PPAR α ekspresyon düzeyi arasında negatif korelasyonlar saptanmıştır (Tablo 4.10., $p < 0,05$). Belirtilen bu antropometrik parametrelerin artışı, obezite sonucu kaynaklanan adipozite artışını göstermektedir (34, 242-244, 246). Adipozite artışına neden olan bu antropometrik ölçüm değerleri ile besin öğeleri ve enerji alımının artması sonucu PPAR α ekspresyon düzeyinin azalması beklenmektedir. PPAR α ekspresyon düzeyinin artan ağırlık kazanımıyla düştüğü bildirilmiştir (416). KAF grubunda obezite kaynaklı yukarıda belirtilen tüm parametreler yüksek, PPAR α ekspresyonu ise düşük bulunmuştur (Şekil 4.19.). PPAR γ aktivitesinin farelerde metabolik sendrom ve insülin direncini makrofaj indüksiyonunu baskılayarak iyileştirdiği gösterilmiştir (417). Akieda-Asai ve arkadaşları (391), ratlarda visseral adipoz dokudan izole edilen PPAR γ gen ekspresyon düzeylerinin, kafeterya diyeti verilen grupta kontrol grubundan yüksek olduğunu bulmuştur ($p > 0,05$). Lopez ve arkadaşlarının (418) yaptıkları çalışmada, ratlarda kafeterya diyeti ile geliştirilen obezitede, adipoz dokudaki PPAR γ gen ekspresyonunun kafeterya diyeti alan grupta up-regüle olduğu bildirilmiştir. Kısa süreli diyet değişikliklerinde (8 gün), PPAR γ düzeylerinin down-regüle olmasının sebebinin, fazla yeni adipozit gözlenmesinden kaçınmak için olabileceği; ancak yüksek yağlı diyete uzun süreli devam edilmesinin (30 gün) PPAR-kaynaklı adipozit farklılaşması yoluyla beyaz adipoz dokuyu değiştirebildiği bildirilmiştir (398). Bu çalışmada PPAR γ ekspresyon düzeyleri arasındaki fark, anlamlı bulunmamıştır (Şekil 4.19., $p > 0,05$). Ancak, son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, BKİ, haftalık ortalama ağırlık artışı, vücut yağ oranı ve toplam beyaz adipoz doku ile PPAR γ ekspresyon düzeyi arasında negatif korelasyonlar saptanmıştır (Tablo 4.10., $p < 0,05$). Belirtilen bu antropometrik parametrelerin artışı, obezite sonucu kaynaklanan adipozite artışını göstermektedir (34, 242-244, 246). Adipozite artışına neden olan bu antropometrik ölçüm değerlerinin artması sonucu PPAR γ ekspresyon düzeyinin azalması beklenmektedir. Bu durum, KAF grubunda PPAR γ gen ekspresyon düzeyinin düşük çıkması ile uyumlu bulunmuştur. KAF grubunda leptin düzeyinin yüksek olması ve leptinin adipoz dokuda PPAR γ gen ekspresyon düzeyini düşürmedeki etkisi bilindiği için, düşük ekspresyonun sebebinin leptin aracılı olabileceği düşünülmektedir. Abbasi ve arkadaşları (419), ratlara intraperitoneal leptin enjeksiyonu yaptıklarında adipoz

dokuda PPAR γ gen ekspresyon düzeyinin daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Buna göre, ratların adipoz dokusunda PPAR γ mRNA ekspresyonunu baskılayan leptin sinyalinin lipogenez yerine lipolizle sonuçlanabileceği bildirilmiştir (419). Bizim çalışmamızda, bu çalışmaya uyumlu olarak (419), plazma leptin düzeyi ile PPAR γ ve PPAR α gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (Tablo 4.11., $p<0,01$). Ayrıca, rodentlerde adipoz dokuda PPAR α ve PPAR γ gen ekspresyon düzeylerinin artmasının hiperglisemi regülasyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (420). Bu çalışmada PPAR α ve PPAR γ ekspresyon düzeyleri ile plazma C-peptit ve hemoglobin A1c değerleri arasında gözlenen negatif korelasyon bu yolla açıklanabilmektedir (Tablo 4.11., $p<0,05$).

Omega-3 yağ asitleri, gen ekspresyonu için önemli bir parametre olup, lipid - glikoz metabolizması ve adipogenezde görev alan genlerin ekspresyonunu kontrol eden PPAR'lar aracılığıyla çalışmaktadır (220). Transkripsiyon faktörleri yağ asitleri tarafından regüle edildiği için, PPAR α yağ asit oksidasyonunda önemli role sahip olup, PPAR γ karaciğerde yağ asit sentezine dahil olmaktadır (421). Adipozit hücrelerinin artan oranlarda chia tohumuyla muamele edilmesiyle PPAR γ ekspresyon düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (328). de Souza ve arkadaşları (367), farelerde yüksek yağlı diyetle %1,5 oranında chia yağı eklendiğinde, chia yağı alan grubun kontrol grubuna ve yüksek yağlı diyet grubuna göre adipoz dokusunda PPAR γ ekspresyon düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, PPAR γ rölatif gen ekspresyon düzeylerinde chia tohumunun etkisi gözlenmemiştir (Şekil 4.19., $p>0,05$). Çoklu doymamış yağ asitlerinden özellikle omega-3 ailesinin PPAR α 'yı aktive ettiği bilinmektedir (209, 422). Farelerin beyaz adipoz dokusunda PPAR α 'nın ALA tarafından up-regüle edildiği gösterilmiştir (232). Rincon-Cervera ve arkadaşları (17), rat diyetlerinin yağ içeriğini farklı ALA içeriğine sahip bitkisel yağlarla sağladıklarında, ALA düzeyi arttıkça hepatik PPAR α ekspresyon düzeylerinin de arttığını ve chia yağıyla (%63 ALA içeren) beslenen grubun en yüksek ekspresyon düzeyine sahip olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni olarak diyetle ALA alımının artmasıyla, omega-3 çoklu doymamış yağ asidi düzeylerindeki önemli artışın PPAR α ekspresyonunu arttırabilmesi olduğu gösterilmiştir. Avila-Nava ve arkadaşları (329), ratlarda chia tohumu içeren diyet alan grupta, yüksek yağlı ve şükrozlu diyet alan gruba göre

beyaz adipoz dokuda PPAR α ekspresyonunun arttığını ve PPAR γ ekspresyonunun azaldığını bildirmiştir. Ferreira ve arkadaşları (346) yüksek yağlı ve şekerli diyet alan ratların iskelet kasında PPAR α ve PPAR γ gen ekspresyon düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu belirtmiştir. Yüksek yağlı ve şekerli diyetle %36,2 oranında zengin ALA kaynağı olan chia tohumu eklediklerinde ise, PPAR α ve PPAR γ gen ekspresyonlarının yükselerek kontrol grubuna yaklaşan düzeylere ulaştığını göstermişlerdir. Reyna Gallegos ve arkadaşlarının (231) çalışmasında, ALA içeren chia yağı ve antosiyanidinlerin beraber verilmesiyle, chia yağı içeren grupta hepatik PPAR α ekspresyon düzeyinin yükseldiği belirlenmiştir. PPAR α ekspresyonunun yükselmesi ve SREBP-1c ekspresyonunun düşmesiyle, gen ekspresyonları aracılı anti-adipojenik etki gözlenmiştir. ALA içeriği zengin olan chia tohumunun PPAR α düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Ayrıca PPAR α 'nın aktifleşmesinin SREBP-1c'nin indüksiyonunu engellediği bildirilmiştir (216). Bu çalışmada, KAF+CHİA ve KAF gruplarının KON grubuna göre daha düşük ekspresyon düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (Şekil 4.19., her ikisi p<0,05). Chia tohumunun PPAR α ekspresyon düzeyi üzerinde bir etkisi bulunmamıştır.

Elzem yağ asitlerinin EPA, DHA ve araşidonik aside dönüşmesini düzenleyen metabolik yolak, yağ asidi desaturaz 2 (FADS2) geni tarafından kodlanan delta-6 desaturaz tarafından düzenlenmektedir. Fare ve insanlarda, adipoz dokuda FADS2 gen ekspresyonu gösterilmiştir (172, 236, 237, 423). Düşük yağlı veya çoklu doymamış yağ asidi içeriği düşük diyetlerle beslenme sonucunda insanlarda ve ratlarda süt bezi, karaciğer ve adipoz dokularında FADS2 gen ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (424-426). Bu çalışmada FADS2 gen ekspresyon düzeyi ile besinlerle alınan yağ ve doymuş yağ alımı arasındaki negatif korelasyon bu yolla açıklanabilir (Tablo 4.10., p<0,05). FADS2 gen ekspresyonu adipoz dokuda görülmesine rağmen, gebelik ve laktasyon sürecinde bu dokunun aktif olarak FADS1 ve FADS2 genlerini sentezlemediği; ancak bu yağ asitlerini fetüs veya yeni doğana sağlamak için bir depo olabileceğine dair bir görüş de bulunmaktadır (424). Süt bezi ve adipoz dokuda FADS2 gen ekspresyonunun gözlenmesinin, bu dokuların çoklu doymamış yağ asitlerinden AA, EPA ve DHA gibi uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerini sentezleyebildiğini de göstermektedir (426). Gonzalez ve arkadaşları (427) gebelik ve laktasyon sürecinde

ratlara düşük yağlı (%2) ve normal yağlı (%5) diyet verdiklerinde, düşük yağlı diyet alan grubun FADS2 gen ekspresyonunun adipoz dokuda %490 arttığını bildirmiştir. Losol ve arkadaşları (428) tarafından yapılan çalışmada, farelere gebelik döneminde yüksek yağlı diyet verdiklerinde, hepatik FADS2 gen ekspresyon düzeylerinin kontrol grubuna göre düştüğü gösterilmiştir. Çalışmalarda genellikle düşük yağlı diyetle FADS2 gen ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (424-427). Bu çalışmada toplam enerji alımı, şeker alımı, sodyum alımı, son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ, vücut protein oranı, vücut yağ oranı ve toplam beyaz adipoz doku ile FADS2 gen ekspresyonları arasında negatif korelasyonlar gösterilmiştir (Tablo 4.10., her biri, $p < 0,05$). Düşük yağlı diyete bağlı olarak besin ögesi örüntülerinde ve antropometrik değerlerde gözlenen azalma sonucu FADS2 gen ekspresyonunda artış beklenmektedir. Düşük yağlı diyet tüketimi sonucu FADS2 gen ekspresyon düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar, bu korelasyonları desteklemektedir (424-427). Sarr ve arkadaşları (423) tarafından, FADS2 eksikliği olan farelere (Fads2^{-/-}), yüksek ALA içeren diyet (keten tohumu yağı) veya EPA ve DHA içeren diyet (balık yağı) verildiğinde, ALA içeren diyet alan grubun vücut ağırlığının düştüğü, beyaz adipoz dokuda omega-3 ve omega-3 türevlerinden oksilipinlerin eser düzeyde gözlemlendiği bildirilmiştir. Diyete EPA ve DHA eklenmesiyle bu değişikliklerin ortadan kalktığı gösterilmiş ve delta-6 desaturaz aktivitesinin azalmasından kaynaklanan beyaz adipoz dokunun yağ içeriğindeki değişiklikleri önlemek için önemli bir beslenme stratejisi olduğu bildirilmiştir. Batı diyetlerinde ALA, en fazla tüketilen omega-3 çoklu doymamış yağ asidi olup, deniz ürünlerinden yetersiz beslenme durumunda EPA ve DHA'nın prekürsörüdür (234, 235, 429). Diyetle alınan çoklu doymamış yağ asitleri tarafından delta-6 desaturaz aktivitesinin baskılanması, delta-6 desaturaz mRNA düzeylerinin düşmesiyle ilişkili bulunmuştur (430). Ayrıca farelerin karaciğerinde, delta-6 desaturaz ekspresyonunun çoklu doymamış yağ asitleri üzerinden, SREBP-1c ve PPAR α tarafından düzenlendiğini gösteren bir çalışma da gösterilmiştir (431). Çoklu doymamış yağ asitlerinin adipozitlerde FADS2 ekspresyonuna etkisini değerlendiren bir çalışmada, adipozit hücreleri ALA, LA, EPA veya AA ile muamele edilmiştir. EPA ve AA ile muamelede FADS2 gen ekspresyonunun azaldığı; ancak ALA ve LA muamelesinden etkilenmediği bildirilmiştir (237). Bu da adipozitlerin çoklu doymamış yağ asitleri

tarafından düzenlenebilen fonksiyonel bir FADS yolağına sahip olduğunu göstermektedir. Shomonov-Wagner ve arkadaşları (432) tarafından, farelerde gebelik döneminde diyeti ALA, EPA ve DHA ile zenginleştirildiğinde karaciğerde FADS2 ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Rincon-Cervera ve arkadaşları (17), rat diyetlerinin yağ içeriğini farklı ALA içeriğine sahip bitkisel yağlarla sağladıklarında, chia yağıyla (%63 ALA içeren) beslenen grubun hepatik delta-6 desaturaz gen ekspresyon düzeyinin kontrol grubuna göre oldukça düşük olduğu ($p<0,05$) bildirilmiştir. Diyetteki ALA düzeyi arttıkça hepatik triaçilgliseritlerde daha yüksek EPA ve DHA içeriği gözlenmekte, böylece delta-6 desaturaz ekspresyonu azalmaktadır. Çalışmalar, genel olarak ALA içeriği yüksek besinlerin FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyini azalttığını göstermektedir. Bu çalışmada KON grubuna göre CHİA ve KAF+CHİA gruplarının ekspresyon düzeylerinin düşük olması literatür ile uyumlu bulunmuştur (Şekil 4.19.). Chia tohumunun adipoz dokuda FADS2 gen ekspresyonunu down-regüle ettiği söylenebilir (Şekil 4.19.). Bu çalışmada, ayrıca, FADS2 ekspresyonunun plazma trigliserit düzeyi ile pozitif, leptin düzeyi ile negatif korelasyonu saptanmıştır (Tablo 4.11., $p<0,05$). FADS2 gen ekspresyonu artışı sonucu EPA ve DHA'nın dolaşımdaki miktarı artmaktadır (423). Dolaşımda artan EPA ve DHA'ların kanda bulunan trigliserit düzeyini düşürücü etkisi bulunmaktadır (433). Buna göre FADS2 ekspresyonu ve plazma trigliseritleri arasında ters bir ilişki olması beklenmektedir. Pozitif çıkan korelasyonun nedeni, plazma trigliserit düzeyinde gruplar arasında farklılık çıkmaması olabilir (Tablo 4.7. ve Tablo 4.11.). Plazma leptin düzeyinin ise kafeterya diyetiyle indüklenen obezitede yüksek olduğu bildirilmiştir (379). Yüksek yağlı diyet tüketimine bağlı gözlenen obezitede FADS2 gen ekspresyon düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (424-427). Bu durumda leptin ve FADS2 arasında gözlenen negatif korelasyonun beklenen bir sonuç olduğu söylenebilir. Farelerde EPA ilavesiyle plazma leptin düzeylerinin düşmesi gösterilmiştir (434). Bu sonuç da, çalışma sonucunda bulduğumuz korelasyonu desteklemektedir.

Bu araştırma sonucuna göre, kafeterya diyeti tüketimi ile adipoz dokuda SREBP1c, UCP2, PPAR α ve FADS2 gen ekspresyon düzeylerinde gözlenen anlamlı farklılıklar ($p<0,05$) sonucu, kafeterya diyetinin adipoz dokuda bazı gen ekspresyonlarını değiştirdiği hipotezinin karşılandığı belirlenmiştir. Diyete eklenen

chia tohumu ile SREBP1c gen ekspresyon düzeyinin arttığı ve UCP2 gen ekspresyon düzeyinin azaldığı gözlenmiştir. Bu durumda diyetle eklenen chia tohumunun bazı adipoz doku gen ekspresyonları üzerinde olumlu etki gösterdiği hipotezinin kısmen karşılandığı bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Araştırma kapsamına grup başına 7 adet olmak üzere toplam 28 adet 3 haftalık erkek Wistar ratlar dahil edilmiştir. Araştırma, KON, CHİA, KAF ve KAF+CHİA olmak üzere 4 gruptan oluşmaktadır. Çalışmadaki hayvanların takip süresi 15 haftadır. KON grubu kontrol diyeti, CHİA grubu %20 oranında chia tohumu içeren kontrol diyeti, KAF grubu kontrol diyeti ve kafeterya besinleri ve KAF+CHİA grubu %20 oranında chia tohumu içeren kontrol diyeti ve kafeterya besinlerini tüketmiştir. Çalışmanın amacı, ratlarda kafeterya diyetiyle indüklenen obezite gelişimi sırasında chia tohumu verilmesinin metabolik ve fizyolojik etkilerini belirlemektir. Grupların besin tüketimleri ve besin ögesi alımları, antropometrik ölçümleri, organ ağırlıkları, biyokimyasal parametreleri ve adipoz dokudaki bazı gen ekspresyonları değerlendirilmiştir.

1. Günlük ortalama yem tüketim miktarlarının (yem ve kafeterya diyeti tüketimleri toplamı) en fazla KAF+CHİA grubunda ($42,15 \pm 1,64$ g/gün), en az KON grubunda ($25,37 \pm 1,64$ g/gün) olduğu belirlenmiştir. Yem tüketimlerinin diyet müdahalesiyle ve zamanla değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (D, $p < 0,001$ ve Z, $p < 0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda, KON grubuna göre CHİA, KAF ve KAF+CHİA gruplarının daha fazla yem tükettiği belirlenmiştir ($p < 0,05$).

2. Yem tüketiminin vücut ağırlığına oranı incelendiğinde, KAF ve KAF+CHİA gruplarının, KON ve CHİA gruplarından daha yüksek yem tüketimleri olduğu gözlenmektedir ($p < 0,05$). Vücut ağırlığı başına yem tüketimlerinin diyet müdahalesiyle, zamanla ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (D, $p < 0,001$; Z $p < 0,001$ ve D \times Z, $p < 0,001$).

3. Ratların günlük ortalama su tüketim miktarlarının diyet müdahalesiyle ve zaman içindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (D, $p = 0,004$ ve Z, $p = 0,003$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda, KAF grubunun tükettiği ortalama su miktarının ($31,88 \pm 1,89$ g/gün) KON grubunun tükettiği ortalama su miktarından ($21,18 \pm 1,89$ g/gün) daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Vücut ağırlığı başına

tüketilen günlük ortalama su miktarları incelendiğinde, zaman içindeki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu; fakat diyet müdahalesinin gruplar arasındaki değişimi etkilemediği belirlenmiştir (Z, $p<0,001$ ve D, $p>0,05$).

4. Ratların günlük diyetle ortalama enerji alımlarının en yüksekten - düşüğe sırasıyla; KAF+CHİA, KAF, CHİA ve KON şeklinde olduğu gözlenmiştir (D, $p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarının enerji alımlarının (sırasıyla; $197,99\pm7,76$ ve $198,83\pm7,76$ kkal/gün), KON ve CHİA gruplarına göre (sırasıyla; $101,48\pm7,76$ ve $129,05\pm7,76$ kkal/gün) daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Günlük ortalama enerji alımlarının zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Z, $p<0,001$ ve D \times Z, $p=0,032$).

5. Ratların günlük ortalama karbonhidrat alım miktarlarının zaman içindeki değişimi ve diyet müdahalesine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (Z, $p<0,001$ ve D, $p=0,003$). KON grubuna göre ($16,16\pm0,86$ g/gün), CHİA, KAF ve KAF+CHİA gruplarının (sırasıyla; $20,55\pm0,86$; $20,47\pm0,86$ ve $20,35\pm0,86$ g/gün) günlük aldıkları ortalama karbonhidrat miktarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Vücut ağırlığı başına alınan karbonhidrat miktarları incelendiğinde, KON ve CHİA gruplarının, KAF ve KAF+CHİA gruplarından daha yüksek karbonhidrat aldıkları (g karbonhidrat/g vücut ağırlığı/gün) belirlenmiştir ($p<0,05$). Vücut ağırlığı başına karbonhidrat alım miktarlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (D, $p<0,001$; Z, $p<0,001$ ve D \times Z, $p<0,001$).

6. Ratların günlük ortalama posa alım miktarları karşılaştırıldığında, en yüksek posa alımının KAF+CHİA grubunda ($1,84\pm0,69$ g/gün), en düşük posa alımının KON ($1,27\pm0,69$ g/gün) grubunda olduğu gözlenmiştir. Yapılan ikili karşılaştırmalarda KON grubuyla kıyaslandığında CHİA, KAF ve KAF+CHİA gruplarının günlük aldıkları posa miktarları daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Posa alımlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (D, $p<0,001$; Z, $p<0,001$ ve D \times Z, $p=0,036$).

7. Gruplara göre en yüksek günlük ortalama şeker alım miktarının KAF grubunda ($6,30 \pm 0,35$ g/gün) olduğu gözlenmiştir. İkili karşılaştırmalarda, KON ve CHİA gruplarına göre KAF ve KAF+CHİA gruplarının şeker alım miktarları daha yüksektir ($p < 0,05$). Şeker alımlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (D, $p < 0,001$; Z, $p < 0,001$ ve DxZ, $p = 0,008$).

8. Tüm gruplar içinde en yüksek günlük ortalama protein alımının CHİA grubunda olduğu ve KON grubunun CHİA grubuna göre daha düşük miktarda protein aldığı (sırasıyla; $5,15 \pm 0,24$ ve $6,55 \pm 0,24$ g/gün) belirlenmiştir ($p < 0,05$). Protein alımlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (D, $p = 0,003$; Z, $p < 0,001$ ve DxZ, $p = 0,027$). Protein alımının vücut ağırlığına oranı değerlendirildiğinde, en yüksek değer CHİA grubunda ($0,022 \pm 0,000$ g protein/g vücut ağırlığı/gün); en düşük değer ise KAF ve KAF+CHİA gruplarında olduğu (her iki grup için $0,017 \pm 0,000$ g/g vücut ağırlığı/gün) saptanmıştır. İkili karşılaştırmalarda KON ve CHİA gruplarının günlük protein alım miktarları, KAF ve KAF+CHİA gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Vücut ağırlığı başına protein alımlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (D, $p < 0,001$; Z, $p < 0,001$ ve DxZ, $p < 0,001$).

9. Günlük ortalama yağ alım miktarı en fazla KAF+CHİA grubunda iken, bunu sırasıyla KAF, CHİA ve KON grupları izlemektedir. Yapılan ikili karşılaştırmalarda, KON ve CHİA grupları ile karşılaştırıldığında (sırasıyla; $1,78 \pm 0,49$ ve $2,26 \pm 0,49$ g/gün), KAF ve KAF+CHİA gruplarının daha yüksek (sırasıyla; $10,04 \pm 0,49$ ve $10,10 \pm 0,49$ g/gün) yağ aldıkları bulunmuştur ($p < 0,05$). Yağ alım miktarlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (D, $p < 0,001$; Z, $p < 0,001$ ve DxZ, $p < 0,001$). Yağ alım miktarları vücut ağırlığı başına değerlendirildiğinde, en yüksek değer KAF grubunda ($0,029 \pm 0,001$ g yağ/g vücut ağırlığı/gün); en düşük değer ise KON ve CHİA gruplarında olduğu (her iki grup için $0,007 \pm 0,001$ g/g vücut ağırlığı/gün) gözlenmiştir. İkili karşılaştırmalarda KON

ve CHİA gruplarının günlük yağ alım miktarları KAF ve KAF+CHİA gruplarına göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Vücut ağırlığı başına yağ alımlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (D, $p<0,001$; Z, $p<0,001$ ve DxZ, $p<0,001$).

10. Tüm gruplarda tüketilen yemlerden günlük alınan doymuş yağ asidi miktarının en fazla KAF grubunda olduğu ($4,09\pm 0,21$ g/gün) gözlenmiştir. KON ve CHİA gruplarının doymuş yağ asidi alım miktarları KAF ve KAF+CHİA gruplarına göre daha düşüktür ($p<0,05$). Doymuş yağ asidi alım miktarlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (D, $p<0,001$; Z, $p<0,001$ ve DxZ, $p<0,001$).

11. Ratların diyetlerinden günlük aldıkları ortalama sodyum miktarları karşılaştırıldığında, sodyum alımının en yüksek KAF+CHİA grubunda ($247,04\pm 14,57$ mg/gün); en düşük KON grubunda ($25,92\pm 14,57$ mg/gün) olduğu gözlenmiştir. KON ve CHİA gruplarının sodyum alım miktarları, KAF ve KAF+CHİA gruplarına göre daha düşüktür ($p<0,05$). Sodyum alım miktarlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (D, $p<0,001$; Z, $p<0,001$ ve DxZ, $p=0,001$).

12. Yemlerden alınan günlük karbonhidrat, protein ve yağın enerjiden gelen yüzdeleri karşılaştırıldığında, karbonhidrat ve proteinin en yüksek KON ve CHİA gruplarından; yağın ise en yüksek KAF+CHİA grubundan geldiği belirlenmiştir. Karbonhidrat ve proteinin enerjiden gelen yüzdesi KON ve CHİA gruplarında, KAF ve KAF+CHİA gruplarına göre daha yüksek; yağın enerjiden gelen yüzdesi ise daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Karbonhidrat, protein ve yağın enerjiden gelen yüzdelerinin diyet müdahalesine göre değişimi ve zaman içindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (her biri için; D, $p<0,001$ ve Z, $p<0,05$). Diyet-zaman etkileşimine göre proteinin enerjiden gelen yüzdesinde gözlenen farklar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (DxZ, $p<0,001$).

13. KON ve CHÍA gruplarının diyetleri standart olduğu için enerjiye katkı oranları çalışma süresince değişiklik göstermemiştir. Chia tohumlu yemde yer alan chia tohumu, %20 (g/kg yem) oranında eklendiği için enerjiye katkısının %21,7 olduğu belirlenmiştir. KAF ve KAF+CHÍA gruplarının kafeterya diyetinden aldıkları enerjilerin toplam enerjiye katkı oranları sırasıyla; %75,61±1,30 ve %75,58±1,81 olarak bulunmuştur ($p<0,001$).

14. KON ve CHÍA gruplarının diyetleri, çalışmanın başında izokalorik ve makro besin örüntülerinin enerjiye katkısı aynı olacak şekilde düzenlenmiştir. KAF ve KAF+CHÍA gruplarının ise diyetlerinde tükettikleri kafeterya diyeti yiyeceklerine bağlı olarak makro besin örüntüleri haftalık olarak değişiklik göstermektedir. Yağın enerji alımına katkı yüzdesi en yüksek KAF+CHÍA grubunda (% 45,61±0,99) gözlenmiştir.

15. Gruplar arasında başlangıç ağırlıkları arasında bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Müdahale sonunda ölçülen vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, en düşük değer KON grubunda (375,89±27,92 g); en yüksek değer ise KAF grubunda olduğu belirlenmiştir (613,07±46,73 g). Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0,001$) ve yapılan ikili karşılaştırmalarda KON grubuna göre KAF ve KAF+CHÍA gruplarının daha yüksek vücut ağırlıklarına sahip olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Çalışma süresince en fazla ağırlık kazanımının KAF grubunda (508,47±46,27 g); en az ağırlık kazanımının ise KON grubunda olduğu (270,67±27,98 g) bulunmuştur ($p<0,001$). KON grubuna göre KAF ve KAF+CHÍA gruplarının ağırlık artışlarının daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$).

16. Ratların nazo-anal uzunluklarının ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ortalama Lee indeksi ve BKİ değerleri incelendiğinde, KON grubunun en düşük (sırasıyla; 286,03±9,93 g/cm³ ve 0,58±0,03 g/cm²); KAF grubunun en yüksek (sırasıyla; 352,22±7,24 g/cm³ ve 1,05±0,06 g/cm²) değerlere sahip olduğu belirlenmiştir (her iki değer için; $p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda, Lee indeksi açısından CHÍA, KAF ve KAF+CHÍA gruplarının KON grubuna göre daha yüksek değerlere sahip olduğu; BKİ açısından karşılaştırıldığında ise KAF ve KAF+CHÍA gruplarında KON ve CHÍA gruplarına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

17. Ratların günlük ortalama vücut ağırlıklarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (D, $p<0,001$; Z, $p<0,001$ ve DxZ, $p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda, ortalama vücut ağırlığı KON grubuna göre KAF ve KAF+CHİA gruplarında ve CHİA grubuna göre ise KAF+CHİA grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

18. Haftalık ortalama ağırlık artışlarının diyet müdahalesine göre değişimi, zaman içindeki değişimi ve diyet-zaman etkileşimine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (D, $p<0,001$; Z, $p<0,001$ ve DxZ, $p<0,001$). Haftalık ağırlık artışı ortalaması en düşük olan grup KON ($17,71\pm 2,19$ g/hafta), en yüksek olan grup ise KAF ($33,66\pm 2,19$ g/hafta) olarak bulunmuştur. İkili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarında gözlenen ortalama ağırlık artışları KON grubuna göre daha yüksektir ($p<0,05$).

19. Vücut su oranının en yüksek KON grubunda ($\% 63,08\pm 0,67$); en düşük KAF+CHİA grubunda ($\% 57,50\pm 1,05$) olduğu gözlenmiştir ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalarda, KON grubunun KAF ve KAF+CHİA gruplarına göre, CHİA grubunun ise KAF+CHİA grubuna göre daha yüksek vücut su oranına sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

20. Kuru ağırlık üzerinden vücut protein oranı en düşük grubun KAF ($\% 36,54\pm 3,08$); en yüksek grubun CHİA ($\% 43,57\pm 2,33$) olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). Yaş ağırlık üzerinden protein yüzdeleri incelendiğinde ise, en düşük grubun KON ($\% 14,86\pm 0,81$) ve en yüksek grubun CHİA ($\% 16,91\pm 0,80$) olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$). Vücut azot oranı da kuru ağırlık protein yüzdesi üzerinden hesaplanmıştır. Ancak vücut azot ve protein oranları arasındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

21. Kuru ağırlık üzerinden vücut yağ oranı en yüksek olan grup KAF grubu ($\% 41,14\pm 3,78$) ve en düşük olan grup ise KON grubu ($\% 25,66\pm 2,40$) olarak bulunmuştur ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre daha yüksek yağ oranına sahip oldukları gözlenmiştir ($p<0,05$). Yaş vücut ağırlığı üzerinden, gruplar vücut yağ içeriklerine göre karşılaştırıldığında;

KAF+CHİA>KAF>CHİA>KON şeklinde sıralanmıştır ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre daha yüksek yağ oranına sahip oldukları gözlenmiştir ($p<0,05$).

22. Karaciğer ağırlığı en yüksek grup KAF+CHİA ($14,94\pm 0,88$ g), en düşük grup ise KON ($9,19\pm 0,69$ g) dur ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalara göre, KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre ve KAF+CHİA grubunun ise CHİA grubuna göre daha yüksek karaciğer ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Rölatif karaciğer ağırlığı en yüksek grubun KAF+CHİA ($\% 2,54\pm 0,06$) ve en düşük grubun CHİA ($\% 2,36\pm 0,03$) olduğu gösterilmiş; fakat rölatif karaciğer ağırlıklarının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

23. Beyin ağırlığı en yüksek grubun KAF grubu ($2,44\pm 0,46$ g) olduğu bulunmuş; fakat beyin ağırlıkları ortalamasının gruplar arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Rölatif beyin ağırlığı en yüksek grubun KON grubu ($\% 0,54\pm 0,03$) olduğu bulunmuş; fakat rölatif beyin ağırlıklarının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

24. Böbrek ağırlıkları incelendiğinde, en düşük grubun KON (sağ böbrek; $1,20\pm 0,06$ g ve sol böbrek; $1,17\pm 0,07$ g) ve en yüksek grubun KAF (sağ böbrek; $1,75\pm 0,09$ g ve sol böbrek; $1,74\pm 0,09$ g) olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre daha yüksek böbrek ağırlıklarına sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Rölatif böbrek ağırlıkları incelendiğinde, en yüksek grubun KON (sağ böbrek; $\% 0,33\pm 0,02$ ve sol böbrek; $\% 0,32\pm 0,01$) olduğu belirlenmiş; fakat rölatif böbrek ağırlıklarının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

25. Subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı en yüksek grubun KAF ($0,72\pm 0,09$ g) ve en düşük grubun CHİA ($0,36\pm 0,04$ g) olduğu gösterilmiş; ancak kahverengi adipoz doku ağırlıkları ortalamasının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Rölatif subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı en düşük grubun CHİA ($\% 0,08\pm 0,01$) olduğu gösterilmiş; ancak rölatif

kahverengi adipoz doku ağırlıklarının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

26. Toplam perirenal adipoz doku ağırlığı (sağ perirenal + sol perirenal adipoz doku) en yüksek grubun KAF ($27,57\pm 6,80$ g) ve en düşük grubun KON ($4,70\pm 1,21$ g) olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalarda CHİA, KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre ve KAF+CHİA grubunun CHİA grubuna göre daha yüksek toplam perirenal adipoz doku ağırlığına sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Rölatif perirenal adipoz doku ağırlıkları en yüksek grubun KAF (% $4,25\pm 0,79$) ve en düşük grubun KON (% $1,19\pm 0,24$) olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre ve KAF+CHİA grubunun CHİA grubuna göre daha yüksek rölatif perirenal adipoz doku ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

27. Toplam epididimal adipoz doku ağırlığı (sağ epididimal + sol epididimal adipoz doku) en yüksek grubun KAF ($15,29\pm 3,65$ g) ve en düşük grubun KON ($2,71\pm 0,70$ g) olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF+CHİA grubunun KON ve CHİA gruplarına göre daha yüksek toplam epididimal adipoz doku ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Rölatif epididimal adipoz doku ağırlıkları en yüksek grubun KAF (% $2,37\pm 0,41$) ve en düşük grubun ise KON (% $0,69\pm 0,14$) olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre ve KAF+CHİA grubunun CHİA grubuna göre daha yüksek rölatif epididimal adipoz doku ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

28. Toplam beyaz adipoz doku ağırlığı (perirenal + epididimal adipoz doku) en yüksek grubun KAF ($42,86\pm 10,36$ g) ve en düşük grubun KON ($7,42\pm 1,89$ g) olduğu gösterilmiştir ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF+CHİA grubunun KON ve CHİA gruplarına göre daha yüksek toplam beyaz adipoz doku ağırlığına sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Rölatif toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları en yüksek grubun KAF (% $6,62\pm 1,19$) ve en düşük grubun KON (% $1,88\pm 0,37$) olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda KAF ve KAF+CHİA gruplarının KON grubuna göre ve KAF+CHİA grubunun CHİA grubuna göre daha yüksek rölatif toplam beyaz adipoz doku ağırlığına sahip olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

29. Plazma kolesterol değeri en yüksek grubun KAF (91,19±5,54 mg/dL) ve en düşük grubun CHİA (86,47±8,42 mg/dL) olduğu bulunmuştur. KAF+CHİA grubunun kolesterol değerinin (86,65±5,28 mg/dL) KAF grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak kolesterol değerinde gözlenen farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

30. Plazma trigliserit değerlerinin gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

31. Plazma hemoglobin A1c değeri en yüksek grubun KAF+CHİA olduğu (106,98±4,00 ng/mL) gözlenmiş; fakat gruplar arası ortalama hemoglobin A1c değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

32. Plazma glikoz düzeyi en yüksek olan grubun KAF+CHİA (225,71±18,82 mg/dL) ve en düşük olan grubun ise CHİA (177,14±23,37 mg/dL) olduğu bulunmuş; ancak gruplar arası ortalama glikoz değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

33. Plazma insülin düzeyi en yüksek grubun KAF (8,34±0,36 ng/mL) ve en düşük grubun KON (8,04±0,23 ng/mL) olduğu saptanmıştır. KAF+CHİA grubunun insülin değerinin (8,07±0,31 ng/mL) KAF grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak insülin değerlerinde gözlenen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

34. Plazma leptin düzeyi en yüksek KAF grubunda (6,26±1,78 ng/mL) ve en düşük KON grubunda (1,20±0,26 ng/mL) olduğu gösterilmiştir ($p=0,017$). İkili karşılaştırmalarda KAF grubunun KON grubuna göre daha yüksek leptin düzeyine sahip olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

35. Plazma C peptit düzeyi en yüksek grubun KAF+CHİA (2,85±0,85 ng/mL) ve en düşük grubun KON (1,15±0,42 ng/mL) olduğu gösterilmiştir; fakat C peptit değerlerinde gözlenen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

36. Plazma adiponektin düzeyi en yüksek grubun KAF+CHİA (92,62±2,30 ng/mL) ve en düşük grubun CHİA (63,33±15,90 ng/mL) olduğu gözlenmiştir; fakat adiponektin değerlerinde gözlenen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

37. Adipoz doku SREBP-1c rölatif gen ekspresyon düzeyinin en yüksek KAF+CHİA grubunda ve en düşük KAF grubunda olduğu belirlenmiştir (sırasıyla; 3,955±0,624 ve 0,504±0,143). İkili karşılaştırmalarda KAF+CHİA grubunun KON grubuna göre ($p<0,05$); CHİA ve KAF+CHİA gruplarının KAF grubuna göre (sırasıyla; $p<0,05$ ve $p<0,001$) daha yüksek ekspresyon düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir.

38. Adipoz doku UCP2 rölatif gen ekspresyon değerinin en yüksek KON grubunda ve en düşük KAF+CHİA grubunda olduğu belirlenmiştir (sırasıyla; 1,291±0,289 ve 0,339±0,029). İkili karşılaştırmalarda KON grubunun CHİA ve KAF+CHİA gruplarına göre daha yüksek ekspresyon düzeyine sahip olduğu bulunmuştur (her ikisi için; $p<0,05$).

39. Adipoz doku PPAR α rölatif gen ekspresyon düzeyinin en yüksek KON grubunda ve en düşük KAF grubunda olduğu saptanmıştır (sırasıyla; 1,284±0,231 ve 0,450±0,118). İkili karşılaştırmalarda KAF+CHİA ve KAF gruplarının KON grubuna göre daha düşük ekspresyon düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (sırasıyla; $p<0,05$ ve $p<0,01$).

40. Adipoz doku PPAR γ rölatif gen ekspresyon düzeyinin en yüksek KON grubunda ve en düşük KAF grubunda olduğu belirlenmiştir (sırasıyla; 1,139±0,185 ve 0,831±0,176); ancak ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

41. Adipoz doku FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyinin en yüksek KON grubunda ve en düşük KAF grubunda olduğu gözlenmiştir (sırasıyla; 1,354±0,267 ve 0,472±0,076). İkili karşılaştırmalarda KON grubuna göre KAF+CHİA ($p<0,05$) ve KAF ($p<0,05$) gruplarının daha düşük ekspresyon düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir.

42. Toplam enerji alımı ile son vücut ağırlığı, toplam vücut ağırlık artışı, haftalık ortalama vücut ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranı arasında yüksek ve pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=0,918$; $r=0,919$; $r=0,924$; $r=0,723$; $r=0,858$ ve $r=0,850$; her biri için $p<0,001$).

43. Karbonhidrat alımı ile son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, ortalama ağırlık artışı ve vücut yağ oranı arasında yüksek düzeyde ve pozitif yönde ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=0,831$; $r=0,832$; $r=0,834$ ve $r=0,707$; her biri için $p<0,001$). Karbonhidrat alımı ile Lee indeksi ve BKİ arasındaki ilişki pozitif yönde ve orta düzeyde bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,547$ ve $r=0,685$, $p<0,001$). Şeker alımı ile son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, ortalama ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranı arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=0,831$; $r=0,830$; $r=0,835$; $r=0,706$; $r=0,767$ ve $r=0,737$; her biri için $p<0,001$).

44. Yağ alımı ile son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, ortalama ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranı arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=0,912$; $r=0,913$; $r=0,809$; $r=0,739$; $r=0,813$ ve $r=0,825$; her biri için $p<0,001$). Doymuş yağ alımı ile son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı ve ortalama ağırlık artışı arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,743$; $r=0,742$ ve $r=0,746$; her biri için $p<0,001$). Doymuş yağ alımı ile Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=0,597$; $r=0,652$ ve $r=0,693$; her biri için $p<0,001$). Vücut protein oranı ile yağ ve doymuş yağ alımı arasında orta düzeyde negatif ilişki belirlenmiştir (sırasıyla; $r=-0,500$ ve $r=-0,540$; her ikisi için $p<0,01$).

45. Sodyum alımı ile son vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı, ortalama ağırlık artışı, Lee indeksi, BKİ ve vücut yağ oranı arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=0,880$; $r=0,878$; $r=0,882$; $r=0,725$; $r=0,796$ ve $r=0,777$; her biri için; $p<0,001$). Sodyum alımı ile vücut protein oranı arasında negatif zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,460$, $p=0,014$).

46. Toplam enerji alımı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,908$; $r=0,862$ ve $r=0,880$; her biri için $p<0,001$). Toplam enerji alımı ile subkutan

kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,625$; $p<0,001$).

47. Karbonhidrat alımı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında orta düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,670$; $r=0,670$ ve $r=0,700$; her biri için $p<0,001$). Karbonhidrat alımı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında zayıf pozitif bir ilişki saptanmıştır ($r=0,389$; $p<0,05$). Şeker alımı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,736$; $r=0,825$ ve $r=0,797$; her biri için $p<0,001$). Şeker alımı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki belirlenmiştir ($r=0,606$; $p=0,001$).

48. Yağ alımı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,866$; $r=0,863$ ve $r=0,909$; her biri için $p<0,001$). Yağ alımı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,625$; $p<0,001$). Doymuş yağ alımı ile karaciğer ve subkutan kahverengi adipoz doku ağırlıkları arasında orta düzeyde pozitif ilişki belirlenmiştir (sırasıyla; $r=0,691$ ve $r=0,686$; $p<0,001$). Doymuş yağ alımı ile böbrekler ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,713$ ve $r=0,754$; her biri için $p<0,001$).

49. Sodyum alımı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,833$; $r=0,835$ ve $r=0,882$; her biri için $p<0,001$). Sodyum alımı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,579$; $p=0,001$).

50. Toplam ağırlık artışı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,932$; $r=0,877$ ve $r=0,946$; her biri için $p<0,001$). Toplam ağırlık artışı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,518$; $p<0,01$).

51. Lee indeksi ile karaciğer, böbrek ve subkutan kahverengi adipoz doku ağırlıkları arasında orta düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,695$; $p<0,001$; $r=0,648$; $p<0,001$ ve $r=0,555$; $p<0,01$). Lee indeksi ile toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,783$; $p=0,001$). BKİ ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,794$; $r=0,794$; $r=0,796$ ve $r=0,862$; her biri için $p<0,001$). BKİ ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki belirlenmiştir ($r=0,530$; $p<0,01$).

52. Ortalama vücut ağırlığı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=0,895$; $r=0,869$ ve $r=0,899$; her biri için $p<0,001$). Ortalama vücut ağırlığı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,560$; $p<0,01$). Haftalık ortalama vücut ağırlık artışı ile karaciğer, böbrek ve toplam beyaz adipoz doku ağırlıkları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki belirlenmiştir (sırasıyla; $r=0,937$; $r=0,882$ ve $r=0,936$; her biri için $p<0,001$). Ortalama ağırlık artışı ile subkutan kahverengi adipoz doku ağırlığı arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,521$; $p<0,01$).

53. Toplam enerji alımı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,615$; $p=0,001$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,809$; $p<0,001$) saptanmıştır. Toplam enerji alımı ile PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanırken (sırasıyla; $r=-0,496$ ve $r=-0,516$; her ikisi için $p<0,01$); diğer gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

54. Karbonhidrat alımı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,508$; $p<0,01$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek derecede pozitif bir ilişki ($r=0,725$; $p<0,001$) saptanmıştır. Karbonhidrat alımı ile gen ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Şeker alımı ile plazma C peptit düzeyi arasında zayıf pozitif bir ilişki ($r=0,394$; $p<0,05$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r=0,702$; $p<0,001$) belirlenmiştir. Şeker alımı ile FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında negatif

yönde orta düzeyde bir ilişki saptanırken ($r=-0,572$; $p=0,001$); diğer gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

55. Yağ alımı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,547$; $p<0,01$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r=0,810$; $p<0,001$) saptanmıştır. Yağ alımı ile PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanırken (sırasıyla; $r=-0,391$; $p<0,05$ ve $r=-0,504$; $p<0,01$); diğer gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Doymuş yağ alımı ile plazma C peptit düzeyi arasında zayıf pozitif bir ilişki ($r=0,436$; $p<0,05$) ve plazma leptin düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,672$; $p<0,001$) saptanmıştır. Doymuş yağ alımı ile FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanırken ($r=-0,453$; $p<0,05$); diğer gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

56. Sodyum alımı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,535$; $p<0,01$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r=0,772$; $p<0,001$) saptanmıştır. Sodyum alımı ile PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki gözlenirken (sırasıyla; $r=-0,411$; $p<0,05$ ve $r=-0,488$; $p<0,01$); diğer gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

57. Son vücut ağırlığı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r=0,598$; $p=0,001$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r=0,918$; $p<0,001$) saptanmıştır. Son vücut ağırlığı ile PPAR γ , PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla; $r=-0,417$; $r=-0,452$ ve $r=-0,459$; $p<0,05$). Toplam ağırlık artışı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta derecede pozitif bir ilişki ($r=0,592$; $p=0,001$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r=0,918$; $p<0,001$) saptanmıştır. Toplam ağırlık artışı ile PPAR γ , PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki belirlenmiştir (sırasıyla; $r=-0,413$; $r=-0,444$ ve $r=-0,448$; hepsi için $p<0,05$).

58. Lee indeksi ve BKİ ile plazma C peptit düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p < 0,05$). Lee indeksi ve BKİ ile plazma leptin düzeyi arasında yüksek düzeyde pozitif bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r = 0,727$ ve $r = 0,816$; her ikisi için $p < 0,001$). Lee indeksi ile PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif orta düzeyde bir ilişki belirlenmiştir (sırasıyla; $r = -0,458$; $p < 0,05$ ve $r = -0,500$; $p < 0,01$). BKİ ile PPAR γ , PPAR α ve FADS rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r = -0,429$; $p < 0,05$; $r = -0,536$; $p < 0,01$ ve $r = -0,555$; $p < 0,01$).

59. Haftalık ortalama vücut ağırlık artışı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta derecede pozitif bir ilişki ($r = 0,589$; $p = 0,001$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r = 0,915$; $p < 0,001$) saptanmıştır. Ortalama ağırlık artışı ile PPAR γ ve PPAR α rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir ilişki (sırasıyla; $r = -0,398$ ve $r = -0,452$; her ikisi için $p < 0,05$); FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyi ile pozitif yönde zayıf bir ilişki ($r = 0,459$; $p < 0,05$) gözlenmiştir.

60. Vücut protein oranı ile plazma C peptit ve leptin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla; $r = -0,421$; $p < 0,05$ ve $r = -0,659$; $p < 0,001$). Vücut protein oranı ile PPAR γ ve PPAR α rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r = 0,555$; $p < 0,01$ ve $r = 0,419$; $p < 0,05$) ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında negatif bir korelasyon ($r = -0,474$; $p < 0,05$) belirlenmiştir. Vücut yağ oranı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r = 0,645$; $p < 0,001$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r = 0,980$; $p < 0,001$) saptanmıştır. Vücut yağ oranı ile PPAR γ , PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki (sırasıyla; $r = -0,414$; $r = -0,431$ ve $r = -0,474$; her biri için $p < 0,05$) gözlenmiştir.

61. Rölatif subkutan adipoz doku ağırlığı ile plazma ve gen ekspresyonları arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). Rölatif toplam beyaz adipoz doku ağırlığı ile plazma C peptit düzeyi arasında orta derecede pozitif bir ilişki ($r = 0,574$; $p = 0,001$) ve plazma leptin düzeyi arasında yüksek pozitif bir ilişki ($r = 0,910$; $p < 0,001$) saptanmıştır. Rölatif toplam beyaz adipoz doku ağırlığı ile PPAR γ ve PPAR α rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki (sırasıyla; $r = -0,455$ ve $r = -0,444$; her ikisi için $p < 0,05$); FADS2 rölatif gen

ekspresyon düzeyi arasında orta düzeyde negatif bir ilişki ($r=-0,545$ $p<0,01$) bulunmuştur.

62. Plazma trigliserit düzeyi ile FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında pozitif yönde orta bir ilişki saptanmış ($r=0,561$; $p<0,01$); ancak diğer rölatif gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Plazma C peptit düzeyi ile PPAR γ rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmış ($r=-0,396$; $p<0,05$); ancak diğer rölatif gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ($p>0,05$). Plazma hemogloblin A1c düzeyi ile PPAR α rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmış ($r=-0,471$; $p<0,05$); ancak diğer rölatif gen ekspresyon düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Plazma leptin düzeyi ile PPAR γ rölatif gen ekspresyon düzeyi arasında negatif yönde orta bir ilişki ($r=-0,501$; $p<0,01$) ve PPAR α ve FADS2 rölatif gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $r=-0,493$; $p<0,01$ ve $r=-0,463$; $p<0,05$).

6.2. Öneriler

Bu çalışmanın temel özelliği, kafeterya diyetiyle indüklenen obezitede chia tohumunun kullanıldığı literatürdeki ilk çalışma olmasıdır.

Bu çalışmanın limitasyonları, satın alınan ratların dış kaynaklı çevresel etmenlere bağlı olarak ölmesi sonucu yeni ratlar alınarak çalışmaya yeniden başlanması ve çalışma süresinin uzaması, bütçe yetersizliği sonucu planlanan karaciğer gen ekspresyon düzeylerinin saptanamaması ve Western blot analizlerinin gerçekleştirilememesidir.

Çalışma sonucunda gözlenen kafeterya diyeti tarafından indüklenen obezitenin enerji ve besin ögesi alımları, vücut ağırlığı, ağırlık kazanımı, vücut yağ oranı, vücut adipoz doku miktarı, plazma leptin düzeyi ve adipoz doku gen ekspresyon düzeyleri üzerine etkileri düşünüldüğünde, obezite üzerinde çalışan araştırmacıların kafeterya diyetini de göz ardı etmemeleri önerilmektedir.

Bu çalışma sonucunda iyi bir bitkisel omega-3 kaynağı olan chia tohumunun, karbonhidrat, şeker ve doymuş yağ alımını azaltarak, posa ve protein alımını

arttırdığı; vücut ağırlığı, toplam ağırlık artışı ve haftalık vücut ağırlık artışını azalttığı; vücut kahverengi ve beyaz adipoz doku miktarını azalttığı, plazma leptin konsantrasyonunu düşürdüğü, adipoz doku SREBP1c gen ekspresyon düzeyini arttırdığı ve UCP2 gen ekspresyon düzeyini azalttığı gözlenmiştir. Bu etkilere göre diyete chia tohumunun eklenmesinin olumlu sonuçlara neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, bu çalışma sonuçlarının chia tohumunun obezite geliştikten sonra tedavi amacıyla kullanılacak terapötik dozlarına yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Bu araştırmanın sonuçlarına göre insanlarda chia tohumu tüketim miktarına yönelik bir öneri geliştirmek doğru değildir. Ancak, obezite tedavisi için beslenme alışkanlıklarında yapılacak değişikliklerin gerekliliğine ve chia tohumunun olumlu etkileri göz önüne alındığında diyete eklenmesinin uzun vadeli etkilerini gösteren yeni çalışmalara temel olabileceği düşünülmektedir. Metabolik sendromun bir bileşeni olan obezitenin tedavisinde rutin bir besin olarak insanlarda kullanılma durumuna dair klinik çalışmalar yapılmalıdır. Küresel olarak insanlarda obezite gelişimine katkıda bulunan Batı tarzı beslenmenin gittikçe yaygınlaştığını düşünürsek; bu tarz bir beslenme modeline eklenen chia tohumunun etkileri metabolik olarak değerlendirilmelidir. Bu konuda ileri ve kapsamlı yapılacak çalışmalarda, yüksek örneklem sayısı kullanılarak, daha uzun süreli ve farklı dozlarda chia tohumunun verilmesi, obezite gelişimi sırasında ve obezite geliştikten sonra chia tohumunun etkilerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi, gen analizlerinin Western blot veya histolojik çalışmalarla desteklenmesi önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013;9(1):13-27.
2. Pearson N, Biddle SJ. Sedentary behavior and dietary intake in children, adolescents, and adults. A systematic review. *Am J Prev Med.* 2011;41(2):178-88.
3. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev.* 2012;70(1):3-21.
4. Dourmashkin JT, Chang GQ, Gayles EC, Hill JO, Fried SK, Julien C, ve ark. Different forms of obesity as a function of diet composition. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(11):1368-78.
5. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer.* 2000;36(5):636-46.
6. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, Thompson RL, Capps NE, Smith GD, ve ark. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ (Clinical research ed).* 2001;322(7289):757-63.
7. Fraser LK, Clarke GP, Cade JE, Edwards KL. Fast food and obesity: a spatial analysis in a large United Kingdom population of children aged 13-15. *Am J Prev Med.* 2012;42(5):e77-85.
8. Van Kleef E, Van Trijp JC, Van Den Borne JJ, Zondervan C. Successful development of satiety enhancing food products: towards a multidisciplinary agenda of research challenges. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012;52(7):611-28.
9. Ulbricht C, Chao W, Nummy K, Rusie E, Tanguay-Colucci S, Iannuzzi CM, ve ark. Chia (*Salvia hispanica*): a systematic review by the natural standard research collaboration. *Rev Recent Clin Trials.* 2009;4(3):168-74.
10. European Food Safety Authority. Opinion on the safety of 'Chia seeds (*Salvia hispanica* L.) and ground whole Chia seeds' as a food ingredient. *EFSA Journal.* 2009;7(4):996.
11. Ayerza R, Coates W, Lauria M. Chia seed (*Salvia hispanica* L.) as an omega-3 fatty acid source for broilers: influence on fatty acid composition, cholesterol and fat content of white and dark meats, growth performance, and sensory characteristics. *Poult Sci.* 2002;81(6):826-37.
12. Craig R. Application for approval of whole chia (*Salvia hispanica* L.) seed and ground whole chia as novel food ingredients. Advisory committee for novel foods and processes. Ireland: Company David Armstrong.2004;1:1-29. [Erişim Tarihi 25 Aralık 2020] Erişim adresi: https://acnfp.food.gov.uk/sites/default/files/mnt/drupal_data/sources/files/multi-media/pdfs/chiaapplication.pdf.
13. Alfredo V-O, Gabriel R-R, Luis C-G, David B-A. Physicochemical properties of a fibrous fraction from chia (*Salvia hispanica* L.). *LWT.* 2009;42(1):168-73.

14. Reyes-Caudillo E, Tecante A, Valdivia-López MA. Dietary fibre content and antioxidant activity of phenolic compounds present in Mexican chia (*Salvia hispanica* L.) seeds. *Food Chem.* 2008;107(2):656-63.
15. Vuksan V, Whitham D, Sievenpiper JL, Jenkins AL, Rogovik AL, Bazinet RP, ve ark. Supplementation of conventional therapy with the novel grain Salba (*Salvia hispanica* L.) improves major and emerging cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2007;30(11):2804-10.
16. Poudyal H, Panchal SK, Ward LC, Waanders J, Brown L. Chronic high-carbohydrate, high-fat feeding in rats induces reversible metabolic, cardiovascular, and liver changes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302(12):E1472-82.
17. Rincón-Cervera MÁ, Valenzuela R, Hernandez-Rodas MC, Barrera C, Espinosa A, Marambio M, ve ark. Vegetable oils rich in alpha linolenic acid increment hepatic n-3 LCPUFA, modulating the fatty acid metabolism and antioxidant response in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2016;111:25-35.
18. Ayerza R, Jr., Coates W. Effect of dietary alpha-linolenic fatty acid derived from chia when fed as ground seed, whole seed and oil on lipid content and fatty acid composition of rat plasma. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(1):27-34.
19. Chicco AG, D'Alessandro ME, Hein GJ, Oliva ME, Lombardo YB. Dietary chia seed (*Salvia hispanica* L.) rich in alpha-linolenic acid improves adiposity and normalises hypertriacylglycerolaemia and insulin resistance in dyslipaemic rats. *Br J Nutr.* 2009;101(1):41-50.
20. Rossi AS, Oliva ME, Ferreira MR, Chicco A, Lombardo YB. Dietary chia seed induced changes in hepatic transcription factors and their target lipogenic and oxidative enzyme activities in dyslipidaemic insulin-resistant rats. *Br J Nutr.* 2013;109(9):1617-27.
21. Oliva ME, Ferreira MR, Chicco A, Lombardo YB. Dietary Salba (*Salvia hispanica* L) seed rich in α -linolenic acid improves adipose tissue dysfunction and the altered skeletal muscle glucose and lipid metabolism in dyslipidemic insulin-resistant rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013;89(5):279-89.
22. Marineli Rda S, Moura CS, Moraes É A, Lenquiste SA, Lollo PC, Morato PN, ve ark. Chia (*Salvia hispanica* L.) enhances HSP, PGC-1 α expressions and improves glucose tolerance in diet-induced obese rats. *Nutrition.* 2015;31(5):740-8.
23. Poudyal H, Panchal SK, Waanders J, Ward L, Brown L. Lipid redistribution by α -linolenic acid-rich chia seed inhibits stearoyl-CoA desaturase-1 and induces cardiac and hepatic protection in diet-induced obese rats. *J Nutr Biochem.* 2012;23(2):153-62.
24. Al-Hasani H, Joost H-G. Nutrition-/diet-induced changes in gene expression in white adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(4):589-603.

25. Creus A, Benmelej A, Villafaña N, Lombardo YB. Dietary Salba (*Salvia hispanica* L) improves the altered metabolic fate of glucose and reduces increased collagen deposition in the heart of insulin-resistant rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017;121:30-9.
26. de Miranda DA, Pinheiro da Silva F, Carnier M, Mennitti LV, Figuerêdo RG, Hachul ACL, ve ark. Chia flour (*Salvia hispanica* L.) did not improve the deleterious aspects of hyperlipidic diet ingestion on glucose metabolism, but worsened glycaemia in mice. *Food Res Int*. 2019;121:641-7.
27. Fernández-Martínez E, Lira-Islas IG, Cariño-Cortés R, Soria-Jasso LE, Pérez-Hernández E, Pérez-Hernández N. Dietary chia seeds (*Salvia hispanica*) improve acute dyslipidemia and steatohepatitis in rats. *J Food Biochem*. 2019;43(9):e12986.
28. Marineli RDS, Lenquiste SA, Moraes É A, Maróstica MR, Jr. Antioxidant potential of dietary chia seed and oil (*Salvia hispanica* L.) in diet-induced obese rats. *Food Res Int*. 2015;76(Pt 3):666-74.
29. Araya J, Rodrigo R, Pettinelli P, Araya AV, Poniachik J, Videla LA. Decreased liver fatty acid delta-6 and delta-5 desaturase activity in obese patients. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2010;18(7):1460-3.
30. Rothwell NJ, Stock MJ. Regulation of energy balance in two models of reversible obesity in the rat. *J Comp Physiol Psychol*. 1979;93(6):1024-34.
31. Rogers PJ, Blundell JE. Meal patterns and food selection during the development of obesity in rats fed a cafeteria diet. *Neurosci Biobehav Rev*. 1984;8(4):441-53.
32. Moore BJ. The cafeteria diet--an inappropriate tool for studies of thermogenesis. *J Nutr*. 1987;117(2):227-31.
33. Shafat A, Murray B, Rumsey D. Energy density in cafeteria diet induced hyperphagia in the rat. *Appetite*. 2009;52(1):34-8.
34. Sampey BP, Vanhoose AM, Winfield HM, Freerman AJ, Muehlbauer MJ, Fueger PT, ve ark. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2011;19(6):1109-17.
35. de Souza Ferreira C, dd Sousa Fomes Lde F, da Silva GE, Rosa G. Effect of chia seed (*salvia hispanica* l.) consumption on cardiovascular risk factors in humans: a systematic review. *Nutr Hosp*. 2015;32(5):1909-18.
36. da Silva CS, Monteiro CRA, da Silva GHF, Sarni ROS, Souza FIS, Feder D, ve ark. Assessing the metabolic impact of ground chia seed in overweight and obese prepubescent children: results of a double-blind randomized clinical trial. *J Med Food*. 2020;23(3):224-32.
37. Vuksan V, Jenkins AL, Brissette C, Choleva L, Jovanovski E, Gibbs AL, ve ark. Salba-chia (*Salvia hispanica* L.) in the treatment of overweight and obese patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(2):138-46.

38. Nieman DC, Gillitt N, Jin F, Henson DA, Kennerly K, Shanelly RA, ve ark. Chia seed supplementation and disease risk factors in overweight women: a metabolomics investigation. *J Altern Complement Med.* 2012;18(7):700-8.
39. Vuksan V, Choleva L, Jovanovski E, Jenkins AL, Au-Yeung F, Dias AG, ve ark. Comparison of flax (*Linum usitatissimum*) and Salba-chia (*Salvia hispanica* L.) seeds on postprandial glycemia and satiety in healthy individuals: a randomized, controlled, crossover study. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(2):234-8.
40. Nieman DC, Cayea EJ, Austin MD, Henson DA, McAnulty SR, Jin F. Chia seed does not promote weight loss or alter disease risk factors in overweight adults. *Nutr Res.* 2009;29(6):414-8.
41. Drewnowski A, Popkin BM. The nutrition transition: new trends in the global diet. *Nutr Rev.* 1997;55(2):31-43.
42. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, ve ark. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England).* 2014;384(9945):766-81.
43. World Health Organization. Obesity and overweight. Facts sheets. [Internet]. 2020. [Erişim Tarihi 28 Aralık 2020]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
44. Kastorini CM, Milionis HJ, Ioannidi A, Kalantzi K, Nikolaou V, Vemmos KN, ve ark. Adherence to the Mediterranean diet in relation to acute coronary syndrome or stroke nonfatal events: a comparative analysis of a case/case-control study. *Am Heart J.* 2011;162(4):717-24.
45. Litwin SE. Which measures of obesity best predict cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):616-9.
46. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(21):1925-32.
47. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, ve ark. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2105-20.
48. W. H. O. Consultation on Obesity World Health Organization. Division of Noncommunicable Diseases. World Health Organization. Programme of Nutrition, Family Reproductive, Health. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization; 1998. [İnternet]. [Erişim tarihi: 20 Aralık 2020]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854>.
49. Fogel RW, Grotte N. Major findings from the changing body: health, nutrition, and human development in the western world since 1700. *J Econ Asymmetries.* 2011;8(2):1-9.
50. Caballero B. Humans against Obesity: Who will win? *Adv Nutr.* 2019;10(suppl_1):S4-s9.

51. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization Technical Report Series. 2000;894:i-xii, 1-253.
52. Weir CB, Jan A. BMI classification percentile and cut off points. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [Erişim tarihi: 5 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>.
53. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, ve ark. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27.
54. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *Jama*. 2005;293(15):1861-7.
55. Oussaada SM, van Galen KA, Cooman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, van Haelst MM, ve ark. The pathogenesis of obesity. *Metabolism*. 2019;92:26-36.
56. Boron WF, Boulpaep EL. (Eds.) *Medical physiology* (3rd ed.). Philadelphia, PA Elsevier; 2017. p. xii.
57. Grundy SM. Metabolic complications of obesity. *Endocrine*. 2000;13(2):155-65.
58. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, ve ark. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
59. Hurt RT, Frazier TH, McClave SA, Kaplan LM. Obesity epidemic: overview, pathophysiology, and the intensive care unit conundrum. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(5 Suppl):4s-13s.
60. Urek R, Crncević-Urek M, Cubrilo-Turek M. [Obesity--a global public health problem]. *Acta Med Croatica*. 2007;61(2):161-4.
61. Ravussin E, Bogardus C. Energy balance and weight regulation: genetics versus environment. *Br J Nutr*. 2000;83 Suppl 1:S17-20.
62. Bouchard C, Tremblay A. Genetic effects in human energy expenditure components. *Int J Obes*. 1990;14 Suppl 1:49-55; discussion -8.
63. Serene TE, Shamarina S, Mohd NM. Familial and socio-environmental predictors of overweight and obesity among primary school children in Selangor and Kuala Lumpur. *Malays J Nutr*. 2011;17(2):151-62.
64. Junnila R, Aromaa M, Heinonen OJ, Lagström H, Liuksila PR, Vahlberg T, ve ark. The Weighty Matter intervention: a family-centered way to tackle an overweight childhood. *J Community Health Nurs*. 2012;29(1):39-52.
65. Murrin CM, Kelly GE, Tremblay RE, Kelleher CC. Body mass index and height over three generations: evidence from the Lifeways cross-generational cohort study. *BMC public health*. 2012;12:81.

66. Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment. *Phys Ther.* 2003;83(3):276-88.
67. Fall T, Mendelson M, Speliotes EK. Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine? *Gastroenterology.* 2017;152(7):1695-706.
68. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature.* 2015;518(7538):197-206.
69. Gadde KM, Martin CK, Berthoud H-R, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(1):69-84.
70. González Jiménez E. Obesity: Etiologic and pathophysiological analysis. *Endocrinología y Nutrición (English Edition).* 2013;60(1):17-24.
71. Peng S, Zhu Y, Xu F, Ren X, Li X, Lai M. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC medicine.* 2011;9:71.
72. McTaggart JS, Lee S, Iberl M, Church C, Cox RD, Ashcroft FM. FTO is expressed in neurons throughout the brain and its expression is unaltered by fasting. *PloS one.* 2011;6(11):e27968.
73. Speakman JR. Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome — time to call off the search? *Diab Vasc Dis Res.* 2006;3(1):7-11.
74. Speakman JR. Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the ‘drifty gene’ hypothesis. *Int J Obes.* 2008;32(11):1611-7.
75. McMillen IC, MacLaughlin SM, Muhlhausler BS, Gentili S, Duffield JL, Morrison JL. Developmental origins of adult health and disease: the role of periconceptual and foetal nutrition. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102(2):82-9.
76. Cordero P, Li J, Oben JA. Epigenetics of obesity: beyond the genome sequence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(4):361-6.
77. Segal NL, Allison DB. Twins and virtual twins: bases of relative body weight revisited. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(4):437-41.
78. Friel S, Chopra M, Satcher D. Unequal weight: equity oriented policy responses to the global obesity epidemic. *BMJ (Clinical research ed).* 2007;335(7632):1241-3.
79. Pereira-Lancha LO, Campos-Ferraz PL, Lancha AH, Jr. Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012;5:75-87.
80. Mahan LK, Escott-Stump SS. Krause’s Food, Nutrition, and Diet Therapy. . 9th ed Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1996.
81. de Andrade RG, Pereira RA, Sichieri R. Ten-year increase in the prevalence of obesity and reduction in fat intake in Brazilian women aged 35 years and older. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64(3):252-4.

82. Skinner JD, Carruth BR, Moran J, 3rd, Houck K, Coletta F. Fruit juice intake is not related to children's growth. *Pediatrics*. 1999;103(1):58-64.
83. Cavadini C, Siega-Riz AM, Popkin BM. US adolescent food intake trends from 1965 to 1996. *West J Med*. 2000;173(6):378-83.
84. Salmon J, Timperio A, Telford A, Carver A, Crawford D. Association of family environment with children's television viewing and with low level of physical activity. *Obes Res*. 2005;13(11):1939-51.
85. Koolhaas CM, Dhana K, Schoufour JD, Ikram MA, Kavousi M, Franco OH. Impact of physical activity on the association of overweight and obesity with cardiovascular disease: The Rotterdam Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(9):934-41.
86. Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, Sharp SJ, Sonestedt E, Demerath E, ve ark. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med*. 2011;8(11):e1001116.
87. Graff M, Scott RA, Justice AE, Young KL, Feitosa MF, Barata L, ve ark. Genome-wide physical activity interactions in adiposity - A meta-analysis of 200,452 adults. *PLoS Genet*. 2017;13(4):e1006528.
88. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement. *Endocr Pract*. 2017;23(3):372-8.
89. Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, Baker JL, Blaak E, Durrer Schutz D, ve ark. A proposal of the european association for the study of obesity to improve the icd-11 diagnostic criteria for obesity based on the three dimensions etiology, degree of adiposity and health risk. *Obes Facts*. 2017;10(4):284-307.
90. Brobeck JR. Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions. *Physiol Rev*. 1946;26(4):541-59.
91. Sternson SM, Eiselt A-K. Three pillars for the neural control of appetite. *Annu Rev Physiol*. 2017;79(1):401-23.
92. Tung YT, Chen HL, Wu HS, Ho MH, Chong KY, Chen CM. Kefir peptides prevent hyperlipidemia and obesity in high-fat-diet-induced obese rats via lipid metabolism modulation. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(3).
93. Su M, Huang W, Zhu B. Acetylshikonin from zicao prevents obesity in rats on a high-fat diet by inhibiting lipid accumulation and inducing lipolysis. *PloS one*. 2016;11(1):e0146884.
94. Dolan LC, Potter SM, Burdock GA. Evidence-based review on the effect of normal dietary consumption of fructose on development of hyperlipidemia and obesity in healthy, normal weight individuals. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2009;50(1):53-84.
95. McNamara DJ, Howell WH. Epidemiologic data linking diet to hyperlipidemia and arteriosclerosis. *Semin Liver Dis*. 1992;12(4):347-55.

96. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14(3):173-94.
97. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest*. 2004;113(11):1582-8.
98. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav*. 2008;94(2):206-18.
99. Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(3):375-80.
100. Goossens GH. The Metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. *Obes Facts*. 2017;10(3):207-15.
101. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2012;1821(5):819-25.
102. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, ve ark. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *Jama*. 2005;294(14):1773-81.
103. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21(6):697-738.
104. Zierath JR, Livingston JN, Thörne A, Bolinder J, Reynisdottir S, Lönnqvist F, ve ark. Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. *Diabetologia*. 1998;41(11):1343-54.
105. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
106. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106(4):453-8.
107. Steinberg D. Hypercholesterolemia and inflammation in atherogenesis: two sides of the same coin. *Mol Nutr Food Res*. 2005;49(11):995-8.
108. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):Iii2-7.
109. deOgburn R, Leite JO, Ratliff J, Volek JS, McGrane MM, Fernandez ML. Effects of increased dietary cholesterol with carbohydrate restriction on hepatic lipid metabolism in Guinea pigs. *Comp Med*. 2012;62(2):109-15.
110. Busnelli M, Manzini S, Froio A, Vargiolu A, Cerrito MG, Smolenski RT, ve ark. Diet induced mild hypercholesterolemia in pigs: local and systemic inflammation, effects on vascular injury - rescue by high-dose statin treatment. *PloS one*. 2013;8(11):e80588.
111. Sinha RA, Bruinstroop E, Singh BK, Yen PM. Nonalcoholic fatty liver disease and hypercholesterolemia: roles of thyroid hormones, metabolites, and agonists. *Thyroid*. 2019;29(9):1173-91.

112. Aguilar D, Fernandez ML. Hypercholesterolemia induces adipose dysfunction in conditions of obesity and nonobesity. *Adv Nutr.* 2014;5(5):497-502.
113. Schreibman PH, Dell RB. Human adipocyte cholesterol. Concentration, localization, synthesis, and turnover. *J Clin Invest.* 1975;55(5):986-93.
114. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1793-801.
115. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(5):367-77.
116. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117(06):241-50.
117. Guerre-Millo M, Guesnet P, Guichard C, Durand G, Lavau M. Alteration in membrane lipid order and composition in metabolically hyperactive fatty rat adipocytes. *Lipids.* 1994;29(3):205-9.
118. Le Lay S, Ferré P, Dugail I. Adipocyte cholesterol balance in obesity. *Biochem Soc Trans.* 2004;32(Pt 1):103-6.
119. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res.* 2007;48(9):1905-14.
120. Marí M, Caballero F, Colell A, Morales A, Caballeria J, Fernandez A, ve ark. Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis. *Cell Metab.* 2006;4(3):185-98.
121. Schwabe RF, Maher JJ. Lipids in liver disease: looking beyond steatosis. *Gastroenterology.* 2012;142(1):8-11.
122. Melo BF, Sacramento JF, Ribeiro MJ, Prego CS, Correia MC, Coelho JC, ve ark. Evaluating the impact of different hypercaloric diets on weight gain, insulin resistance, glucose intolerance, and its comorbidities in rats. *Nutrients.* 2019;11(6):1197.
123. Pérez-Hernández AI, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Frühbeck G. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:65.
124. International Diabetes Federation. Diabetes facts & figures. IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019. [Internet]. [Erişim tarihi: 2 Ocak 2021], Erişim adresi: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
125. Kim JK, Wi JK, Youn JH. Metabolic impairment precedes insulin resistance in skeletal muscle during high-fat feeding in rats. *Diabetes.* 1996;45(5):651-8.
126. Kim B, Feldman EL. Insulin resistance in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(3):133-41.
127. Woods SC, Lutz TA, Geary N, Langhans W. Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1471):1219-35.

128. Stouffer MA, Woods CA, Patel JC, Lee CR, Witkovsky P, Bao L, ve ark. Insulin enhances striatal dopamine release by activating cholinergic interneurons and thereby signals reward. *Nat Commun.* 2015;6:8543.
129. Kenny Paul J. Reward Mechanisms in Obesity: New Insights and Future Directions. *Neuron.* 2011;69(4):664-79.
130. Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci.* 2010;13(5):635-41.
131. Patel JC, Stouffer MA, Mancini M, Nicholson C, Carr KD, Rice ME. Interactions between insulin and diet on striatal dopamine uptake kinetics in rodent brain slices. *Eur J Neurosci.* 2019;49(6):794-804.
132. Ter Horst KW, Lammers NM, Trinko R, Opland DM, Figeo M, Ackermans MT, ve ark. Striatal dopamine regulates systemic glucose metabolism in humans and mice. *Sci Transl Med.* 2018;10(442).
133. Ludwig DS, Ebbeling CB. The carbohydrate-insulin model of obesity: Beyond “calories in, calories out”. *JAMA Intern Med.* 2018;178(8):1098-103.
134. Pujia A, Gazzaruso C, Montalcini T. An update on the potential role of C-peptide in diabetes and osteoporosis. *Endocrine.* 2017;58(3):408-12.
135. Polonsky KS, Licinio-Paixao J, Given BD, Pugh W, Rue P, Galloway J, ve ark. Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients. *J Clin Invest.* 1986;77(1):98-105.
136. Clark PM. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide. *Ann Clin Biochem.* 1999;36 (Pt 5):541-64.
137. Wahren J, Jörnvall H. C-peptide makes a comeback. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19(5):345-7.
138. Johansson J, Ekberg K, Shafqat J, Henriksson M, Chibalin A, Wahren J, ve ark. Molecular effects of proinsulin C-peptide. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;295(5):1035-40.
139. Luppi P, Drain P. C-peptide antioxidant adaptive pathways in β cells and diabetes. *J Intern Med.* 2017;281(1):7-24.
140. Luppi P, Cifarelli V, Wahren J. C-peptide and long-term complications of diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(3pt2):276-92.
141. Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R, Słodzińska M, Dłuski D, Leszczyńska-Gorzela B. Adipokines and C-peptide in overweight and obese pregnant women. *Ginekol Pol.* 2018;89(8):442-48.
142. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta.* 2013;417:80-4.
143. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature.* 1998;394(6696):897-901.

144. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest.* 2003;111(9):1409-21.
145. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, ve ark. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3579-86.
146. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, ve ark. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2004;351(10):987-97.
147. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, ve ark. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334(5):292-5.
148. Münzberg H, Myers MG, Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci.* 2005;8(5):566-70.
149. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, ve ark. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes.* 2002;51(7):2325-8.
150. Karpichev IV, Cornivelli L, Small GM. Multiple regulatory roles of a novel *Saccharomyces cerevisiae* protein, encoded by YOL002c, in lipid and phosphate metabolism. *J Biol Chem.* 2002;277(22):19609-17.
151. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;312(4):1118-22.
152. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, Hada Y, Maki T, Takekawa S, ve ark. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem.* 2004;279(29):30817-22.
153. Das K, Lin Y, Widen E, Zhang Y, Scherer PE. Chromosomal localization, expression pattern, and promoter analysis of the mouse gene encoding adipocyte-specific secretory protein Acrp30. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;280(4):1120-9.
154. Saito K, Tobe T, Yoda M, Nakano Y, Choi-Miura NH, Tomita M. Regulation of gelatin-binding protein 28 (GBP28) gene expression by C/EBP. *Biol Pharm Bull.* 1999;22(11):1158-62.
155. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte Jr D. Cerebrospinal fluid leptin levels: Relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med.* 1996;2(5):589-93.
156. Jeon JY, Steadward RD, Wheeler GD, Bell G, McCargar L, Harber V. Intact sympathetic nervous system is required for leptin effects on resting metabolic rate in people with spinal cord injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):402-7.
157. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, De Miranda PB, O'Kirwan F, ve ark. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes

- mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(13):4531-6.
158. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjørbæk C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest*. 2000;105(12):1827-32.
 159. Ouchi N, Walsh K. A novel role for adiponectin in the regulation of inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(7):1219-21.
 160. Vasseur F, Leprêtre F, Lacquemant C, Froguel P. The genetics of adiponectin. *Curr Diab Rep*. 2003;3(2):151-8.
 161. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270(45):26746-9.
 162. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, ve ark. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. 1999. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;425(3):560-4.
 163. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, ve ark. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1595-9.
 164. Fasshauer M, Klein J, Kralisch S, Klier M, Lössner U, Blüher M, ve ark. Growth hormone is a positive regulator of adiponectin receptor 2 in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS letters*. 2004;558(1-3):27-32.
 165. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, ve ark. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002;8(11):1288-95.
 166. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc C, Itani SI, ve ark. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(25):16309-13.
 167. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, ve ark. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *The J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5662-7.
 168. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki M, Tanaka S, Nishizawa H, ve ark. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(9):1665-6.
 169. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, ve ark. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001;50(9):2094-9.
 170. Olefsky JM. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Clin Invest*. 2000;106(4):467-72.
 171. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14(11-12):741-51.

172. Vaittinen M, Männistö V, Käkälä P, Ågren J, Tiainen M, Schwab U, ve ark. Interorgan cross talk between fatty acid metabolism, tissue inflammation, and FADS2 genotype in humans with obesity. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2017;25(3):545-52.
173. Bergman RN, Mittelman SD. Central role of the adipocyte in insulin resistance. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 1998;9(2-4):205-21.
174. Dua A, Hennes MI, Hoffmann RG, Maas DL, Krakower GR, Sonnenberg GE, ve ark. Leptin: a significant indicator of total body fat but not of visceral fat and insulin insensitivity in African-American women. *Diabetes*. 1996;45(11):1635-7.
175. Schoettl T, Fischer IP, Ussar S. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. *J Exp Biol*. 2018;221(Pt Suppl 1).
176. Kasza I, Suh Y, Wollny D, Clark RJ, Roopra A, Colman RJ, ve ark. Syndecan-1 is required to maintain intradermal fat and prevent cold stress. *PLoS Genet*. 2014;10(8):e1004514.
177. Bjørndal 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. *J Obes*. 2011;2011:490650.
178. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Mägi R, ve ark. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*. 2015;518(7538):187-96.
179. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, Winkler TW, Qi L, Steinthorsdottir V, ve ark. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet*. 2010;42(11):949-60.
180. Randall JC, Winkler TW, Kutalik Z, Berndt SI, Jackson AU, Monda KL, ve ark. Sex-stratified genome-wide association studies including 270,000 individuals show sexual dimorphism in genetic loci for anthropometric traits. *PLoS Genet*. 2013;9(6):e1003500.
181. Gesta S, Tseng Y-H, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*. 2007;131(2):242-56.
182. Chusyd DE, Wang D, Huffman DM, Nagy TR. Relationships between rodent white adipose fat pads and human white adipose fat depots. *Front Nutr*. 2016;3:10.
183. Cinti S. The adipose organ. Fantuzzi G, Mazzone T, editors. *Adipose tissue and adipokines in health and disease*: Humana Press; 2007.
184. de Jong JM, Larsson O, Cannon B, Nedergaard J. A stringent validation of mouse adipose tissue identity markers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308(12):E1085-105.
185. Giordano A, Frontini A, Cinti S. Convertible visceral fat as a therapeutic target to curb obesity. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(6):405-24.

186. Lee P, Greenfield JR, Ho KK, Fulham MJ. A critical appraisal of the prevalence and metabolic significance of brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(4):E601-6.
187. Wang Q, Zhang M, Xu M, Gu W, Xi Y, Qi L, ve ark. Brown adipose tissue activation is inversely related to central obesity and metabolic parameters in adult human. *PloS one.* 2015;10(4):e0123795.
188. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med.* 2013;19(10):1252-63.
189. Wu J, Boström P, Sparks Lauren M, Ye L, Choi Jang H, Giang A-H, ve ark. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012;150(2):366-76.
190. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese," normal-weight individual. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(8):1617-21.
191. Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehlman ET. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes.* 1999;48(11):2210-4.
192. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, ve ark. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes.* 2011;35(7):971-81.
193. Björntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis.* 1990;10(4):493-6.
194. Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, da Silva ME, Santos RF. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2002;34(11-12):616-21.
195. Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, Geloneze SR, Kahn SE, Astiarraga BD, ve ark. Visceral fat resection in humans: effect on insulin sensitivity, beta-cell function, adipokines, and inflammatory markers. *Obesity (Silver Spring, Md).* 2013;21(3):E182-9.
196. Seretis K, Goulis DG, Koliakos G, Demiri E. Short- and long-term effects of abdominal lipectomy on weight and fat mass in females: a systematic review. *Obes Surg.* 2015;25(10):1950-8.
197. Tran TT, Kahn CR. Transplantation of adipose tissue and stem cells: role in metabolism and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(4):195-213.
198. Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S, Kahn CR. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell Metab.* 2008;7(5):410-20.
199. Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia.* 2016;59(6):1075-88.
200. Andersson DP, Arner E, Hogling DE, Rydén M, Arner P. Abdominal subcutaneous adipose tissue cellularity in men and women. *Int J Obes.* 2017;41(10):1564-9.

201. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med.* 2009;6:60-75.
202. van Beek L, van Klinken JB, Pronk ACM, van Dam AD, Dirven E, Rensen PCN, ve ark. The limited storage capacity of gonadal adipose tissue directs the development of metabolic disorders in male C57Bl/6J mice. *Diabetologia.* 2015;58(7):1601-9.
203. Sakai J, Duncan EA, Rawson RB, Hua X, Brown MS, Goldstein JL. Sterol-regulated release of SREBP-2 from cell membranes requires two sequential cleavages, one within a transmembrane segment. *Cell.* 1996;85(7):1037-46.
204. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell.* 1997;89(3):331-40.
205. Osborne TF. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): key regulators of nutritional homeostasis and insulin action. *J Biol Chem.* 2000;275(42):32379-82.
206. Kim HJ, Takahashi M, Ezaki O. Fish oil feeding decreases mature sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1) by down-regulation of SREBP-1c mRNA in mouse liver. A possible mechanism for down-regulation of lipogenic enzyme mRNAs. *J Biol Chem.* 1999;274(36):25892-8.
207. Yahagi N, Shimano H, Hasty AH, Amemiya-Kudo M, Okazaki H, Tamura Y, ve ark. A crucial role of sterol regulatory element-binding protein-1 in the regulation of lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem.* 1999;274(50):35840-4.
208. Lombardo YB, Chicco AG. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem.* 2006;17(1):1-13.
209. Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr.* 2001;131(4):1129-32.
210. Takahashi M, Tsuboyama-Kasaoka N, Nakatani T, Ishii M, Tsutsumi S, Aburatani H, ve ark. Fish oil feeding alters liver gene expressions to defend against PPARalpha activation and ROS production. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;282(2):G338-48.
211. Shimomura I, Hammer RE, Richardson JA, Ikemoto S, Bashmakov Y, Goldstein JL, ve ark. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Dev.* 1998;12(20):3182-94.
212. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARS) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1302(2):93-109.
213. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem.* 2000;43(4):527-50.

214. Braissant O, Foufelle F, Scotto C, Dauça M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology*. 1996;137(1):354-66.
215. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*. 1994;79(7):1147-56.
216. Yoshikawa T, Ide T, Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Matsuzaka T, ve ark. Cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and liver X receptor (LXR) in nutritional regulation of fatty acid metabolism. I. PPARs suppress sterol regulatory element binding protein-1c promoter through inhibition of LXR signaling. *Mol Endocrinol*. 2003;17(7):1240-54.
217. Ren B, Thelen AP, Peters JM, Gonzalez FJ, Jump DB. Polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic fatty acid synthase and S14 gene expression does not require peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Biol Chem*. 1997;272(43):26827-32.
218. Pan DA, Mater MK, Thelen AP, Peters JM, Gonzalez FJ, Jump DB. Evidence against the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) as the mediator for polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic L-pyruvate kinase gene transcription. *J Lipid Res*. 2000;41(5):742-51.
219. Dallongeville J, Baugé E, Tailleux A, Peters JM, Gonzalez FJ, Fruchart JC, ve ark. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is not rate-limiting for the lipoprotein-lowering action of fish oil. *J Biol Chem*. 2001;276(7):4634-9.
220. Jump DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem*. 2002;277(11):8755-8.
221. Leone TC, Weinheimer CJ, Kelly DP, PotNAoS. A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in the cellular fasting response: the PPAR α -null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(13):7473-8.
222. Surwit RS, Wang S, Petro AE, Sanchis D, Raimbault S, Ricquier D, ve ark. Diet-induced changes in uncoupling proteins in obesity-prone and obesity-resistant strains of mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(7):4061-5.
223. Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C, ve ark. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet*. 1997;15(3):269-72.
224. Enerbäck S, Jacobsson A, Simpson EM, Guerra C, Yamashita H, Harper M-E, ve ark. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature*. 1997;387(6628):90-4.
225. Vidal-Puig A, Solanes G, Grujic D, Flier JS, Lowell BB. UCP3: An uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;235(1):79-82.

226. Millet L, Vidal H, Andreelli F, Larrouy D, Riou JP, Ricquier D, ve ark. Increased uncoupling protein-2 and -3 mRNA expression during fasting in obese and lean humans. *J Clin Invest.* 1997;100(11):2665-70.
227. Barbe P, Millet L, Larrouy D, Galitzky J, Berlan M, Louvet JP, ve ark. Uncoupling protein-2 messenger ribonucleic acid expression during very-low-calorie diet in obese premenopausal women. *The J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2450-3.
228. Fisler JS, Warden CH. Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond).* 2006;3(1):38.
229. Krauss S, Zhang CY, Lowell BB. The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6(3):248-61.
230. Esterbauer H, Schneitler C, Oberkofler H, Ebenbichler C, Paulweber B, Sandhofer F, ve ark. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. *Nat Genet.* 2001;28(2):178-83.
231. Reyna Gallegos S, Torres Arrunátegui G, Valenzuela R, Rincón-Cervera M, Villanueva Espinoza ME. Adding a purple corn extract in rats supplemented with chia oil decreases gene expression of SREBP-1c and retains $\Delta 5$ and $\Delta 6$ hepatic desaturase activity, unmodified the hepatic lipid profile. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018;132:1-7.
232. Zhou X, Wu W, Chen J, Wang X, Wang Y. AMP-activated protein kinase is required for the anti-adipogenic effects of alpha-linolenic acid. *Nutr Metab (Lond).* 2015;12:10.
233. Kim K-B, Nam YA, Kim HS, Hayes AW, Lee B-M. α -Linolenic acid: Nutraceutical, pharmacological and toxicological evaluation. *Food Chem Toxicol.* 2014;70:163-78.
234. González-Mañán D, Tapia G, Gormaz JG, D'Espessailles A, Espinosa A, Masson L, ve ark. Bioconversion of α -linolenic acid to n-3 LCPUFA and expression of PPAR-alpha, acyl Coenzyme A oxidase 1 and carnitine acyl transferase I are incremented after feeding rats with α -linolenic acid-rich oils. *Food Funct.* 2012;3(7):765-72.
235. Burdge GC, Calder PC. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev.* 2005;45(5):581-97.
236. Stoffel W, Hammels I, Jenke B, Binczek E, Schmidt-Soltau I, Brodesser S, ve ark. Obesity resistance and deregulation of lipogenesis in $\Delta 6$ -fatty acid desaturase (FADS2) deficiency. *EMBO reports.* 2014;15(1):110-20.
237. Ralston JC, Matravadia S, Gaudio N, Holloway GP, Mutch DM. Polyunsaturated fatty acid regulation of adipocyte FADS1 and FADS2 expression and function. *Obesity (Silver Spring, Md).* 2015;23(4):725-8.
238. Klingel SL, Valsesia A, Astrup A, Kunesova M, Saris WHM, Langin D, ve ark. FADS1 genotype is distinguished by human subcutaneous adipose tissue

- fatty acids, but not inflammatory gene expression. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(8):1539-48.
239. Kwok KH, Lam KS, Xu A. Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. *Exp Mol Med*. 2016;48(3):e215.
240. Kennedy AJ, Ellacott KL, King VL, Hasty AH. Mouse models of the metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2010;3(3-4):156-66.
241. Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Income-specific trends in obesity in Brazil: 1975-2003. *Am J Public Health*. 2007;97(10):1808-12.
242. Leigh S-J, Kendig MD, Morris MJ. Palatable Western-style cafeteria diet as a reliable method for modeling diet-induced obesity in rodents. *J Vis Exp*. 2019(153):e60262.
243. Zeeni N, Dagher-Hamalian C, Dimassi H, Faour WH. Cafeteria diet-fed mice is a pertinent model of obesity-induced organ damage: a potential role of inflammation. *Inflamm Res*. 2015;64(7):501-12.
244. Gomez-Smith M, Karthikeyan S, Jeffers MS, Janik R, Thomason LA, Stefanovic B, ve ark. A physiological characterization of the Cafeteria diet model of metabolic syndrome in the rat. *Physiol Behav*. 2016;167:382-91.
245. Heyne A, Kiesselbach C, Sahún I, McDonald J, Gaiffi M, Dierssen M, ve ark. An animal model of compulsive food-taking behaviour. *Addict Biol*. 2009;14(4):373-83.
246. Buyukdere Y, Gulec A, Akyol A. Cafeteria diet increased adiposity in comparison to high fat diet in young male rats. *PeerJ*. 2019;7:e6656.
247. Rothwell NJ, Stock MJ. The development of obesity in animals: The role of dietary factors. *Clin Endocrinol Metab*. 1984;13(3):437-49.
248. Sclafani A, Springer D. Dietary obesity in adult rats: similarities to hypothalamic and human obesity syndromes. *Physiol Behav*. 1976;17(3):461-71.
249. Dan AG. Obesity-The epidemic crisis of our time. *Surg Clin North Am*. 2016;96(4):xv-xvi.
250. Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington, DC, National Academies Press. 2005.
251. Enes BN, Moreira LPD, Silva BP, Grancieri M, Lúcio HG, Venâncio VP, ve ark. Chia seed (*Salvia hispanica* L.) effects and their molecular mechanisms on unbalanced diet experimental studies: A systematic review. *J Food Sci*. 2020;85(2):226-39.
252. Smethers AD, Rolls BJ. Dietary management of obesity: cornerstones of healthy eating patterns. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):107-24.
253. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. A natural solution for obesity: bioactives for the prevention and treatment of weight gain. A review. *Nutr Neurosci*. 2015;18(2):49-65.

254. Borowska S, Brzóška MM. Chokeberries (*Aronia melanocarpa*) and their products as a possible means for the prevention and treatment of noncommunicable diseases and unfavorable health effects due to exposure to xenobiotics. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2016;15(6):982-1017.
255. Kulczyński B, Kobus-Cisowska J, Taczanowski M, Kmiecik D, Gramza-Michałowska A. The chemical composition and nutritional value of chia seeds-current state of knowledge. *Nutrients.* 2019;11(6):1242.
256. Coates W. Whole and ground chia (*Salvia hispanica* L.) seeds, chia oil effects on plasma lipids and fatty acids. Preedy VR, Watson RR, Patel VB, editors. *Nuts and seeds in health and disease prevention.* London, UK: Academic Press; 2011. p. 309-16.
257. Cahill JP. Ethnobotany of chia, *Salvia hispanica* L. (Lamiaceae). *Econ Bot.* 2003;57(4):604-18.
258. Jin F, Nieman DC, Sha W, Xie G, Qiu Y, Jia W. Supplementation of milled chia seeds increases plasma ALA and EPA in postmenopausal women. *Plant Foods Hum Nutr.* 2012;67(2):105-10.
259. Ciftci ON, Przybylski R, Rudzińska M. Lipid components of flax, perilla, and chia seeds. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2012;114(7):794-800.
260. Nitrayová S, Brestenský M, Heger J, Patráš P, Rafay J, Sirotkin A. Amino acids and fatty acids profile of chia (*Salvia hispanica* L.) and flax (*Linum usitatissimum* L.) seed. *Potr S J F Sci.* 2014;8(1):72-6.
261. USDA Food Data Central. Seeds, chia seeds. 2019. [Internet]. [Erişim Tarihi 20 Aralık 2020] Erişim adresi: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/170554/nutrients>.
262. Ixtaina VY, Nolasco SM, Tomas MC. Physical properties of chia (*Salvia hispanica* L.) seeds. *Ind Crops Prod.* 2008;28(3):286-93.
263. Yayla Bakliyat. Chia Tohumu 2020. [Internet]. [Erişim Tarihi 15 Kasım 2020] Erişim adresi: <https://www.yaylabakliyat.com.tr/chia-tohumu>.
264. Ayerza R. The seed's protein and oil content, fatty acid composition, and growing cycle length of a single genotype of chia (*Salvia hispanica* L.) as affected by environmental factors. *J Oleo Sci.* 2009;58(7):347-54.
265. Grancieri M, Martino HSD, Gonzalez de Mejia E. Chia seed (*Salvia hispanica* L.) as a Source of proteins and bioactive peptides with health benefits: a review. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2019;18(2):480-99.
266. Oliveira-Alves SC, Vendramini-Costa DB, Betim Cazarin CB, Maróstica Júnior MR, Borges Ferreira JP, Silva AB, ve ark. Characterization of phenolic compounds in chia (*Salvia hispanica* L.) seeds, fiber flour and oil. *Food Chem.* 2017;232:295-305.
267. Pintado T, Herrero AM, Jiménez-Colmenero F, Ruiz-Capillas C. Strategies for incorporation of chia (*Salvia hispanica* L.) in frankfurters as a health-promoting ingredient. *Meat Sci.* 2016;114:75-84.

268. Timilsena YP, Adhikari R, Kasapis S, Adhikari B. Rheological and microstructural properties of the chia seed polysaccharide. *Int J Biol Macromol.* 2015;81:991-9.
269. Borneo R, Aguirre A, León AE. Chia (*Salvia hispanica* L) gel can be used as egg or oil replacer in cake formulations. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(6):946-9.
270. Peiretti PG, Meineri G. Effects on growth performance, carcass characteristics, and the fat and meat fatty acid profile of rabbits fed diets with chia (*Salvia hispanica* L.) seed supplements. *Meat Sci.* 2008;80(4):1116-21.
271. Rendón-Villalobos R, Ortiz-Sánchez A, Solorza-Feria J, Trujillo-Hernández CA. Formulation, physicochemical, nutritional and sensorial evaluation of corn tortillas supplemented with chia seed (*Salvia hispanica* L.). *Czech J Food Sci.* 2012;30(2):118-25.
272. Iglesias-Puig E, Haros M. Evaluation of performance of dough and bread incorporating chia (*Salvia hispanica* L.). *Eur Food Res Technol.* 2013;237(6):865-74.
273. Segura-Campos MR, Salazar-Vega IM, Chel-Guerrero LA, Betancur-Ancona DA. Biological potential of chia (*Salvia hispanica* L.) protein hydrolysates and their incorporation into functional foods. *LWT.* 2013;50(2):723-31.
274. Segura-Campos MR, Ciau-Solís N, Rosado-Rubio G, Chel-Guerrero L, Betancur-Ancona D. Chemical and functional properties of chia seed (*Salvia hispanica* L.) gum. *Int J Food Sci.* 2014;2014:241053.
275. Sayed-Ahmad B, Talou T, Straumite E, Sabovics M, Kruma Z, Saad Z, ve ark. Evaluation of nutritional and technological attributes of whole wheat based bread fortified with chia flour. *Foods.* 2018;7(9):135.
276. Guevara-Cruz M, Tovar AR, Aguilar-Salinas CA, Medina-Vera I, Gil-Zenteno L, Hernández-Viveros I, ve ark. A dietary pattern including nopal, chia seed, soy protein, and oat reduces serum triglycerides and glucose intolerance in patients with metabolic syndrome. *J Nutr.* 2012;142(1):64-9.
277. Vedtofte MS, Jakobsen MU, Lauritzen L, Heitmann BL. Dietary α -linolenic acid, linoleic acid, and n-3 long-chain PUFA and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(4):1097-103.
278. Vuksan V, Jenkins AL, Dias AG, Lee AS, Jovanovski E, Rogovik AL, ve ark. Reduction in postprandial glucose excursion and prolongation of satiety: possible explanation of the long-term effects of whole grain Salba (*Salvia Hispanica* L.). *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(4):436-8.
279. Ho H, Lee AS, Jovanovski E, Jenkins AL, Desouza R, Vuksan V. Effect of whole and ground Salba seeds (*Salvia Hispanica* L.) on postprandial glycemia in healthy volunteers: a randomized controlled, dose-response trial. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(7):786-8.
280. Vertommen J, Van de Sompel A, Loenders M, Van der Velpen C, De Leeuw I. Efficacy and safety of 1 month supplementation of Salba (*Salvia Hispanica* Alba) grain to diet of normal adults on body parameters, blood pressure, serum lipids, minerals status and haematological parameters results of a pilot study.

The 23th International Symposium on Diabetes and Nutrition of the European Association for the Study of Diabetes; 2005.

281. Antruejo A, Azcona JO, Garcia PT, Gallinger C, Rosmini M, Ayerza R, ve ark. Omega-3 enriched egg production: the effect of α -linolenic ω -3 fatty acid sources on laying hen performance and yolk lipid content and fatty acid composition. *Br Poult Sci.* 2011;52(6):750-60.
282. Fernandez I, Vidueiros S, Ayerza R, Coates W, Pallaro A. Impact of chia (*Salvia hispanica* L.) on the immune system: preliminary study. Proceedings of the Nutrition Society, 67(OCE1). 1st International Immunonutrition Workshop, Valencia, 3–5 October 2007, Valencia, Spain, May 2008, E12.
283. Coates W, Ayerza R. Chia (*Salvia hispanica* L.) seed as an n-3 fatty acid source for finishing pigs: effects on fatty acid composition and fat stability of the meat and internal fat, growth performance, and meat sensory characteristics. *J Anim Sci.* 2009;87(11):3798-804.
284. Masoero G, Sala G, Meineri G, Cornale P, Tassone S, Peiretti P, ve ark. NIR spectroscopy and electronic nose evaluation on live rabbits and on the meat of rabbits fed increasing levels of Chia (*Salvia hispanica* L.) seeds. *J Anim Vet Adv.* 2008;7(11):1394-9.
285. Dalle Zotte A, Szendro Z. The role of rabbit meat as functional food. *Meat Sci.* 2011;88(3):319-31.
286. da Silva BP, Dias DM, de Castro Moreira ME, Toledo RCL, da Matta SLP, Lucia CMD, ve ark. Chia seed shows good protein quality, hypoglycemic effect and improves the lipid profile and liver and intestinal morphology of wistar rats. *Plant Foods Hum Nutr.* 2016;71(3):225-30.
287. Fonte-Faria T, Citelli M, Atella GC, Raposo HF, Zago L, de Souza T, ve ark. Chia oil supplementation changes body composition and activates insulin signaling cascade in skeletal muscle tissue of obese animals. *Nutrition.* 2019;58:167-74.
288. Sierra L, Roco J, Alarcon G, Medina M, Van Nieuwenhove C, Peral de Bruno M, ve ark. Dietary intervention with *Salvia hispanica* (Chia) oil improves vascular function in rabbits under hypercholesterolaemic conditions. *J Funct Foods.* 2015;14:641-9.
289. Reeves PG. Components of the AIN-93 Diets as Improvements in the AIN-76A Diet. *J Nutr.* 1997;127(5):838S-41S.
290. Fortino MA, Oliva ME, Rodriguez S, Lombardo YB, Chicco A. Could post-weaning dietary chia seed mitigate the development of dyslipidemia, liver steatosis and altered glucose homeostasis in offspring exposed to a sucrose-rich diet from utero to adulthood? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2017;116:19-26.
291. Akyol A, Langley-Evans SC, McMullen S. Obesity induced by cafeteria feeding and pregnancy outcome in the rat. *Br J Nutr.* 2009;102(11):1601-10.
292. Lee M. Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. *Am J Physiol.* 1929;89(1):24-33.

293. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev.* 2010;23(2):270-99.
294. Kanarek RB, Marks-Kaufman R. Developmental aspects of sucrose-induced obesity in rats. *Physiol Behav.* 1979;23(5):881-5.
295. Bernardis LL. Sex and age differences in hyperthermia response to ether anesthesia in weanling rats with ventro-medial hypothalamic lesions. *Experientia.* 1970;26(12):1322-4.
296. Bernardis LL, Patterson BD. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol.* 1968;40(4):527-8.
297. Novelli EL, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GM, Rodrigues HG, Mani F, ve ark. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim.* 2007;41(1):111-9.
298. Erejuwa OO, Ezeokpo BC, Nwobodo NN, Asika EC, Nwadike KI, Uwaezuoke NI, ve ark. Effect of honey on body weight, body mass index and adiposity in high-fat diet fed wistar rats. *ECPT.* 2017;3:03-12.
299. Mamikutty N, Thent ZC, Sapri SR, Sahrudin NN, Mohd Yusof MR, Haji Suhaimi F. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats. *BioMed Res Int.* 2014;2014:263897.
300. Poudyal H, Campbell F, Brown L. Olive leaf extract attenuates cardiac, hepatic, and metabolic changes in high carbohydrate-, high fat-fed rats. *J Nutr.* 2010;140(5):946-53.
301. Donato J, Pedrosa RG, Cruzat VF, Pires ISdO, Tirapegui J. Effects of leucine supplementation on the body composition and protein status of rats submitted to food restriction. *Nutrition.* 2006;22(5):520-7.
302. TC Milli Eğitim Bakanlığı. Gıdalarda ham protein tayini. Ankara; 2011. Rapor No.: 541GI0087. [Internet]. [Erişim Tarihi 10 Kasım 2020]. Erişim adresi: http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/G%C4%B1dalarda%20Ham%20Protein%20Tayini.pdf.
303. Sunred Biotechnology Company. Rat ELISA Kit Instruction [Data sheet] Catalogue no:201-11-0250.
304. Cystal Chem. Ultra Sensitive rat Insulin ELISA Kit [Data sheet] Catalog no: 90060.
305. Barham D, Trinder PJA. An improved colour reagent for the determination of blood glucose by the oxidase system. *Analyst.* 1972;97(1151):142-5.
306. Aral H, Tonbaklar P, Özdemir AT, Güvenen G. Glukometre Performans Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2004;2(3):105-112.
307. Ekiz E, Acar Duran Ş, Ulaş M. Hastabaşı sistemlerle yapılan glukoz monitörizasyonunda hangi yöntem daha doğru?. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2014; 12(1): 1-7.

308. Passey RB, Gillum RL, Fuller JB, Urry FM, Giles ML. Evaluation and comparison of 10 glucose methods and the reference method recommended in the proposed product class standard (1974). *Clin Chem.* 1977;23(1):131-9.
309. Wang Z, Yang Y, Xiang X, Zhu Y, Men J, He M. [Estimation of the normal range of blood glucose in rats]. *Wei sheng yan jiu = Journal of hygiene research.* 2010;39(2):133-7, 42.
310. Ma J, Ma Z, Wang J, Milne RW, Xu D, Davey AK, ve ark. Isosteviol reduces plasma glucose levels in the intravenous glucose tolerance test in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(4):597-9.
311. Eidi M, Eidi A, Saeidi A, Molanaei S, Sadeghipour A, Bahar M, ve ark. Effect of coriander seed (*Coriandrum sativum* L.) ethanol extract on insulin release from pancreatic beta cells in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytother Res.* 2009;23(3):404-6.
312. Sushruta K, Satyanarayana S, Srinivas S, Sekhar JR. Evaluation of the blood-glucose reducing effects of aqueous extracts of the selected umbelliferous fruits used in culinary practices. *Trop J Pharm Res.* 2006;5(2):613-7.
313. Uzunoğlu K, Yalçın S. Effects of dietary supplementation of betaine and sepiolite supplementation on performance and intestinal health in broilers. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 2019;66(3):221-30.
314. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method. *Methods.* 2001;25(4):402-8.
315. Hayran M, Hayran M. Sağlık araştırmaları için temel istatistik. Ankara: Artofset Matbaacılık Yayıncılık; 2011.
316. Mohamed DA, Mohamed RS, Fouda K. Anti-inflammatory potential of chia seeds oil and mucilage against adjuvant-induced arthritis in obese and non-obese rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2020;31(4).
317. Oh YJ, Kim HJ, Kim TS, Yeo IH, Ji GE. Effects of *Lactobacillus plantarum* PMO 08 alone and combined with chia seeds on metabolic syndrome and parameters related to gut health in high-fat diet-induced obese mice. *J Med Food.* 2019;22(12):1199-207.
318. Rui Y, Yang S, Chen LH, Qin LQ, Wan Z. Chia seed supplementation reduces senescence markers in epididymal adipose tissue of high-fat diet-fed SAMP8 mice. *J Med Food.* 2018;21(8):755-60.
319. Pandurangan SB, Al-Maiman SA, Al-Harbi LN, Alshatwi AA. Beneficial fatty acid ratio of *Salvia hispanica* L. (Chia Seed) potentially inhibits adipocyte hypertrophy, and decreases adipokines expression and inflammation in macrophage. *Foods.* 2020;9(3).
320. Avila-Nava A, Noriega LG, Tovar AR, Granados O, Perez-Cruz C, Pedraza-Chaverri J, ve ark. Food combination based on a pre-hispanic Mexican diet decreases metabolic and cognitive abnormalities and gut microbiota dysbiosis caused by a sucrose-enriched high-fat diet in rats. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(1).

321. Oliva ME, Ferreira MdR, Vega Joubert MB, D'Alessandro ME. *Salvia hispanica* L. (chia) seed promotes body fat depletion and modulates adipocyte lipid handling in sucrose-rich diet-fed rats. *Food Res Int.* 2020:109842.
322. Higami Y, Pugh TD, Page GP, Allison DB, Prolla TA, Weindruch R. Adipose tissue energy metabolism: altered gene expression profile of mice subjected to long-term caloric restriction. *FASEB J.* 2004;18(2):415-7.
323. Nadler ST, Stoehr JP, Schueler KL, Tanimoto G, Yandell BS, Attie AD. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(21):11371-6.
324. Goularte JF, Ferreira MBC, Sanvitto GL. Effects of food pattern change and physical exercise on cafeteria diet-induced obesity in female rats. *Br J Nutr.* 2012;108(8):1511-8.
325. Oliva L, Aranda T, Caviola G, Fernández-Bernal A, Alemany M, Fernández-López JA, ve ark. In rats fed high-energy diets, taste, rather than fat content, is the key factor increasing food intake: a comparison of a cafeteria and a lipid-supplemented standard diet. *PeerJ.* 2017;5:e3697.
326. Ghibaudi L, Cook J, Farley C, van Heek M, Hwa JJ. Fat intake affects adiposity, comorbidity factors, and energy metabolism of sprague-dawley rats. *Obes Res.* 2002;10(9):956-63.
327. Harrold JA, Williams G, Widdowson PS. Early leptin response to a palatable diet predicts dietary obesity in rats: key role of melanocortin-4 receptors in the ventromedial hypothalamic nucleus. *J Neurochem.* 2000;74(3):1224-8.
328. Ellis J, Lake A, Hoover-Plow J. Monounsaturated canola oil reduces fat deposition in growing female rats fed a high or low fat diet. *Nutr Res.* 2002;22(5):609-21.
329. Muñoz LA, Cobos A, Diaz O, Aguilera JM. Chia seeds: Microstructure, mucilage extraction and hydration. *J Food Eng.* 2012;108(1):216-24.
330. Chen G, Wang H, Zhang X, Yang ST. Nutraceuticals and functional foods in the management of hyperlipidemia. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(9):1180-201.
331. Ríos-Hoyo A, Romo-Araiza A, Meneses-Mayo M, Gutiérrez-Salmeán G. Prehispanic functional foods and nutraceuticals in the treatment of dyslipidemia associated to cardiovascular disease: a mini-review. *Int J Vitam Nutr Res.* 2017;87(1-2):58-98.
332. Coelho MS, Salas-Mellado MdM. Chemical characterization of Chia (*Salvia hispanica* L.) for use in food products. *J Food Nutr Res.* 2014;2(5):263-9.
333. Adam CL, Gratz SW, Peinado DI, Thomson LM, Garden KE, Williams PA, ve ark. Effects of dietary fibre (pectin) and/or increased protein (casein or pea) on satiety, body weight, adiposity and caecal fermentation in high fat diet-induced obese rats. *PloS one.* 2016;11(5):e0155871.
334. Bortolin RC, Vargas AR, Gasparotto J, Chaves PR, Schnorr CE, Martinello KB, ve ark. A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model: comparison to high-fat and cafeteria diets in term of

- metabolic and gut microbiota disruption. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(3):525-34.
- 335.** Ferreira MR, Alvarez SM, Illesca P, Giménez MS, Lombardo YB. Dietary Salba (*Salvia hispanica* L.) ameliorates the adipose tissue dysfunction of dyslipemic insulin-resistant rats through mechanisms involving oxidative stress, inflammatory cytokines and peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Eur J Nutr*. 2018;57(1):83-94.
- 336.** Creus A, Ferreira MR, Oliva ME, Lombardo YB. Mechanisms involved in the improvement of lipotoxicity and impaired lipid metabolism by dietary α -linolenic acid rich *Salvia hispanica* L (Salba) seed in the heart of dyslipemic insulin-resistant rats. *J Clin Med*. 2016;5(2):18.
- 337.** Ferreira MdR, Oliva ME, Aiassa V, D'Alessandro ME. *Salvia hispanica* L. (chia) seed improves skeletal muscle lipotoxicity and insulin sensitivity in rats fed a sucrose-rich diet by modulating intramuscular lipid metabolism. *J Funct Foods*. 2020;66:103775.
- 338.** Peciña S, Smith KS, Berridge KC. Hedonic hot spots in the brain. *Neuroscientist*. 2006;12(6):500-11.
- 339.** Sclafani A. Enhanced sucrose and Polycose preference in sweet “sensitive” (C57BL/6J) and “subsensitive” (129P3/J) mice after experience with these saccharides. *Physiol Behav*. 2006;87(4):745-56.
- 340.** McCaughey SA. The taste of sugars. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(5):1024-43.
- 341.** Bocarsly ME, Powell ES, Avena NM, Hoebel BG. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: Increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;97(1):101-6.
- 342.** Sadowska J, Rygielska M. The effect of high fructose corn syrup on the plasma insulin and leptin concentration, body weight gain and fat accumulation in rat. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(7):879-84.
- 343.** da Silva BP, Toledo RCL, Grancieri M, Moreira MEdC, Medina NR, Silva RR, ve ark. Effects of chia (*Salvia hispanica* L.) on calcium bioavailability and inflammation in Wistar rats. *Food Res Int*. 2019;116:592-9.
- 344.** Mozaffari MS, Patel C, Ballas C, Schaffer SW. Effects of excess salt and fat intake on myocardial function and infarct size in rat. *Life Sci*. 2006;78(16):1808-13.
- 345.** Oosterman JE, Foppen E, van der Spek R, Fliers E, Kalsbeek A, la Fleur SE. Timing of fat and liquid sugar intake alters substrate oxidation and food efficiency in male Wistar rats. *Chronobiol Int*. 2015;32(2):289-98.
- 346.** Hryhorczuk C, Décarie-Spain L, Sharma S, Daneault C, Rosiers CD, Alquier T, ve ark. Saturated high-fat feeding independent of obesity alters hypothalamus-pituitary-adrenal axis function but not anxiety-like behaviour. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:142-9.

347. Avignon A, Hokayem M, Bisbal C, Lambert K. Dietary antioxidants: Do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism? *Nutrition*. 2012;28(7):715-21.
348. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UCS. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci*. 2016;148:183-93.
349. Azadbakht L, Esmaeilzadeh A. Fast foods and risk of chronic diseases. *J Res Med Sci*. 2008;131:1–2.
350. Rouhani MH, Mirseifinezhad M, Omrani N, Esmailzadeh A, Azadbakht L. Fast food consumption, quality of diet, and obesity among Isfahanian adolescent girls. *J Obes*. 2012;2012:597924.
351. Moosavian SP, Haghighatdoost F, Surkan PJ, Azadbakht L. Salt and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(3):265-77.
352. Shin JA, Ahn YM, Lee HA, Park H, Kim YJ, Lee HY. Effect of maternal excessive sodium intake on postnatal brain development in rat offspring. *Nutr Neurosci*. 2015;18(3):118-24.
353. Drenjančević-Perić I, Jelaković B, Lombard JH, Kunert MP, Kibel A, Gros M. High-salt diet and hypertension: focus on the renin-angiotensin system. *Kidney Blood Press Res*. 2011;34(1):1-11.
354. Lewicka S, Nowicki M, Vecsei P. Effect of sodium restriction on urinary excretion of cortisol and its metabolites in humans. *Steroids*. 1998;63(7):401-5.
355. Alemany M. Do the interactions between glucocorticoids and sex hormones regulate the development of the metabolic syndrome? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3(27).
356. Romero Mdel M, Roy S, Pouillot K, Feito M, Esteve M, Grasa Mdel M, ve ark. 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*. 2014;9(3):e90995.
357. Alarcon G, Medina A, Martin Alzogaray F, Sierra L, Roco J, Van Nieuwenhove C, ve ark. Partial replacement of corn oil with chia oil into a high fat diet produces either beneficial and deleterious effects on metabolic and vascular alterations in rabbits. *PharmaNutrition*. 2020;14:100218.
358. de Souza T, Vargas da Silva S, Fonte-Faria T, Nascimento-Silva V, Barja-Fidalgo C, Citelli M. Chia oil induces browning of white adipose tissue in high-fat diet-induced obese mice. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;507:110772.
359. Enes BN, Moreira LdPD, Toledo RCL, Moraes ÉA, Moreira MEdC, Hermsdorff HHM, ve ark. Effect of different fractions of chia (*Salvia hispanica* L.) on glucose metabolism, in vivo and in vitro. *J Funct Foods*. 2020;71:104026.
360. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):155-61.

361. Gutiérrez-Martos M, Girard B, Mendonça-Netto S, Perroy J, Valjent E, Maldonado R, ve ark. Cafeteria diet induces neuroplastic modifications in the nucleus accumbens mediated by microglia activation. *Addict Biol.* 2018;23(2):735-49.
362. Leffa DD, Valvassori SS, Varela RB, Lopes-Borges J, Daumann F, Longaretti LM, ve ark. Effects of palatable cafeteria diet on cognitive and noncognitive behaviors and brain neurotrophins' levels in mice. *Metab Brain Dis.* 2015;30(4):1073-82.
363. Martire SI, Maniam J, South T, Holmes N, Westbrook RF, Morris MJ. Extended exposure to a palatable cafeteria diet alters gene expression in brain regions implicated in reward, and withdrawal from this diet alters gene expression in brain regions associated with stress. *Behav Brain Res.* 2014;265:132-41.
364. Ferreira A, Castro JP, Andrade JP, Dulce Madeira M, Cardoso A. Cafeteria-diet effects on cognitive functions, anxiety, fear response and neurogenesis in the juvenile rat. *Neurobiol Learn Mem.* 2018;155:197-207.
365. Valenzuela BR, Barrera RC, González-Astorga M, Sanhueza CJ, Valenzuela BA. Alpha linolenic acid (ALA) from *Rosa canina*, sacha inchi and chia oils may increase ALA accretion and its conversion into n-3 LCPUFA in diverse tissues of the rat. *Food Funct.* 2014;5(7):1564-72.
366. Sabater D, Agnelli S, Arriarán S, Romero Mdel M, Fernández-López JA, Alemany M, ve ark. Cafeteria diet induce changes in blood flow that are more related with heat dissipation than energy accretion. *PeerJ.* 2016;4:e2302.
367. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11 Suppl 1):S64-73.
368. Zeeni N, Daher C, Fromentin G, Tome D, Darcel N, Chaumontet C. A cafeteria diet modifies the response to chronic variable stress in rats. *Stress.* 2013;16(2):211-9.
369. Sugatani J, Osabe M, Wada T, Yamakawa K, Yamazaki Y, Takahashi T, ve ark. Comparison of enzymatically synthesized inulin, resistant maltodextrin and clofibrate effects on biomarkers of metabolic disease in rats fed a high-fat and high-sucrose (cafeteria) diet. *Eur J Nutr.* 2008;47(4):192-200.
370. Higa TS, Spinola AV, Fonseca-Alaniz MH, Evangelista FSA. Comparison between cafeteria and high-fat diets in the induction of metabolic dysfunction in mice. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2014;6(1):47-54.
371. Owen OE, Reichard GA, Jr., Patel MS, Boden G. Energy metabolism in feasting and fasting. *Adv Exp Med Biol.* 1979;111:169-88.
372. Chang GQ, Karatayev O, Ahsan R, Gaysinskaya V, Marwil Z, Leibowitz SF. Dietary fat stimulates endogenous enkephalin and dynorphin in the paraventricular nucleus: role of circulating triglycerides. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(2):E561-70.

373. Ihara M, Umekawa H, Takahashi T, Furuichi Y. Comparative effects of short- and long-term feeding of safflower oil and perilla oil on lipid metabolism in rats. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 1998;121(2):223-31.
374. Bravo E, Ortu G, Cantafora A, Lambert MS, Avella M, Mayes PA, ve ark. Comparison of the hepatic uptake and processing of cholesterol from chylomicrons of different fatty acid composition in the rat in vivo. *Biochim Biophys Acta*. 1995;1258(3):328-36.
375. Li J, Kaneko T, Qin LQ, Wang J, Wang Y, Sato A. Long-term effects of high dietary fiber intake on glucose tolerance and lipid metabolism in GK rats: comparison among barley, rice, and cornstarch. *Metabolism*. 2003;52(9):1206-10.
376. Martinez-Flores HE, Kil Chang Y, Martinez-Bustos F, Sgarbieri V. Effect of high fiber products on blood lipids and lipoproteins in hamsters. *Nutr Res*. 2004;24(1):85-93.
377. Andrade GF, de Almeida C, Espescht AC, Dantas MI, Benjamin Ldos A, Ribeiro SM, ve ark. The addition of whole soy flour to cafeteria diet reduces metabolic risk markers in wistar rats. *Lipids Health Dis*. 2013;12:145.
378. Hasegawa G, Mori H, Sawada M, Takagi S, Shigeta H, Kitagawa Y, ve ark. Overt diabetes induced by overeating in neonatally STZ-treated impaired glucose tolerant mice long-term follow up study. *Endocrinol Jpn*. 1989;36(4):471-9.
379. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005;149(1):33-45.
380. D'Alessandro ME, Selenscig D, Illesca P, Chicco A, Lombardo YB. Time course of adipose tissue dysfunction associated with antioxidant defense, inflammatory cytokines and oxidative stress in dyslipemic insulin resistant rats. *Food Funct*. 2015;6(4):1299-309.
381. Soria A, D'Alessandro ME, Lombardo YB. Duration of feeding on a sucrose-rich diet determines metabolic and morphological changes in rat adipocytes. *J Appl Physiol (1985)*. 2001;91(5):2109-16.
382. Akieda-Asai S, Koda S, Sugiyama M, Hasegawa K, Furuya M, Miyazato M, ve ark. Metabolic features of rats resistant to a high-fat diet. *Obes Res Clin Pract*. 2013;7(4):e243-e50.
383. da Silva BP, Anunciação PC, Matyelka J, Della Lucia CM, Martino HSD, Pinheiro-Sant'Ana HM. Chemical composition of Brazilian chia seeds grown in different places. *Food Chem*. 2017;221:1709-16.
384. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(7):803-17.
385. Castell-Auví A, Cedó L, Pallarès V, Blay M, Ardévol A, Pinent M. The effects of a cafeteria diet on insulin production and clearance in rats. *Br J Nutr*. 2012;108(7):1155-62.

- 386.** Kaess BM, Pedley A, Massaro JM, Murabito J, Hoffmann U, Fox CS. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia*. 2012;55(10):2622-30.
- 387.** Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404.
- 388.** Ríos-Lugo MJ, Cano P, Jiménez-Ortega V, Fernández-Mateos MP, Scacchi PA, Cardinali DP, ve ark. Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats. *J Pineal Res*.2010;49(4):342-8.
- 389.** Margareto J, Gómez-Ambrosi J, Marti A, Martínez JA. Time-dependent effects of a high-energy-yielding diet on the regulation of specific white adipose tissue genes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;283(1):6-11.
- 390.** Göttlicher M, Widmark E, Li Q, Gustafsson JA. Fatty acids activate a chimera of the clofibrilic acid-activated receptor and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(10):4653-7.
- 391.** Cruz-Color L, Hernández-Nazará ZH, Maldonado-González M, Navarro-Muñiz E, Domínguez-Rosales JA, Torres-Baranda JR, ve ark. Association of the PNPLA2, SCD1 and Leptin expression with fat distribution in liver and adipose tissue from obese subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(11):715-22.
- 392.** Vithayathil MA, Gugusheff JR, Ong ZY, Langley-Evans SC, Gibson RA, Muhlhausler BS. Exposure to maternal cafeteria diets during the suckling period has greater effects on fat deposition and Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c (SREBP-1c) gene expression in rodent offspring compared to exposure before birth. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15:17.
- 393.** Kolehmainen M, Vidal H, Alhava E, Uusitupa MI. Sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP-1c) expression in human obesity. *Obes Res*. 2001;9(11):706-12.
- 394.** Soukas A, Cohen P, Socci ND, Friedman JM. Leptin-specific patterns of gene expression in white adipose tissue. *Genes Dev*. 2000;14(8):963-80.
- 395.** Yang ZH, Miyahara H, Takemura S, Hatanaka A. Dietary saury oil reduces hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic KKAY mice and in diet-induced obese C57BL/6J mice by altering gene expression. *Lipids*. 2011;46(5):425-34.
- 396.** Corbalán MS, Margareto J, Martínez JA, Marti A. High-fat feeding reduced muscle uncoupling protein 3 expression in rats. *J Physiol Biochem*. 1999;55(2):67-72.
- 397.** Dalgaard LT, Pedersen O. Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(8):946-65.
- 398.** Pierelli G, Stanzione R, Forte M, Migliarino S, Perelli M, Volpe M, ve ark. Uncoupling protein 2: A key player and a potential therapeutic target in vascular diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7348372.


399. Gómez-Hernández A, Perdomo L, de las Heras N, Beneit N, Escribano O, Otero YF, ve ark. Antagonistic effect of TNF-alpha and insulin on uncoupling protein 2 (UCP-2) expression and vascular damage. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:108.
400. Rubattu S, Stanzione R, Volpe M. Mitochondrial dysfunction contributes to hypertensive target organ damage: lessons from an animal model of human disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1067801.
401. Rose G, Crocco P, De Rango F, Montesanto A, Passarino G. Further support to the uncoupling-to-survive theory: the genetic variation of human UCP genes is associated with longevity. *PloS one*. 2011;6(12):e29650.
402. de Mello AH, Costa AB, Engel JDG, Rezin GT. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life Sci*. 2018;192:26-32.
403. Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Kim H, Ezaki O. Up-regulation of liver uncoupling protein-2 mRNA by either fish oil feeding or fibrates administration in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(3):879-85.
404. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2018;9:345-81.
405. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, ve ark. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*. 2004;45(7):1169-96.
406. Stienstra R, Saudale F, Duval C, Keshtkar S, Groener JE, van Rooijen N, ve ark. Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1beta-dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity. *Hepatology*. 2010;51(2):511-22.
407. Guerre-Millo M, Gervois P, Raspé E, Madsen L, Poulain P, Derudas B, ve ark. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. *J Biol Chem*. 2000;275(22):16638-42.
408. Hevener AL, Olefsky JM, Reichart D, Nguyen MT, Bandyopadhyay G, Leung HY, ve ark. Macrophage PPAR gamma is required for normal skeletal muscle and hepatic insulin sensitivity and full antidiabetic effects of thiazolidinediones. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1658-69.
409. López IP, Marti A, Milagro FI, Zulet Md Mde L, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA, ve ark. DNA microarray analysis of genes differentially expressed in diet-induced (cafeteria) obese rats. *Obes Res*. 2003;11(2):188-94.
410. Abbasi A, Moghadam AA, Kahrarian Z, Abbsavaran R, Yari K, Alizadeh E. Molecular effects of leptin on peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR- γ) mRNA expression in rat's adipose and liver tissue. *Cell Mol Biol*. 2017;63(7):89-93.
411. Park M-Y, Lee K-S, Sung M-K. Effects of dietary mulberry, Korean red ginseng, and banaba on glucose homeostasis in relation to PPAR- α , PPAR- γ , and LPL mRNA expressions. *Life Sci*. 2005;77(26):3344-54.

412. Lottenberg AM, Afonso MdS, Lavrador MSF, Machado RM, Nakandakare ER. The role of dietary fatty acids in the pathology of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem.* 2012;23(9):1027-40.
413. Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr.* 2012;142(3):592s-9s.
414. Sarr O, Payne GW, Hucik B, Abdelmagid S, Nakamura MT, Ma DWL, ve ark. Dietary EPA and DHA prevent changes in white adipose tissue omega-3 PUFA and oxylipin content associated with a Fads2 deficiency. *J Nutr Biochem.* 2019;63:140-9.
415. Rodriguez-Cruz M, Sánchez R, Sánchez AM, Kelleher SL, Sánchez-Muñoz F, Maldonado J, ve ark. Participation of mammary gland in long-chain polyunsaturated fatty acid synthesis during pregnancy and lactation in rats. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2011;1811(4):284-93.
416. Igal RA, Mandon EC, de Gómez Dumm IN. Abnormal metabolism of polyunsaturated fatty acids in adrenal glands of diabetic rats. *Mol Cell Endocrinol.* 1991;77(1-3):217-27.
417. Rodriguez-Cruz M, Tovar AR, Palacios-González B, Del Prado M, Torres N. Synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids in lactating mammary gland: role of Delta5 and Delta6 desaturases, SREBP-1, PPARalpha, and PGC-1. *J Lipid Res.* 2006;47(3):553-60.
418. González RS, Rodriguez-Cruz M, Maldonado J, Saavedra FJ. Role of maternal tissue in the synthesis of polyunsaturated fatty acids in response to a lipid-deficient diet during pregnancy and lactation in rats. *Gene.* 2014;549(1):7-23.
419. Losol P, Mercken LP, Fisk HL, Calder PC, Holloway JW, Torrens C. Maternal high fat diet in mice alters immune regulation and lung function in the offspring. *Br J Nutr.* 2020:1-24.
420. Yaqoob P, Calder PC. The immune and inflammatory systems. Lanham-New SA, Macdonald IA, Roche HM, editors. *Nutrition and metabolism.* 2nd ed. Oxford:Wiley-Blackwell. 2011:312-38.
421. Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD. Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian Delta-6 desaturase. *J Biol Chem.* 1999;274(1):471-7.
422. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Yoshikawa T, Hasty AH, ve ark. Dual regulation of mouse Delta(5)- and Delta(6)-desaturase gene expression by SREBP-1 and PPARalpha. *J Lipid Res.* 2002;43(1):107-14.
423. Shomonov-Wagner L, Raz A, Leikin-Frenkel A. Alpha linolenic acid in maternal diet halts the lipid disarray due to saturated fatty acids in the liver of mice offspring at weaning. *Lipids Health Dis.* 2015;14:14.
424. Hosomi R, Fukunaga K, Nagao T, Tanizaki T, Miyauchi K, Yoshida M, ve ark. Effect of dietary partial hydrolysate of phospholipids, rich in docosahexaenoic acid-bound lysophospholipids, on lipid and fatty acid composition in rat serum and liver. *J Food Sci.* 2019;84(1):183-91.

- 425.** Pinel A, Pitois E, Rigaudiere JP, Jouve C, De Saint-Vincent S, Laillet B, et al. EPA prevents fat mass expansion and metabolic disturbances in mice fed with a Western diet. *J Lipid Res.* 2016;57(8):1382-97.

8. EKLER

EK-1: Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 52338575 - 74

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 27.07.2016 (ÇARŞAMBA)
TOPLANTI SAYISI : 2016/05
DOSYA KAYIT NUMARASI : 2016/33
KARAR NUMARASI : 2016/33 - 1
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ : Doç. Dr. Aslı Akyol MUTLU
HAYVAN DENEYLERİNDEN SORUMLU ARAŞTIRMACI : Arş. Gör. Cansu ÇETİN, Doç. Dr. Aslı Akyol MUTLU, Arş. Gör. Arzu KABASAKAL

YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR ONAYLANAN HAYVAN TÖRÜ ve SAYISI : Doç. Dr. Aylin AYZ, Arş. Gör. Elif İnan EROĞLU
: 24 Adet Wistar Sıçan 3 Haftalık 70 g


Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Aslı Akyol MUTLU'nun araştırma yürütücüsü olduğu 2016/33 kayıt numaralı "*CHIA Tohumunun (Salvia Hispanica L.) Ratlarda Kafeteria Diyeti ile İndüklenen Obezite Üzerine Etkisi*" isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir.

Sorumlu araştırmacı deneylere başlangıç tarihini Etik Kurula bildirmekle yükümlüdür.

Prof. Dr. Sema ÇALIŞ
Etik Kurul Başkanı

Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 06100 Sıhhiye-Ankara Yazınla Bilgi için:

EK-2: Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Karar Güncellemesi



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 52338575-8

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 31.01.2018 (SALİ)
TOPLANTI SAYISI	: 2018/01
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2016/33
KARAR NUMARASI	: 2016/33 – 04 (Onay Tarihi : 27.07.2016)
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Doç. Dr. Aslı Akyol MUTLU
HAYVAN DENEYLERİNDEN SORUMLU ARAŞTIRMACI	: Arş. Gör. Cansu ÇETİN, Doç. Dr. Aslı Akyol MUTLU,
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: Doç. Dr. Aylin AYAZ,
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: 24 Adet Wistar Sıçan (3 Haftalık 70 g)

Kurulumuzun 27.07.2016 tarihli toplantısında onaylanmış olan 2016/33 kayıt numaralı "**CHIA Tohumunun (Salvia Hispanica L.) Ratlarda Kafeterya Diyeti İle İndüklenen Obezite Üzerine Etkisi**" başlıklı projeniz için vermiş olduğumuz 15.01.2018 tarihli dilekçeniz, Kurulumuzun 26.09.2017 tarihli toplantısında değerlendirilmiş olup, Arş. Gör. Elif İnan EROĞLU ve Arş. Gör. Arzu KABASAKAL' ın proje ekibinden ayrılması ve Etik Kurul izninin güncellenmesi talebiniz **uygun bulunmuştur**. Proje sonlanma tarihi 27 Temmuz 2018 olarak belirlenmiş ve kayıtlarımıza eklenmiştir.


Araştırma yürütücüsü Kurulumuza araştırma projesinin bitiş tarihini bildirmek ve proje sonuç raporunu sunmak ile yükümlüdür.

Prof. Dr. Sema ÇALIŞ
Etik Kurul Başkanı

Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1090-1062 • Faks: 0 (312) 310 0580
www.etikkurul.hacettepe.edu.tr/index_bdk.php

Ayrıntılı Bilgi için:

EK-3: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi Doktora Tez Destek Projesi

	<p>T.C.HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ</p> <p>Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi</p> <p>PROJE ÖZET RAPORU</p>
---	---

Proje Yürütücüsü	Prof.Dr. AYLİN AYAZ		
Proje Kodu	TDK-2018-16725		
Proje Başlığı	CHİA TOHUMUNUN (SALVIA HISPANICA L) RATLARDAKİ KAFETERYA DİYETİ İLE İNDÜKLENEN OBEZİTE ÜZERİNE ETKİSİ		
Proje Türü	Tez Projesi, Doktora		
Proje Grubu	Tıp Sağlık		
Süresi (Ay)	15		
Proje Durumu	Yürüyen Proje		
Başvuru Tarihi	20.12.2017	Muhtemel Bitiş Tarihi	14.5.2019
Başlangıç Tarihi	14.2.2018	Bitiş Tarihi	
Ek Süre 1 (Ay)	7	Ek Süre 2 (Ay)	
Onaylanan Bütçesi	24.998,14 ₺		
Ek Ödenek 1	11.276,68 ₺		
Ek Ödenek 2	0,00 ₺		
Ek Ödenek 3	0,00 ₺		
Toplam Bütçe	36.274,82 ₺	Gerçekleşen Harcama	7.756,23 ₺


Proje Özeti

Son yıllarda obezitede küresel bir artış gözlenmektedir. Chia tohumu (*Salvia hispanica* L.), %25-40 arasında yağ (bu yağın %60'si α-linolenik asit, %20'si ise linoleik asittir); posa (33.9g/100g) ve protein (17g/100g) içeren bir bitkidir. Yapısındaki posa, n-3 yağ asitleri ve fenolik bileşikler ile kronik hastalıklara karşı koruyucu bir etki geliştirebileceği düşünülmektedir; ancak insanlar üzerinde kronik hastalıklarla ilişkisini saptamak amacıyla yapılan araştırmaların sonuçları çelişkilidir. Kafeterya diyeti, laboratuvar hayvanlarında beslenme yoluyla obeziteyi geliştirmek amacıyla oluşturulmuş bir modeldir. Enerji, doymuş yağ, tuz ve şeker içeriği yüksek; vitamin, mineral ve elzem besin öğeleri içeriği ise düşüktür. Literatürde yer alan çalışmaların tamamı, insan diyetinin uzak bir yansıması olan tek bileşenli modifiye diyetlerde chia tohumunun etkilerini incelerken, kafeterya diyeti gibi insan diyetine daha yakın olan multifaktöriyel bir diyetin metabolik etkilerine karşı chia tohumu tüketiminin nasıl bir etki yaratacağına dair araştırma bulunmamaktadır. Bu araştırmanın amacı, ratlarda kafeterya diyeti ile oluşan obezite üzerine chia tohumu tüketiminin olası etkilerinin incelenmesidir. Üç haftalık erkek Wistar ratlar (n=24) 4 farklı gruba (CON: kontrol, normal yem, n=6; CON+CHIA: chia tohumu içeren normal yem, n=6; CAF: kafeterya diyeti, n=6; CAF+CHIA: chia tohumu içeren kafeterya diyeti, n=6) ayrılacaktır. Gruplardaki hayvan sayıları güç analiziyle belirlenmiştir. Diyetler ratlara ad libitum olarak verilecektir. Chia tohumu tüketen gruplar, yem içeriğine kuru ağırlık üzerinden 200 g/kg chia tohumunun eklenmesi (wt/wt) ile oluşturulan diyeti tüketenlerdir. Ratların yem tüketimleri ve vücut ağırlıkları günlük olarak gözlemlenecek ve çalışma sonunda vücut kompozisyonları değerlendirilecektir. Ratlara 15 hafta sonunda ötenazli uygulanarak kan örnekleri alınacaktır. Plazmada glikoz, insülin, HbA1c, leptin, C-peptid, adiponektin, trigliserit ve kolesterol parametrelerine bakılacaktır.

Proje Ekibi

Arş.Gör. CANSU ÇETİN

EK-4: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi Hızlı Destek Projesi

	<p>T.C.HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ</p> <p>Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi</p> <p>PROJE ÖZET RAPORU</p>
---	---

Proje Yürütücüsü	Prof.Dr. AYLİN AYAZ		
Proje Kodu	THD-2019-18012		
Proje Başlığı	CHIA TOHUMUNUN (SALVIA HISPANICA L.) RATLARDA KAFETERYA DİYETİ İLE İNDÜKLENEN OBEZİTE ÜZERİNE ETKİSİ		
Proje Türü	Hızlı Destek Projesi		
Proje Grubu	Tıp Sağlık		
Süresi (Ay)	12		
Proje Durumu	Yürüyen Proje		
Başvuru Tarihi	22.3.2019	Muhtemel Bitiş Tarihi	8.4.2020
Başlangıç Tarihi	8.4.2019	Bitiş Tarihi	
Ek Süre 1 (Ay)	6	Ek Süre 2 (Ay)	
Onaylanan Bütçesi	29.752,28 ₺		
Ek Ödenek 1	0,00 ₺		
Ek Ödenek 2	0,00 ₺		
Ek Ödenek 3	0,00 ₺		
Toplam Bütçe	29.752,28 ₺	Gerçekleşen Harcama	28.251,96 ₺

Proje Özeti

Son yıllarda obezitede küresel bir artış gözlenmektedir. Chia tohumu (*Salvia hispanica* L.), %25-40 arasında yağ (bu yağın %60'sı α-linolenik asit, %20'si ise linoleik asittir); posa (33.9g/100g) ve protein (17g/100g) içeren bir bitkidir. Yapısındaki posa, n-3 yağ asitleri ve fenolik bileşikler ile kronik hastalıklara karşı koruyucu bir etki geliştirebileceği düşünülmektedir; ancak insanlar üzerinde kronik hastalıklarla ilişkisini saptamak amacıyla yapılan araştırmaların sonuçları çelişkilidir. Kafeterya diyeti, laboratuvar hayvanlarında beslenme yoluyla obeziteyi geliştirmek amacıyla oluşturulmuş bir modeldir. Enerji, doymuş yağ, tuz ve şeker içeriği yüksek; vitamin, mineral ve elzem besin öğeleri içeriği ise düşüktür. Literatürde yer alan çalışmaların tamamı, insan diyetinin uzak bir yansıması olan tek bileşenli modifiye diyetlerle chia tohumunun etkilerini incelerken, kafeterya diyeti gibi insan diyetine daha yakın olan multifaktöryel bir diyetin metabolik etkilerine karşı chia tohumu tüketiminin nasıl bir etki yaratacağına dair araştırma bulunmamaktadır. Bu araştırmanın amacı, ratlarda kafeterya diyeti ile oluşan obezite üzerine chia tohumu tüketiminin olası etkilerinin incelenmesidir. Üç haftalık erkek Wistar ratlar (n=24) 4 farklı gruba (CON: kontrol, normal yem, n=6; CON+CHIA: chia tohumu içeren normal yem, n=6; CAF: kafeterya diyeti, n=6; CAF+CHIA: chia tohumu içeren kafeterya diyeti, n=6) ayrılacaktır. Gruplardaki hayvan sayıları güç analiziyle belirlenmiştir. Diyetler ratlara ad libitum olarak verilecektir. Chia tohumu tüketecek gruplar, yem içeriğine kuru ağırlık üzerinden 200 g/kg chia tohumunun eklenmesi (wt/wt) ile oluşturulan diyeti tüketeceklerdir. Ratların yem tüketimleri ve vücut ağırlıkları günlük olarak gözlemlenecek ve çalışma sonunda vücut kompozisyonları değerlendirilecektir. Ratlara 15 hafta sonunda ötenazi uygulanarak kan örnekleri alınacaktır. Plazmada glikoz, insülin, HbA1c, leptin, C-peptid, adiponektin, trigliserit ve kolesterol parametrelerine bakılacaktır.

Proje Ekibi

Araştırma Görevlisi: CANSU ÇETİN, Doç.Dr. ASLI AKYOL MUTLU

EK-5: Tez Çalışması Orijinallik Raporu**Dijital Makbuz**

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

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Cansu Çetin Karakaş
Ödev başlığı: CHÍA TOHUMUNUN (SALVIA HISPA..
Gönderi Başlığı: CHÍA TOHUMUNUN (SALVIA HISPA..
Dosya adı: Cansu_etin_Karaka_TEZ_D_ZELT...
Dosya boyutu: 5.05M
Sayfa sayısı: 150
Kelime sayısı: 37,191
Karakter sayısı: 257,198
Gönderim Tarihi: 16-Şub-2021 07:37PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1510799738



CHİA TOHUMUNUN (SALVIA HİSPANİCA L.) RATLARDA KAFETERYA DİYETİ İLE İNDÜKLENEN OBEZİTE ÜZERİNE ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

%7	%6	%3	%0
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
2	tipdergisi.bozok.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
3	acikerisim.ege.edu.tr:8081 İnternet Kaynağı	%1
4	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<%1
6	acikerisim.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	angora.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	beslenmevediyetdergisi.org İnternet Kaynağı	<%1