



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**DİYET KISITLAMASI İLE BİRLİKTE BETA GLUKAN UYGULANAN
ERİŞKİN ERKEK SIÇANLARDA LEPTİN, NESFATİN
KONSANTRASYONLARI VE TİROİD HORMON DEĞERLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

GÖZDE YILMAZ AKÇA

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BURSA-2017



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**UZUN SÜRELİ DİYET KISITLAMASI İLE BİRLİKTE BETA GLUKAN
UYGULANAN ERİŞKİN ERKEK SIÇANLARDA LEPTİN, NESFATİN
KONSANTRASYONLARI VE TİROİD HORMON DEĞERLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Gözde YILMAZ AKÇA

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DANIŞMAN:

Yrd. Doç. Dr. Füsun AK SONAT

BAP KUAP (V) 2013-11

BURSA-2017

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Yüksek Lisans olarak sunduğum "Uzun Süreli Diyet Kısıtlaması ile Birlikte Beta Glukan Uygulanan Erişkin Erkek Sıçanlarda Leptin, Nesfatin Konsantrasyonları ve Tiroid Hormon Değerlerinin Araştırılması" adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

06.03.2017

Gözde YILMAZ AKÇA



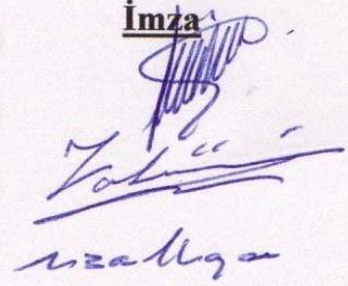
Prof.Dr. Gülşah CEÇENELİ
Enstitü Müdürü

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi **Gözde YILMAZ AKÇA** tarafından hazırlanan "**Uzun Süreli Diyet Kısıtlaması ile Birlikte Beta Glukan Uygulanan Erişkin Erkek Sıçanlarda Leptin, Nesfatin Konsantrasyonları ve Tiroid Hormon Değerlerinin Araştırılması**" konulu Yüksek Lisans tezi 23/03/2017 Perşembe günü, 13:00-14:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>
Tez Danışmanı	Yrd. Doç. Dr. Füsun AK SONAT
Üye	Prof. Dr. Fahrünisa CENGİZ
Üye	Prof. Dr. Muharrem BALKAYA

İmza



Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun05.04.2017..... tarih ve2017/10..... sayılı toplantısında alınan08..... numaralı kararı ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Gülşah ÇEÇENER
Enstitü Müdürü

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

23 /03/ 2017

Adı Soyadı: GÖZDE YILMAZ AKÇA

Anabilim Dalı: Veteriner-Fizyoloji

Tez Konusu: Uzun Süreli Diyet Kısıtlaması ile Birlikte Beta Glukan Uygulanan Erişkin Erkek Sıçanlarda Leptin, Nesfatin Konsantrasyonları ve Tiroid Hormon Değerlerinin Araştırılması

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Yrd. Doç. Dr. Füsün AK SONAT

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYANI.....	II
KABUL ONAY.....	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Temel Besin Öğeleri.....	4
2.2. Diyet Kısıtlaması.....	5
2.2.1. Diyet Kısıtlamasının Metabolik Etkileri.....	5
2.2.2. Diyet Kısıtlamasının İmmunolojik Etkileri.....	7
2.2.3. Diyet Kısıtlamasının Oksidatif Stresle İlişkisi.....	7
2.2.4. Diyet Kısıtlamasının Yaşlanmaya Etkisi.....	8
2.3. Probiyotikler ve Prebiyotikler.....	9
2.4. Beta Glukan.....	10
2.4.1. β -Glukanın Kimyasal Yapısı.....	11
2.4.2. β -Glukanın Bağışıklık Üzerine Etkisi.....	12
2.5. Leptin.....	12
2.5.1. Leptinin Tanımı ve Yapısı.....	12
2.5.2. Leptin Reseptörleri ve Etki Mekanizmaları.....	13
2.5.3. Leptin Üretimi.....	15
2.5.4. Leptinin İşlevleri.....	15
2.5.5. Leptin ve Tiroid Hormonları.....	17
2.6. Nesfatin.....	18
2.6.1. Nesfatin-1'in Ekspresyonu ve Yapısı.....	18
2.6.2. Nesfatin-1'in Sentezi ve Salınımı.....	19
2.6.3. Nesfatin-1'in Görevleri.....	20
2.7. Tiroid Bezi ve Metabolizması.....	23
2.7.1. Tiroid Hormonlarının İyot Metabolizması.....	23

2.7.2. Tiroid Hormonlarının Sentez Aşamaları	23
2.7.3. Tiroid Hormonlarının Dolaşıma Katılması ve Yıkımı	25
2.7.4. Tiroid Hormonlarının Taşınması	27
2.7.5. Tiroid Fonksiyonlarının Kontrolü	27
2.7.6. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Hayvan Materyali	31
3.2. Deneme Düzeni	31
3.2.1. Kan örneklerinin alınması	33
3.2.2. Kan Analizleri	33
3.2.3. İstatistik analizleri	34
4. BULGULAR	35
4.1. Diyet Kısıtlaması ve β -Glukanın Canlı Ağırlık Üzerine Etkisi	35
4.2. Diyet Kısıtlaması ve β -Glukanın Tiroid Metabolizması Üzerine Etkisi	37
4.3. Diyet Kısıtlaması ve β -Glukanın Leptin ve Nesfatin-1 Hormon Seviyeleri Üzerine Etkisi	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
6. KAYNAKLAR	54
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	65
8. TEŞEKKÜR	67
9. ÖZGEÇMİŞ	68

TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışma, erişkin erkek sıçanlarda uzun süreli diyet kısıtlaması ile birlikte uygulanan β -glukanın, kanda tiroid metabolizması ve iştah ile ilgili hormon düzeyleri üzerine etkisinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmada her grupta 10 adet Sprague Dawley ırkı erkek sıçan olacak şekilde; I.Grup *Ad libitum* olarak beslenen kontrol grubu (Kontrol), II.Grup diyet kısıtlaması uygulanan grup (DK), III.Grup *Ad libitum* olarak beslenip β -Glukan verilen grup (β G), IV. Grup diyet kısıtlaması uygulanarak β -Glukan verilen grup (DK+ β G), olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Diyet kısıtlaması uygulaması 6 ay boyunca devam ederken, β -Glukan ise oral yolla, besleme tüpü aracılığıyla, günde 20 mg/kg dozda, 14 gün uygulandı. Canlı ağırlıklarındaki değişimler, yapılan tartımlar ile belirlendi. Çalışma sonunda ise hayvanlardan alınan kan örneklerinden TSH (Tirotropin), T₃ (Triiyodotironin), T₄(Tiroksin), leptin ve nesfatin-1 hormon değerleri ölçüldü. T3/T4 oranı hesaplandı.

Araştırma sonunda sıçanların canlı ağırlıklarının, kontrol grubuna kıyasla diğer 3 grupta da düşüş gösterdiği belirlendi.

TSH'da DK, β G ve DK+ β G grubunda, T₄'de ise yalnız DK+ β G grubunda artış bulunurken T₃'de ise sonuç değişmedi. T3/T4 oranı incelendiğinde K grubuna göre DK ve DK+ β G gruplarında anlamlı düşüş saptandı.

Leptin ve nesfatin-1 hormonları açısından değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre diğer 3 grupta anlam bulunmadı.

Elde edilen bulgulara dayanarak T₄ hormonu açısından gruplar tek başına uygulandığında etkisizken DK ve β G beraber uygulandığında artışın anlamlı olması her iki yöntemin birbirinin etkisini güçlendirir tarzda sinerjik etki gösterdiği sonucuna varılmaktadır. Kontrol grubuna kıyasla TSH'daki artış, canlı ağırlıktaki azalış ve DK+ β G grubundaki Tiroksindeki artış göz önünde bulundurulursa DK+ β G'nin metabolizma üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Diyet kısıtlaması, β -glukan, leptin, nesfatin-1, Tiroid hormonları

İNGİLİZCE ÖZET

Investigation of The Thyroid Hormone Levels and Leptin, nesfatin Concentrations in Long Term Dietary Restriction Apply with Beta Glucan that Adult Male Rats

The aim of this study is investigation of the effect of long term dietary restriction apply with beta glucan on thyroid metabolism and appetite hormone levels in adult male rats. The study was planned in four groups as 10 Sprague Dawley male rats in each group. Group I; was fed ad libitum as control group (Control), Group II; was applied dietary restriction (DR), Group III; was fed ad libitum and was given β -glucan (β G), Group IV; was given β -glucan by dietary restriction (DR+ β G). Dietary restriction continued for 6 months and β -glucan was administered orally via the feeding tube at a dose of 20 mg / kg for 14 days. Changes in body weights were determined by weighing. At the end of the study, TSH (thyrotropin), T3 (triiodothyronine), T4 (thyroxine), leptin and nesfatin-1 hormone levels were measured from blood samples taken from animals. The T3/T4 ratio is calculated.

At the end of the study, was determined that the body weights of the rats decreased in the other 3 groups compared to the control group.

There was an significant increase in DR, β G and DR+ β G groups in TSH and only DR + β G group in T4, whereas the result was not changed in T3. When the T3/T4 ratio was analyzed, a significant decrease was found in the DR and DR+ β G groups according to C group.

When evaluated in terms of leptin and nesfatin-1 hormones, there was no significance in the other 3 groups according to the control group.

Based on the findings, it is concluded that when the groups are administered alone ineffective and increased significance when DR and β G are applied together for T4 hormone and both methods have a synergistic effect that strengthens the effect of each other. Considering the increase in TSH, the decrease in body weight in all groups and the increase in Thyroxine in the DR + β G group compared to the control group, DR+ β G is thought to be effective on metabolism.

Key words: Dietary restriction, β -glukan, leptin, nesfatin-1, Thyroid hormones.

1. GİRİŞ

Canlıların tüm metabolik aktivitelerini düzenli bir şekilde devam ettirebilmeleri gerekmektedir. Bunun için en önemli olgu, dengeli ve sağlıklı beslenmedir. Bir canlıda besinlerle alınan toplam enerji harcanan enerjiden fazla olduğunda harcanamayan enerji vücutta yağ şeklinde depolanır. Bugün bu tip dengesiz beslenme ile ilişkili obezite kalp-damar hastalıklarından kansere kadar değişen sonuçlarıyla gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülkede ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Bu nedenle bilinçli ya da bilinçsizce yapılan diyet kısıtlamaları ile fazla kilolardan kurtulma veya olası kilo artışını önleme uygulamaları giderek yaygınlaşmaktadır.

Diyet kısıtlaması dengeli ve kontrollü bir şekilde yapıldığında, diyet kısıtlamasının birçok hastalığa karşı koruyucu etkisi olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Örneğin; birçok çalışmadan elde edilen bulgular diyeter kısıtlamaların yaşlanmayı geciktirdiği ve yaşlanma ile ortaya çıkan hastalıkları önlediği konusunda bulgular sağlamıştır (Weindruch ve ark., 2001) Günümüzde insan sağlığı açısından bağışıklık sisteminin güçlenmesi ve metabolik aktivitelerin devamlılığı için kalori kısıtlamasıyla beraber alternatif katkı maddelerinin tüketimi de değerlendirilmektedir. Tek başına gıda olarak kabul edilmeyen bu katkı maddelerinin, büyüme ve bağışıklığı artırmanın yanında sağlığı koruyucu ve dengeleyici etkileri de bulunmaktadır. Bunlar arasında doğal katkı maddesi olarak sunulan probiyotikler, bu özellikleri nedeniyle sağlık açısından sıklıkla kullanılan ürünlerdir (Akman ve ark., 2004)

Probiyotikler, sindirim kanalı mikroorganizmalarıdır ve yaşadığı konakçı canlının sağlığına oldukça faydaları bulunmaktadır (Ceylan ve ark., 2012). İçine katıldıkları gıdalarla ince bağırsaklara ulaşmakta ve yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Burada antibiyotik özellikli maddeler üretilip zararlı mikroorganizmaların yaşamasına mücadele etmezler. Bu nedenle hastalıklara dayanıklılığı ve hızlı büyümeyi sağlamaktadırlar. Beta glukan (β -glukan) günümüzde en çok kullanılan probiyotik olan canlı maya kültürü *Saccharomyces cerevisiae*'nin içeriğinde bulunan ve prebiyotik olarak sınıflandırılan, mikrobiyel gıda katkı maddesi olarak isimlendirilmektedir. β -glukan, ekmek mayası olan *S. cerevisiae*'nin

hücre duvarından elde edilir. Polisakkarit liflerinden oluşur. β -glukanın en önemli özelliklerinden biri bağışıklık sistemini güçlendirici etkisinin olmasıdır. Bu önemli özelliğinin dışında antibakteriyal, tümör oluşumunun önlenmesi, antiviral, antiparazitik ve antifungal etki, sitokin üretiminin redüklenmesi, lipid düşürücü, makrofaj aktivasyonu, radyasyona karşı koruyucu, hematopoetik ve yara iyileşimini hızlandırıcı etkileri gösterilmiştir (Gülmen ve ark., 2011; Şener ve ark., 2011).

Organizmada besin alımının ve metabolik hızın ayarlanmasında önemli bir düzenleyici olan leptin, yağ dokusu tarafından sentezlenen ve obezite geni tarafından kodlanan bir hormondur (Lahlaou ve ark., 1997). Leptin vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünü düzenler ve tokluk faktörü olarak etki eder (Giacobino ve ark., 1996). Eksikliğinde arkuat nukleus nöronlarında küçülmeler, yapısal bozukluklar ve DNA azalması saptanmıştır (Friedman ve ark., 1998; Auwerx ve ark., 1998). Organizmada leptinin yanında önemli bir tokluk molekülü olan nesfatin-1 Oh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile tanımlanmıştır (Oh ve ark., 2006). Nesfatin-1'in 82 aminoasitten oluştuğu, 9,7 kDa moleküler ağırlığına sahip olduğu ve hipotalamusta bulunduğu ortaya konmuştur (Shimizu ve ark., 2007). Nesfatin-1, leptinden bağımsız olarak melanokortin $\frac{3}{4}$ reseptörüne bağımlı bir mekanizma ile besin alımını baskılamaktadır (Oh-I ve ark., 2006; Stengel ve ark., 2010). Son yıllarda beslenme ve obezite üzerine yapılan çalışmalarda bu iki molekül daha da önemsenmiş olup; ayrıntılı olarak araştırılmaktadır.

Beslenme ve organizmanın homeostazisinde rol oynayan önemli hormonlar arasında tiroid hormonları bulunmaktadır. Başta metabolizmayı düzenleme olmak üzere; ısı regülasyonu sağlama ve kan yağlarının yıkımı gibi bir takım önemli görevleri vardır. İştah ve vücut ağırlığını kontrol ederken, kan yağları ve karbonhidrat metabolizmasının da dengelenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarındaki anormallikler vücudun enerji dengesini ve büyümeyi etkiler. Bununla beraber, fetüsün büyümesi ve beyin gelişimi de tiroid hormonlarına bağlıdır (Chopra ve ark., 1983).

Bu bilgiler doğrultusunda literatürde hayvanlarda β -glukan ve diyet kısıtlaması girişiminin birlikte uygulanmamış olması nedeniyle çalışmada, bu girişimlerin ayrı ayrı ve birlikte uygulanması sonucu iştah hormonları ve tiroid

hormonları üzerine etkileri araştırılmıştır. Diyet kısıtlamalarının tiroid hormonları üzerine etkileri birçok çalışmada rapor edilmiş olmasına karşın, β -glukanın ve β -glukan + diyet kısıtlamasının iştah hormonları ve tiroid hormonları üzerine etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle çalışma β -glukan ve/veya diyet kısıtlamasının iştahın kontrolünde rol oynayan bazı hormonlar ile tiroid hormonları üzerine olası etkilerini araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Temel Besin Öğeleri

Organizmada enerji üretim görevi olan en önemli besin ögesi karbonhidratlardır. Fruktoz, glikoz, nişasta, laktoz ve sakkaroz gıdalardan alınan en önemli karbonhidratlardır. Bunlarla birlikte arabinoz, ramnoz gibi kaynaklar da bulunmaktadır. Karbonhidratlar sindirim kanalında parçalanarak monosakkaritlere ve çoğu zaman glikoza dönüştürülür. Metabolizmanın acil durumlardaki enerji gereksinimi karbonhidratlardan sağlanır. Bu karbonhidratların hızlı bir şekilde okside olma özellikleriyle organizmada CO₂ ve H₂O'ya yıkımları sonucu yaklaşık 4 kcal/g düzeyinde enerji açığa çıkmaktadır (Hopfer, 1997).

Lipidler; organizmada enerji sağlamada ikinci sırayı alırlar. Yağlar karbonhidrat ve proteinlere göre çok daha az oksijen içerdikleri için daha redüktedirler. CO₂ ve H₂O'ya kadar vücutta tamamen yıkılabilmeleri ve susuz olarak sınırsız depo edilebilmeleri sebebi ile eşdeğer miktarda proteinin veya karbonhidratın verdiği enerjinin iki mislinden fazla (ortalama 9 kcal/g enerji) enerji vermektedirler. Organizma gereksiniminden fazla enerjiyi, gerektiğinde kullanmak için yağ olarak depolamaktadır. Lipidler, enerjinin yanında vücudun ısı mekanizmasında da görev alırlar. Çevrenin ısı değişimlerine karşı vücut ısınısını korurlar.

Organizmanın büyüme ve gelişmesi için gerekli olan bir diğer besin maddesi ise proteinlerdir. Proteinler hücrelerin yapı taşlarıdır ve aminoasitlerden oluşmuşlardır. Proteinin vücutta yararlanma derecesi protein kalitesi olarak isimlendirilmektedir. Protein kalitesi ise amino asitlerinin çeşitliliğine, miktarına, sindirim ve emilim durumuna ve vücut proteinlerine çevrilme derecesine göre değişmektedir. Proteinler, hayvansal ve bitkisel proteinler olarak ikiye ayrılmaktadır. Amino asit içeriği ve gerekliliği bakımından hayvansal proteinler insanlar tarafından kullanılabilen proteinlerdir. Proteinler, vücuttaki kimyasal olaylarda, hormonların yapısında, bağışıklık sisteminin kuvvetlenmesinde, enerji ve büyüme gibi birçok metabolik aktivitesinde önemlidir (Chaney, 1997).

Bir sağlıklı beslenme düzeninde günlük ihtiyaç duyulan enerjinin %50-55'i karbonhidratlardan, %25-30'u yağlardan geri kalan %15'i de proteinlerden

oluşmalıdır (Weindruch ve ark., 2001). Yeterli ve dengeli beslenme ile sağlıklı beslenme olgusu oluşur. Proteinler, yağlar, mineraller, karbonhidratlar ve vitaminlerden yeterli miktarda alınması; vücudu oluşturan hücrelerin dengeli ve düzenli çalışması için gereklidir.

2.2. Diyet Kısıtlaması

Diyet kısıtlaması, alınan kalori miktarının yetersiz beslenmeye ve canlının ihtiyacı olan besin maddelerinin eksikliğine neden olmayacak şekilde azaltılması yani diyetin azaltılması olarak tanımlanmaktadır (Akman ve ark., 2004; Hagopian ve ark., 2005). Burada amaç; kalori alınımını %20-40 oranında kısıtlamaktır. Kalori kısıtlaması olarak da adlandırılan diyet kısıtlaması ile glikolizis azalırken, glikoneogenesis ve transaminasyon hızı artmaktadır. Bu sebeple glikolitik mekanizmalar dışındaki besin öğelerinin oksidasyonu hızlanmaktadır.

Diyet kısıtlamasının metabolik, immünolojik, oksidatif stres ve yaşlanma üzerine etkileri çeşitli araştırmalarla gözlemlenmiştir. Ayrıca, insülin direncini, kalp damar hastalıklarını ve yağ oranını azaltması, bağışıklık sistemini güçlendirmesi, beslenme bozukluklarının kontrol edilmesi ve kas ile iskelet sistemi kayıplarının tedavilerinde de önemli etkileri tespit edilmiştir.

2.2.1. Diyet Kısıtlamasının Metabolik Etkileri

Diyet kısıtlamasının DNA oksidasyonu, protein oksidasyonu, lipid peroksidaz gibi serbest radikal bozulmalarını en aza indirdiği, protein metabolizmasını artırdığı (Xia ve ark., 1994); düzenli ve uzun süreli diyet kısıtlamalarının belirtilen mekanizmalarla yaşam süresini uzattığı yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (Kim ve ark., 1996; Merry ve ark., 2002).

Karbonhidrat alımının kısıtlanmasında glikolitik döngü azalırken, glikoneogenetik yolak aktifleşebilir. Bu durum, transaminazların aktive edilerek, proteinlerin enerji döngüsüne katılmalarını hızlandırır. Protein döngüsünün bu şekilde aktif işleyişi ile hasar görmüş proteinlerin organizmadan ayrılmasına katkı sağlamaktadır (Heilbonn ve ark., 2003; Lee ve ark., 2009).

Diyet kısıtlamasının lipid metabolizması üzerine de belirgin etkileri bulunmaktadır. Bu konu ile ilgili insan ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalar uzun süreli diyet kısıtlaması ile özellikle ileri yaş dönemlerinde aterosklerozis risk faktörlerinde ciddi bir azalma olduğu belirtilmiştir. Bunun yanı sıra, trigliserit, LDL kolesterol, toplam kolesterol, trigliserit/HDL kolesterol, sistolik ve diyastolik basınç değerlerinin kontrol grubuna göre düşük, HDL kolesterol düzeylerinin de anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Stein ve ark. 2003; Guo ve ark., 2012).

Diyet kısıtlamasında öncelikli olarak kaçınılması gereken birtakım yiyecek grupları vardır. Bunların başında tatlılar, şekerli ve asitli içecekler, trans yağ asitleri ile rafine şekerler gelmektedir. Bu besin grupları glikoz ve insülin değerlerinde ani değişime sebep olur. Buna bağlı olarak organizmada protein dönüşümü azalır ve adipöz doku yoğunlaşır. Bu durum karbonhidrat, lipid ve protein yıkım değerlerinin bozulmasına neden olmaktadır.

Diyet kısıtlamasının uygulandığı hayvan deneylerinin bir çoğunda organizmada yağ kitlesinde ve vücut kitlesinde azalma olduğu görülmüştür (Selman ve ark., 2005). Süresi uzun olan diyet kısıtlaması uygulamalarında kan glikoz seviyeleri, kan basıncı, insülin seviyeleri, vücut ısısı ve kalp atımı azalmaktadır. Ancak uygulanan diyet kısıtlamasının süresi uzadığında deneyin alışma döneminde adaptasyonlar meydana gelebilmektedir. Kısa süreli diyet kısıtlaması uygulamalarında ise vücudun metabolizma hızı yavaşlamakta, fakat bunun geçici bir süreç olduğu bildirilmektedir (Chacon ve ark., 2004).

Diyet kısıtlaması ile ilgili yapılan birçok çalışmada, deneyde kullanılan hayvan modellerinde geniş bir hastalık spektrumunu engellediği gözlemlenmiştir. Vücutta bulunan hücrelerin yaşamsal fonksiyonlarını devam ettirebilmeleri için enerjiye ihtiyaç duymaktadırlar. Uzun süreli fazla miktarda kalori alımı ile hücrel fonksiyonlar yavaşlamakta ve kardiyovasküler hastalıklar ile hormonal bozukluklar, ateroskleroz, tip 1 ve tip 2 diyabet, kanser ve çeşitli nörodejeneratif bozuklukların olma ihtimali artmaktadır (Reiser ve ark., 1995; Merry ve ark., 2005).

2.2.2. Diyet Kısıtlamasının İmmunolojik Etkileri

Diyet kısıtlaması uygulanan deneklerde bazı sitokinlerin ve C reaktif proteinin (CRP) düşük seviyede bulunması, hücresel proliferasyon ve kronik enflamasyonlara bağlı hasar oranlarının düştüğünün belirteci olarak değerlendirilmiştir (Lane ve ark., 2001; Guo ve ark., 2012). Bunun dışında yaşlanma nedeni ile ortaya çıkan immünite kaybını önlediği belirtilmiştir (Fontana ve ark., 2004). Azalan proliferasyon ve azalan inflamasyona bağlı diyet kısıtlamasının dolaylı olarak damar endotelinde kalınlaşmanın, elastikiyet kaybının ve aterosklerozisin de önüne geçebildiği bildirilmiştir (Akman ve ark., 2004). Diyet kısıtlaması ile dalaktaki immün stimulan ajanların arttığı gözlemlenmiştir (Speakman ve ark., 2011).

2.2.3. Diyet Kısıtlamasının Oksidatif Stresle İlişkisi

Yaşlanmada etkili olan serbest radikal teorisinde mitokondrial reaksiyonlar sonucu artan oksijen molekülleri sorumlu tutulmaktadır. Bu teori ilk olarak 1950'li yıllarda Denham Harman tarafından ortaya atılmıştır. Araştırmacı demirin paslanması örneğinde olduğu gibi canlı organizmanın da oksidatif fosforilasyon ile tahrip edildiğini ileri sürmüştür. Süperoksit dismutaz (SOD) enziminin 1990 yılında keşfi ile çalışmalar, mitokondri üzerine yoğunlaşmıştır. SOD süperoksit radikalini, etki potansiyeli daha düşük olan hidrojen peroksit (H_2O_2)'e çevirir, bu da peroksidazların etkisi ile suya kadar indirgenir (Kargın ve ark., 2006).

Mitokondride, oksidatif fosforilasyon aşamaları meydana gelirken, serbest oksijen radikalleri geçerek deoksiribonükleik asit (DNA), hücre zarı, lipid ve proteinler ile diğer bazı biyomoleküllere zarar verebilirler. Elektro-negativitesi fazla olan serbest oksijen, bu özelliği nedeniyle diğer moleküller ile etkili ve kolay kovalent bağ oluşturarak moleküler yapıya hasar verebilmektedir (Maalouf ve ark., 2009).

Oksidatif ajanların oluşumu ve oksidatif hasar, diyet kısıtlaması ile azalmaktadır. Serbest radikallerin neden olduğu hasarların hafif diyet kısıtlaması ile azaldığı kabul edilmektedir (Hagopian ve ark., 2003; Cunha ve ark., 2011). Reaktif oksijen çeşitleri aerobik organizmalarda oksijen kullanımı ile ortaya çıkar, ancak

normalde baskın bir antioksidan savunma zinciri ile zararsız hale gelmektedir. Fagositik aktivasyon, aşırı fiziksel ve sportif aktivitelerde, solunum zinciri ve tüm anabolik-katabolik reaksiyonlar sonucu ROS'lar oluşmakta ve oksidan/antioksidan dengenin, oksidanlar yönünde olması sonucu ile gelişen oksidatif stres, çeşitli mekanizmalar ile biyomoleküllerde geri dönüşü olmayan ciddi zararlar meydana getirmektedir (Aruoma ve ark., 1994).

ROS'ların asıl oluşum yerleri mitokondrilerdir. Mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının başlıca sebebi; yaşlanma ile organizmada artan oksidatif mitokondrial DNA (mtDNA) lezyonlarıdır. Yaşlanma ile yükselen mtDNA delesyonları iskelet kasında ve beyinde birikmektedir (Wickens ve ark., 2001). Mitokondri disfonksiyonu, apoptoz, organ disfonksiyonu ve biyoenerjide azalmayla sonuçlanır. Diyet kısıtlamasının mitokondrial ROS oluşumu ve DNA hasarını azaltarak yaşlanma hızını azalttığı bilinmektedir (Yang ve ark., 1996; Drew ve ark., 2003). Yaşlanmayla ortaya çıkan glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve glutatyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzimlerinin aktivitelerindeki azalma diyet kısıtlaması ile önlenmektedir. Özetle; diyet kısıtlaması ile antioksidan savunma sistemi güçlenmektedir (Wickens ve ark., 2001).

2.2.4. Diyet Kısıtlamasının Yaşlanmaya Etkisi

Yaşlanma fizyolojik bir süreçtir. Alınan besinlerin metabolize edilmesi sonucunda oluşan oksidatif reaksiyonlar, proton sızıntısı ve serbest radikal oluşum yoğunluğu bu süreci anlamlı bir şekilde etkiler. Farklı deney hayvanları modelleri ile yapılan deneysel çalışmalar, enerji dönüşümü fazla olan kas ve beyin dokularında meydana gelen oksidatif hasarların böbrek ve karaciğer dokularından yüksek olduğunu göstermektedir (Hagen ve ark., 1997).

Diyet kısıtlamaları çalışmalarından elde edilen sonuçlar, besin tüketimi azaltıldığında radikal üretiminin, oksidatif hasar ve proton sızıntısının belirgin olarak azaldığı böylece yaşlanmayı geciktirdiği belirtilmektedir. Diyet kısıtlaması ile birlikte kaliteli ve dengeli beslenme, hücre zarı yağ asidi profilini etkilerken oksidatif hasarlara karşı duyarlılığı da önemli ölçüde düşürmektedir (Lee ve ark., 1999).

Kemirgenler üzerinde yapılan bir çalışmada, alınan yemin %60 düzeyinde kısıtlanması ile yaşam süresinin ortalama 40 aydan 56 aya kadar uzatılabildiği bildirilmiştir (Fontana ve ark., 2004). Günlük tüketilen kalorinin 1/3 düzeyinde düşürülmesi ile deney hayvanlarının yaşam süresinin belirgin olarak uzadığı bilinmektedir (Merry ve ark., 2005).

2.3. Probiyotik ve Prebiyotikler

Yunanca kökenli bir kelime olan probiyotik “yaşam için” anlamına gelmektedir. Probiyotikler 1970’li yıllarda ilk kez hayvan büyümesini destekleyen yem katkı maddesi olarak kullanılmış ve hayvanların bağırsak mikrobiyal dengesini geliştirerek onlara faydalı olan canlı mikrobiyal gıda katkıları şeklinde tanımlanmıştır. 1998 yılında Salminen ve arkadaşları probiyotikler için ‘insan ve hayvanların sağlığının gelişimine katkı sağlamak için tasarlanan besin, yem ya da besinsel katkılardaki canlı mikrobiyal preparatlar’ tanımını kullanmışlardır. Bu tanım günümüze de geçerliliğini korumaktadır (Alp ve ark., 2009). Probiyotikler konak canlıyı patojenlere karşı koruyarak etki göstermektedirler. Probiyotik bakteriler basil şeklinde, gram (+), sporsuz, pH aralığı 5,5-6,0 ve 35-38°C sıcaklık aralığında yaşamlarını sürdürürler. Ortam pH’ı 4,5-5’den az ve 8-8,5’den fazla olduğu zaman çoğalmaları olumsuz etkilenir (Ceyhan ve ark., 2012). Probiyotikler mide asidine diğer bakterilere göre daha dayanıklıdır. Benzer şekilde, lizozim ve safra tuzuna daha dirençlidirler. Ayrıca; bağırsak lümeninde bakteriyosin, asetik asit, laktik asit gibi antimikrobiyal maddeleri artırarak, patojen mikroorganizmaların bağırsaklarda çoğalmasını baskırlar (Ceyhan ve ark., 2012). *Bifido bacter* ve *Lactobasil* türleri probiyotik bakterilere örnek olarak verilebilir.

Prebiyotikler ise hayvansal enzimler ile sindirilmeyen, bağırsaktaki bir takım mikroorganizmaların çoğalmasını sağlayan, hayvan ya da insan sağlığını pozitif yönde etkileyen karbondihratlardır. Galakto ve fruktooligosakkaritler, laktosukroz, beta gluklan ve inülin örnek gösterilebilir (Yeşilova ve ark., 2015).

Gastrointestinal sistem boyunca düşük bir pH’ı sürdürmeleri, toksijenik olmamaları, pankreatik enzimlere ve safra tuzlarına karşı dirençli olmaları prebiyotiklerin başlıca özellikleridir. Prebiyotikler; immün modülasyonun sağlanmasında, zarar görmüş mukozanın iyileştirilmesinde, kısa zamanlı

kolonizasyonun artırılmasında ve patojenlerin reseptörlere bağlanmasına engel olmada oldukça etkindirler.

Prebiyotik tüketiminin çeşitli yararları vardır; bağırsaklarda patojen mikroorganizmaları inhibe edilmesi, immün sistemin uyarılması ve regülasyonu, enterik enfeksiyonlara karşı koruma, immünoenflamatuar hastalıkların önlenmesi (enflamatuar bağırsak hastalıkları gibi), laktoz intoleransı belirtilerinin hafifletilmesi, kan kolesterol düzeylerinin düşürülmesi, kanserin önlenmesi ve vitamin B ve K sentezi başlıcalarıdır (Coşkun ve ark., 2005).

2.4. Beta Glukan

Tüm dünyada dengesiz beslenmeye bağlı sağlık problemleri sebebiyle sağlıklı ve dengeli beslenmenin öneminin anlaşılması ve yaşam beklentilerindeki farklılıklar fonksiyonel gıdalara olan ilgiyi artırmaktadır. Fonksiyonel besinler; vücudun temel gıda öğelerini destekleyen, metabolik ve fizyolojik fonksiyonları düzenleyen, hastalık riskini azaltan, bu nedenle hastalıklardan korunma ve daha sağlıklı bir hayat için etkin olan besin ya da besin bileşenleridir.

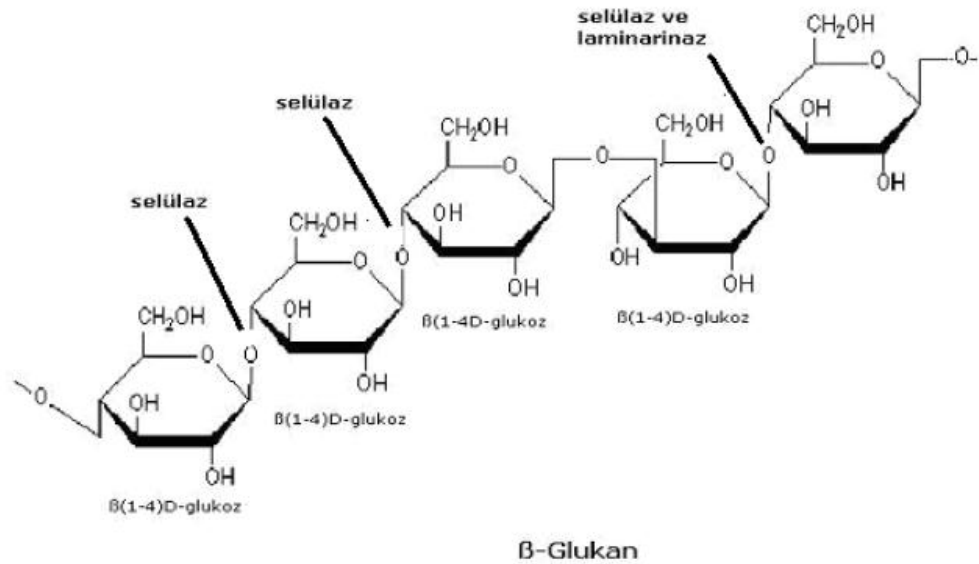
Prebiyotik ve probiyotik içeren tahıl bazlı ürünler, fonksiyonel besinlerin zenginleştirilmesinde kullanılan temel besin öğeleri olmakla birlikte, deneysel bulgular arpa ve yulaf bazlı temel bileşiklerin fermente süt ürünlerinin fonksiyonel besin içeriğinin zenginleştirilmesinde etkin olabileceğine işaret etmektedir (Özcan ve ark., 2013). Diyet liflerinin hiperkolesterol, osteoporoz, obezite, divertikülozis, diyabet, kalp krizi, bağırsak sendromu, kolorektal kanser gibi hastalıklara karşı tedavi edici ve koruyucu oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun dışında liflerin, kan kolesterolü ile birlikte insan vücudundaki kan şekerini azaltma gibi yararları da bildirilmiştir (Özcan ve ark., 2013).

Ekmek mayası (*S. cerevisiae*) hücre duvarından sağlanan Beta (β) glukanlar çok dallı glikoz polimerleridir, ayrıca tahılların ana yapısını oluşturur (Gülmen ve ark., 2011). Medikal mantarlar olan reishi, shiitake ve maitake çeşitlerinden de β -glukan elde edilmektedir (Sia,1999; Brown ve Gordon, 2003).

2.4.1. β -Glukanın Kimyasal Yapısı

Arpa, yulaf, çavdar gibi tahılların ve bakteri, maya ve mantarların hücre duvarından elde edilen glukoz polimerlerine β -glukan denilmektedir. Önemli bir diyet lifidir (Gülmen ve ark., 2011). Tahıl tanelerinde bulunan ve nişasta olmayan polisakkarit grubunu oluşturan β -glukan, sırasıyla ortalama %30 oranında β -(1 \rightarrow 3) ve %70 oranında β -(1 \rightarrow 4) bağlarını içeren β -D-glukopirasinol'den oluşmaktadır. Mantar ve maya hücre duvarında bulunan β -glukanlar, 1,3 β bağlı glikopiranosil ile az sayıda 1,6 β bağlı dallardan meydana gelmektedir. Bunlardan farklı olarak, arpa ve yulaf hücre duvarları 1,4 ve 1,3 β bağlı glikopiranosil içeren dalsız β -glukan bulunduruyorken, bakteriyal kökenli β -glukanlar ise dal içermeyen 1,3 β bağlı glikopiranosilden oluşmaktadır (Keser ve ark., 2008).

β -glukanın jelleşme özelliğine etki eden en önemli özelliğin molekül ağırlığı olduğu bildirilmiştir. 3 milyon Da düzeyindeki yüksek molekül ağırlıklı β -glukanlar viskozken, 9000 Da molekül ağırlığındaki β -glukanların zincir yapısını en üst seviyede bağ oluşturacak biçimde ayarlayabilme ve bu tarzda yumuşak jel meydana getirebilme fonksiyonuna sahip olduğu gösterilmiştir (Özcan ve ark., 2013).



Şekil 1: Bitkisel kaynaklı β -glukanın kimyasal yapısı (Genç, 2007)

2.4.2. β -Glukanın Bağışıklık Üzerine Etkisi

Prebiyotik tanımı temelinde β -glukanlar üzerine yapılan çalışmalar artırılmıştır. β -glukanın güçlü bir immünostimülatör olduğu, toksik etkisinin ve herhangi bir yan etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca, deneysel çalışmalarda β -glukanın antiviral, anti parazitik, antifungal, antibakteriyal, tümör gelişiminin inhibisyonu, lipid düşürücü etki, sitokin üretiminin tetiklenmesi, radyasyona karşı koruyucu, makrofaj aktivasyonu, hematopoetik ve yara iyileşmesini hızlandırıcı özelliklerinin olduğu gözlemlenmiştir (Gülmen ve ark., 2011).

β -glukan tarafından makrofaj hücrelerinin pozitif yönde etkilendiği 1940'lı yıllarda yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Makrofajlar normalde immun sistemi tehdit eden bir durumla karşılaştığında 1 ya da 2 reseptörü ile cevap veriyorken, β -glukan ile temas ettiğinde sahip olduğu 9 reseptörün hepsi etkin olmaktadır. Bir başka deyişle, *S. cerevisiae*'den elde edilen β -glukan partükülleri makrofajların tüm reseptörlerinin hepsini uyarabilme yeteneğine sahiptir. Bu sebeple; immun sistem üzerinde β -glukanın çalışma ve çalıştırma etkisi olduğu yorumu yapılmıştır. β -glukanın partikül büyüklüğünün immün sistem üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. β -glukanların bu etkiyi gösterebilmeleri için 1 mikronun altında bir büyüklükte olması gerekmektedir (Genç, 2007).

2.5. Leptin

2.5.1. Leptinin Tanımı ve Yapısı

Leptin; ob (obese) geni tarafından kodlanan, 4-5 kilobazlık, 167 amino asitten oluşan, Yunanca zayıf anlamına gelen 'leptos' kelimesinden türetilmiş, protein yapısında bir hormondur (Lahlou ve ark., 1997). Leptin, ilk kez 1994 yılında Zhang isimli araştırmacı tarafından yağ doku kökenli sinyal faktörü olarak belirtilmiştir (Zhang ve ark., 1994). Son yıllarda leptin reseptörleri, sentezi ve salgılanması üzerine yoğunlaşan deneysel çalışmalar leptinin enerji harcanması üzerine olan düzenlemeler, iştah, besinlerin doku ve vücut yapıları arasındaki dağılımı, reproduksiyon, açlık ve bazı hormonlar üzerine etkin olduğunu net bir şekilde kanıtlamıştır (Bocquier ve ark., 1998).

Başta sadece leptinin beyaz yağ dokusundan sentezlendiği düşünülürken, sonraki çalışmalar ile leptinin gastrik epitelyum, hipofiz, hipotalamus, iskelet kası, kahverengi yağ dokusu gibi organ ve dokulardan da sentezlendiği bildirilmiştir (Rexford ve ark., 2000). Vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) leptin seviyesinin ana belirteci olsa da, leptin salınımının resgülasyonunda birden fazla faktör görev almaktadır. Bu faktörlerden prolaktin, glukokortikoidler ve insülin leptin sentezini aktifleştirirken; somatostatin, nöropeptid Y (NPY), serbest yağ asitleri, büyüme hormonu, katekolaminler ve uzun süre soğuğa maruz kalma leptini inaktif hale getiren faktörlerdir (Slieker ve ark., 1996, Florkowski ve ark. 1996). Besin alımı, sitokinler, obezite, endotoksinler ve glikoz serum leptin seviyesini artırırken; insüline bağımlı diyabet, ağırlık kaybı, tiazoloidler ve açlık leptin seviyesini düşürmektedir (Arslanian ve ark., 1998).

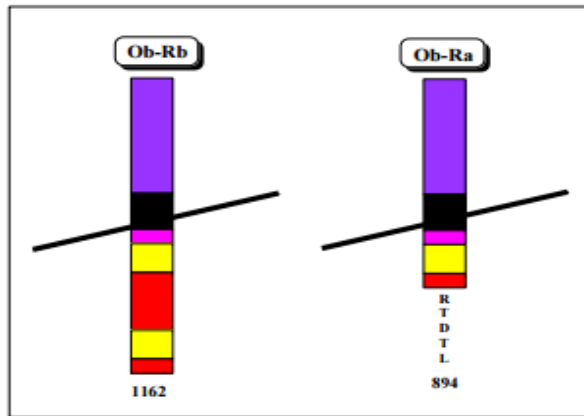
Yağ dokusunda üretilen bu hormon dolaşıma verilerek vücut ağırlığını regüle etmede rol oynar (Friedman ve ark., 1998). Leptinin mRNA miktarı deri altı yağ dokusu hücrelerinde visseral yağ dokusuna göre iki kat fazladır ve yağ hücrelerinden salgılanması beta-3 adrenerjik reseptörler aracılığı ile olur (Janeckova ve ark., 2001). Leptin böbrekler aracılığı ile dolaşımdan uzaklaştırılır. Ayrıca periferal dokularda yıkımlanma yolu ile de temizlenir (Sharma ve ark., 1997).

Leptin plazmada ve diğer dokularda radioimmünoassey ve ELISA yöntemleriyle ölçülebilir. Normal sağlıklı kişilerde plazmada leptinin fizyolojik sınırları 5-20 ng/ml seviyesindedir (Auwerx ve ark. 1998).

2.5.2. Leptin Reseptörleri ve Etki Mekanizmaları

Leptin organizmada besin alımının ve metabolik hızın ayarlanmasında önemli bir düzenleyicidir. Yağ dokusu hücrelerinden, merkezi sinir sistemini, enerji deposu hakkında bilgilendirmek üzere salınır. Yağ dokusu büyüklüğü oranında belirli bir plazma düzeyi oluşur ve vücut yağ kitlesi hakkında hipotalamusa bilgi verir. Leptin, adipoz dokudan, yağ miktarı ile orantılı biçimde salınıp geri beslenme ile hipotalamusa etki ederek gıda alımını inhibe eden ve enerji harcamasını arttıran bir hormondur (Auwerx ve ark., 1998).

Leptin, tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 6 (IL 6) granülosit-koloni aktifleştirici faktör, lösemi inhibitör faktör, glikoprotein 130 ve diğer sitokin familyasına ait proteinler ile yapısal benzerlik içerisindedir. Bu sebeple sitokin benzeri madde olarak tanımlanmaktadır. Leptinin metabolik etkilerinin bir çoğu periferik dokularda ve merkezi sinir sisteminde yer alan spesifik reseptörlerle etkileştiği bildirilmiştir (Houseknecht ve ark., 2000). Şekil 2’te de anlaşıldığı üzere kısa ve uzun olarak iki farklı şekilde leptin reseptörü izole edilmiştir (Wallace, 2000). Uzun formda bulunan reseptörlerin (OB-Rb) enerji metabolizması ve besin alımını düzenleyen hipotalamusta yerleştiği, bu reseptörün ise birincil olarak leptin sinyalizasyonunda etkili olduğu gözlemlenmektedir (Houseknecht ve ark., 2000; Wallace, 2000). Uzun leptin reseptörleri (OB-Rb); kısa bir hidrofobik transmembran kısım, oldukça kısa bir intraselüler kısım ve büyük bir ekstraselüler kısım olmak üzere üç farklı formdan meydana gelmektedir (Fei ve ark., 1997; Mercer ve ark., 1998). Reseptörün hidrofobik transmembran kısmı, kısa reseptör izoformunda yer almamaktadır. Bu formun leptin reseptörünün çözülebilir şekli olduğu leptomeninksile beynin koroid pleksus gibi alanlarında yoğun bulunduğu bildirilmiştir (Blache ve ark., 2000).



Şekil 2: Leptin reseptörleri uzun ve kısa form

Leptinin hipotalamusla ilişkisi arkuat nükleus (ARN) nöronlarında bulunan Ob-Rb reseptörleri aracılığıyla olur. Leptin eksikliğinde bu nöronlarda yapısal bozukluklar, küçülmeler ve DNA azalması saptanmıştır (Friedman ve ark., 1998; Auwerx ve ark., 1998). Hipotalamusun 3. ventrikül yan duvarlarına komşu olan

ARN, nöronları leptin reseptörleri (Ob-Rb) bakımından zengin olup besin alımıyla ilgili ilk afferent periferik sinyalleri alan en önemli bölge olarak kabul edilir. Plazmadan beyin-omurilik sıvısına geçen leptin (Ob-Ra aracılığı ile) ilk bu bölgedeki nöron reseptörleriyle etkileşir (Elimam ve ark., 2001). Arkuat nükleusta gıda alımını artırarak veya sınırlandırarak etki gösteren iki grup nöron bulunur. Artıran nöronlar NPY yaparlar ve beslenmeyi stimule ederler. Leptinin hipotalamustaki etkisi NPY'nin sentez ve salınımını inhibe ederek iştah azaltıcı tokluk faktörü olarak görev yaparlar (Friedman ve ark., 1998; Hallıoğlu ve ark., 2003).

Melanokortinler ve kortikotropin-serbestleştirici faktör leptin tarafından uyarılır ve vücut yağ depolarının azalmasında etkili olur. Leptin, aynı zamanda hipotalamusta Tirotropin releasing hormon (TRH) yapımını etkileyerek ön hipofizden tiroid stimulan hormonu (TSH) salınımını artırır ve böylece tiroid hormon salgılanması sağlayarak metabolik hız ve enerji harcanmasını da artırır (Major ve ark., 1997).

2.5.3. Leptin Üretimi

Leptin esas olarak yağ hücrelerinden olmak üzere, plasenta ve mideden salgılanır. İnsülin, yağ hücrelerinden salınan leptinin stimülatörüdür. Ancak, stimülasyonun direk mi, yağ hücre kitlesindeki artış ile mi olduğu bilinmemektedir (Elimam ve ark., 2001). Plasental trofoblast hücreleri tarafından üretilen ve maternal dolaşıma verilen leptin, hamilelikte iştah ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır. Ancak, maternal leptin seviyeleri ile fetal büyüme arasında korelasyon görülmemiştir (Major ve ark., 1997). Yakın zamanda mide fundus mukoza hücrelerinin de leptin salgıladığı bulunmuştur. Ancak, bu kaynağın fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir.

2.5.4. Leptinin İşlevleri

Leptin vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünü sağlayan bir hormondur (Giacobino, 1996). Artan leptin düzeyi yağ oksidasyonuna yol açar ve adipoz doku kitlesinde azalmaya neden olur, leptin yetersizliği ise yağ depolarında artış ile ilişkilidir (Elimam ve ark., 2001). Tokluk faktörü olarak leptin gıda alımını azaltır ve enerji harcanmasını artırır. Bunun dışında leptinin seksüel gelişim, üreme,

hematopoezis, immunité, gastrointestinal fonksiyon, sempatik aktivasyon ve iskelet sistemi üzerine etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Haynes ve ark., 1997). Leptin seviyeleri periferik kanda diurnal ritim gösterir. Saat 8'de açlık seviyelerinde iken, gün ortasında %20 azalarak iştahı stimüle eder, gece saatlerinde ise %120 artış göstererek iştahı baskılar (Ahima ve ark., 1996). Leptinin toklukta arttığı, açlıkta azaldığı gösterilmiştir. Leptin bir takım nöroendokrin mekanizmalarda etkilidir ve hipotalamik-hipofizer aksı düzenler (Arslanian ve ark., 1998).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda leptinin sadece gıda alımı ve enerji metabolizması üzerine değil, ayrıca diğer hormonal düzenlemeler üzerine de etkili olduğu, büyüme ve pubertenin başlaması gibi süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir (Elimam ve ark., 2001).

Leptinin büyüme hormonu salınımına etkili olduğunu kanıtlayan deneysel çalışmalar bulunmaktadır. Total enerji tüketimi ve lipolizin güçlü uyarıcısı büyüme hormonudur. Büyüme hormonu tedavisinin canlı ağırlıkta azalmaya neden olduğu ve buna bağlı olarak leptin düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir. Leptin üzerine büyüme hormonunun uzun dönemde baskılayıcı, kısa dönemde ise uyarıcı olduğu görülmektedir (Elimam ve ark., 2001).

Özet olarak leptinin;

- a- Beslenme davranışının düzenlenmesinde,
- b- Metabolizma hızının ayarlanmasında,
- c- Otonom sinir sistemi aktivitesinin düzenlenmesinde,
- d- Termoregülasyonun sağlanmasında,
- e- Sempatik aktivite artışında,
- f- Üremede ve hematopoezde,
- g- Anjiyogeneziste,
- h- Büyüme ve gelişmede rolü vardır.

2.5.5. Leptin ve Tiroid Hormonları

Metabolizma hızı hayvanlarda tiroid hormonları ile yükselir. Vücut ısısı, sistolik basınç, kilo kaybındaki artış, nabız, oksijenin kullanılması, lipolizdeki artış tiroid hormonlarının yükselişi ile ilgisi vardır (Ersoy ve ark., 1986).

Hipertroidizm ile bazal metabolizma hızında ve termogenezde artış gerçekleşir. Tiroid hormonlarının ve leptinin enerji metabolizması ve termogenez üzerine birbirine yakın etkileri olması, iki hormonun da bu etkilerini sempatik sinir sistemi aktivasyonu gibi fizyolojik yollarından gösterme olasılığı olduğuna işaret etmektedir (Fain ve ark., 1997).

Adrenalinin lipolitik etkisi tiroid hormon uygulamaları ile artmaktadır. Tiroid hormonlarının kalorijenik etkisini adrenarjik sinirlerin bloke edilmesi ile yok etmektedir. Sığırlarda T4 ve leptin düzeylerinin yetersiz beslenme ile düştüğü bildirilmiştir. Direkt veya indirekt olarak leptin seviyesindeki düşüş TRH alınımını inhibe etmek, buna bağlı olarak da T4 üretimini azaltmak için beyinde bir uyarı oluşmasına sebep olmaktadır (Delavaud ve ark., 2002).

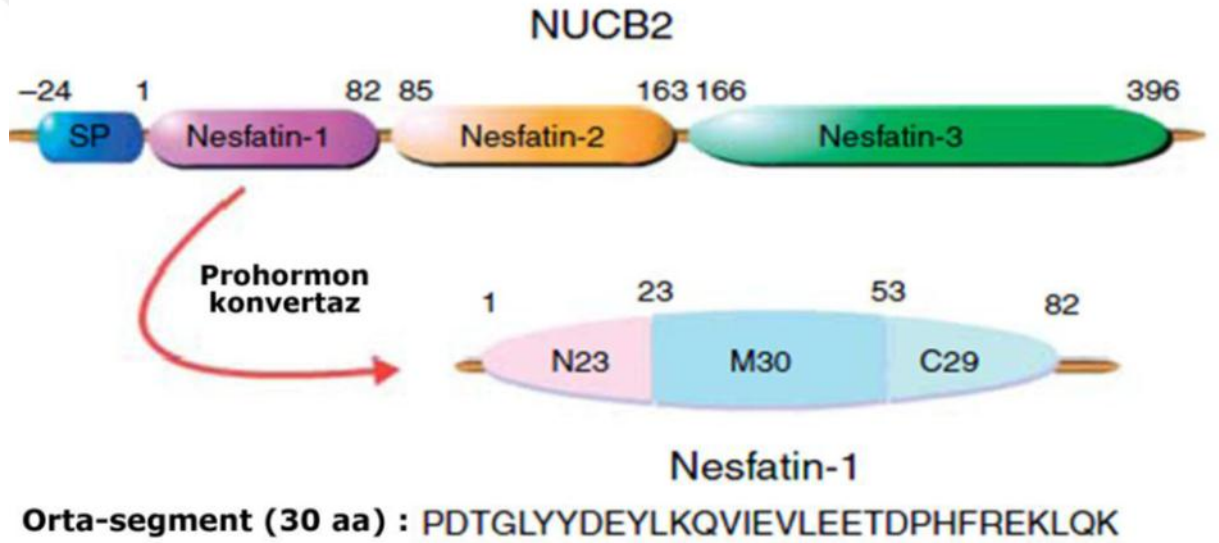
Tiroid hormonlarının termogenezisi artırıp, enerji metabolizmasında düzenleyici olarak rol oynadıkları bilinmektedir. “*Uncoupling*” proteinler (UCP) termogenezisde oldukça önemlidirler. Mitokondrinin iç zarında bulunurlar ve proteinlerin eşleşmesini engelleyerek ATP sentezinin yerine ısının oluşmasını sağlarlar. UCP2 ve UCP3 ekspresyonunu tiroid hormonları kuvvetli bir şekilde uyarır ve böylelikle daha fazla ısının açığa çıkmasına ve daha fazla enerjinin harcanmasına neden olur. Leptin sempatik sinir sisteminin aktiasyonunu ve tiroid hormonlarının düzeyini yükselterek daha fazla miktarda UCP meydana gelmesini ve bu şekilde de termogenezin artmasını sağlar. Dolayısıyla iştahı azaltarak obezitenin gelişmesini engellerken, enerji harcanması artırılmış olur (Arslan ve ark. 2004).

Tiroid bezinin fonksiyon bozuklukları ve tiroid hormonları ile leptin konsantrasyonu arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Hipotiroidli sıçanlarda serum leptin düzeyinin yükseldiği, hiper tiroidli sıçanlarda serum leptin seviyesinin düştüğünü yada aynı durumlarda leptin düzeyinin değişmediğini gösteren çalışmalarla karşılaşılmıştır (Hartman ve ark., 1992).

2.6. Nesfatin

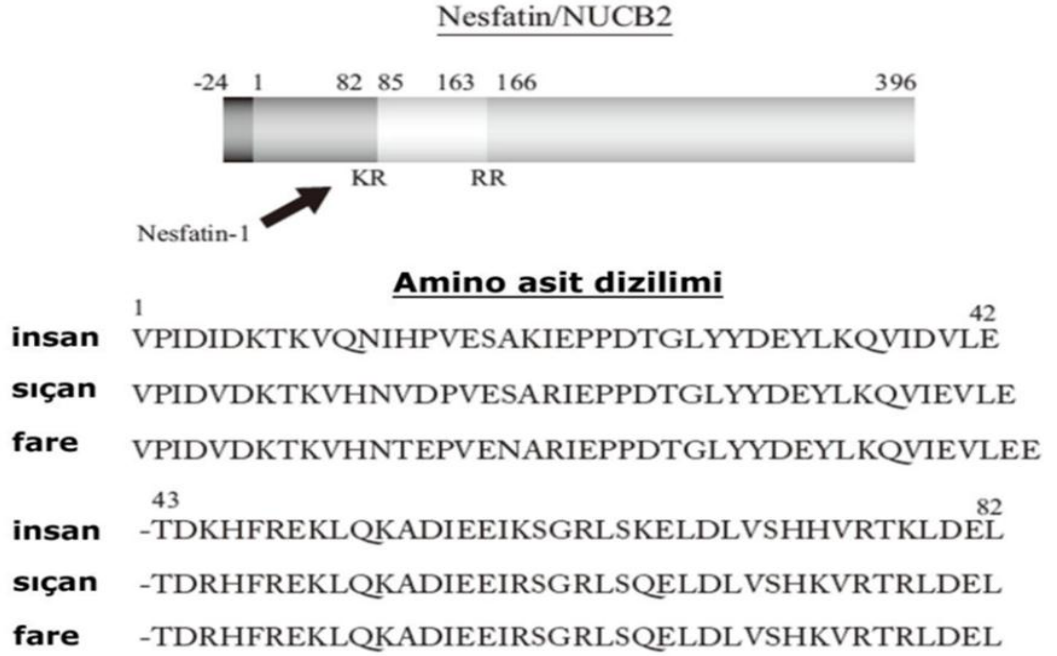
2.6.1. Nesfatin-1'in Ekspresyonu ve Yapısı

Nesfatinler nükleobindin-2 (NUCB2) öncül proteininden sentezlenirler. NUCB2 396 aminoasitten oluşmaktadır. Proteolitik süreçte NUCB2 prohormonu birkaç parçaya dağılır. C-terminal parçası nesfatin-2 ve nesfatin-3'e öncülük ederken, N-terminal parçası ise nesfatin-1'i oluşturmaktadır. Nesfatin-1 ilk kez Oh-1 ve ekibince 2006 yılında detaylı olarak tanımlanmıştır. 82 aminoasit içeren bir peptit yapısında olan bu hormonun molekül ağırlığı 9,8 kDa'dur (Barth ve ark., 1993; Junqueira ve ark., 1998; Diamanti-Kandarakis ve ark., 2012) (Şekil 3).



Şekil 3: NUCB2 proteinin yapısı ve nesfatin-1'in oluşumu (Stengel ve Tache, 2010)

NUCB2'den ayrılmış olan nesfatin-1'in insanlar ve kemirgenlerdeki amino asit dizini benzerlikleri şekil 4'te görülmektedir. (Shimizu ve ark., 2009; Stengel ve Tache, 2010). Nesfatin-1'in gıda alımı üzerinde baskılayıcı etki gösterdiği bildirilmektedir (Stengel ve Tache, 2010).



Şekil 4: Nesfatin-1'in moleküler yapısı; fare insan ve sıçanlarda nesfatin-1 amin oasit diziliminin karşılaştırılması (Shimizu ve ark., 2009).

2.6.2. Nesfatin-1'in Sentezi ve Salınımı

Kemirgenlerle yapılan protein ve RNA analizlerinde nesfatin-1'in beyin üzerindeki yerleşimi belirlenmiş ve leptinden bağımsız yolla çalışan yeni bir tokluk molekülü olduğu belirtilmiştir. Farelerde ve sıçanlarda nesfatin-1'in kortikal, limbik, pons, insular korteks gibi otonomik ve stres cevaplarında yer alan santral amigdalooid nükleusta, periventriküler nükleusta medüller raphe nükleuslarında, medüller nükleuslarda, lokus coeruleusta, dorsomedial hipotalamik nükleusta, ventrolateral medullada, tuberal hipotalamik alanda, beyincikte, vagal sinir dorsal motor nükleusta, Edinger-Westphal nükleusta, soliter sistem nükleusunda ve pregangliyonik parasempatik ve sempatik spinal kord nöronlarında da bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca, nesfatin-1'in belirtilen bu bölgelerdeki sinir hücrelerinin sadece proksimal bölgelerinde ve hücre sitoplazmasında gözlemlendiği, akson terminallerinde ise olmadığı rapor edilmiştir (Goebel ve ark., 2009; Goebel-Stengel ve ark., 2011). Yapılan bir araştırmada balık ve kemirgenlerde nesfatin-1'in pankreas, hipofiz bezi, yağ dokusu, mide, testis gibi farklı organlarda da olduğu bildirilmektedir (Stengel ve Tache, 2010).

2.6.3. Nesfatin-1'in Görevleri

Sıçanlarda nesfatin-1'in gıda alımını düşürdüğü yapılan çalışmalarda saptanmıştır (Stengel ve Tache, 2010, Gonzalez ve ark., 2012). Bu etki muhtemelen supraoptik nükleus (SON), arkuat nükleus, paraventriküler nükleus (PVN), hipotalamik nükleus ve yan hipotalamik alan aracılığıyla gerçekleşmektedir. Balıklarda ve kemirgenlerde nesfatin-1'in üçüncü beyin ventrikülü içine enjeksiyonundan sonra besin alımında ve yağ birikiminde azalma ile birlikte canlı ağırlık artışının engellendiği gözlemlenmiştir (Stengel ve Tache, 2010; Deniz ve ark., 2012). Farelere karanlık fazda beyin ventrikülüne nesfatin-1 enjekte edildiğinde, enjeksiyonunun ilk 4 saatinde besin alma oranını düşürüp doyma hissini artırarak ve besin alma aralıklarını uzatıp yeme oranını düşürerek anoreksijenik etkinliğini gösterdiği, kilo kaybının da uzun süre nesfatin-1 uygulanmasında gerçekleştiği gözlemlenmiştir (Stengel ve ark., 2009).

Sıçanlarda nesfatin-1 enjeksiyonunun daha az miktarda su tüketimine sebep olduğu da yapılan bir çalışmada bildirilmektedir. Bu durum nesfatin-1'in elektrolit ve sıvı dengesinde de etkin olabileceği düşüncesini akla getirmiştir (Yosten ve ark. 2012).

Ayrıca, besin alımıyla ilgili beyinde yer alan birçok peptid gibi, nesfatin-1'in de gastrointestinal motor fonksiyonlara etkili olduğu bildirilmiştir (Tache ve ark., 1990; Goebel ve ark., 2009). Farelerde gastro-duodenal hareketi inhibe ettiği, sıçanlarda ise gastrik boşalmayı geciktirdiği belirlenmiş ve bu durumun doyumluğun sağlanmasında etkili olduğu düşünülmüştür (Goebel ve ark., 2009). Böylelikle, mide boşalmasında gecikmeye sebep olan mekanizmaların nesfatin-1 tarafından uyarıldığı bildirilmiştir (Stengel ve Tache, 2010).

Nesfatin-1'in besin alımını düşüren bir düzenleyici olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi nesfatin-1'in gen ekspresyonunun metabolizma ve besin alımının düzenlenmesinin gerçekleştiği beyin sapı ve hipotalamik nükleus alanlarında en yoğun olmasıdır. Gıda alımını baskılayıcı diğer maddelerin (MSH gibi) yükselişi mRNA ve NUCB2 salınımını artırarak veya beyin sapı ve hipotalamustaki nesfatin-1 immunopozitif nöronları aktiveleştirerek etki

etmektedir. Hipotalamik SON ve PVN'deki nesfatin-1'in protein ve mRNA seviyesindeki salınımlarının kısa zamanlı veya kronik yetersiz besin alımı sonrasındaki enerji farklılıklarından etkilendiği gözlemlenmiştir (Brailoiu ve ark., 2007; Stengel ve Tache, 2010; Shimizu ve ark.,2010).

Nesfatin-1'in etkinlik gösterdiği reseptör belirlenmediği için aktivitesini hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği tam olarak açıklanamamıştır. Nesfatin-1'in beyinde anoreksijenik etkisini leptinden bağımsız yolla, besin alımını düzenleyen birçok medüller, nöral ve hipotalamik mekanizmalarla meydana getirdiği açıklanmaktadır. CRF-reseptör-2 (CRF2) sinyal yolağını kullanmaktadır. Hayvan deneylerinde CRF2 antagonisti astressin2-B'nin lateral beyin ventrikülü içine enjeksiyonu besin alımını artırırken, aynı yere enjekte edilen nesfatin-1 ise besin alımını düşürmektedir (Goebel ve ark. 2009). 3. ventriküle nesfatin-1 enjekte edildiğinde HPA aksının uyarıldığı, plazmada kortikosteron ve ACTH konsantrasyonlarının yükseldiği ve bu durumun muhtemelen PVN'de bulunan CRF nöronlarının aktif edilmesiyle meydana geldiği belirlenmiştir (Yoshida ve ark., 2010).

Nesfatin-1'in regülasyonunun, barsak hormonları gibi, yağ dokusu değerlerinde oluşan farklılıklar ile sağlandığı ve bu hormonun kan-beyin bariyerini çift yönlü olarak geçebildiği, farelerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Benzer bulgular insanlarda da gözlemlenmiştir. Obez ve zayıf insanlarda beyin-omurilik sıvısı ve plazma nesfatin-1 değerleri arasında doğru orantı olduğuna dair çeşitli deliller bulunmaktadır (Ramanjaneya ve ark., 2010; Tan ve ark., 2011).

2.7. Tiroid Bezi ve Metabolizması

Bebeklik ve çocukluk çağında büyüme, vücut gelişimi ve beyin gelişimi için normal tiroid fonksiyonları oldukça önemlidir. Tiroid hormonları, protein sentezi, kolesterol turnoverı, su ve iyon transportu ve termogenesis gibi faaliyetlerde yer alır. Santral sinir sistemi gelişimi ve büyüme üzerine doğrudan ve büyüme hormonu sentezi gibi dolaylı etkileri bulunmaktadır (Kelner ve ark., 2003). Tiroid hormonlarından T3 ve T4, yapılarında iyot bulunan maddelerdir. Bu hormonların tüm memelilerin farklılaşmaları için gerekli olmasıyla birlikte tüm dokulardaki hücrel oksidasyon hızını düzenleyerek metabolizmayı regüle etmekte görev alırlar.

Tiroid bezi, tiroid hormonlarının oluşumu ile birlikte hormonların depolama yeri olarak da işlev görmektedir (Hung, 1992; Günöz, 2002).

Tiroid bezi iki lateral lob ve bunları birbirine bağlayan istmustan meydana gelen bir bezdir. Boyunda krikoid kırırdağın önüne yerleşik olarak yer almaktadır. Genel olarak çocuklarda sağ lob daha büyüktür. Yenidoğanda normal tiroid ağırlığı bir gramdır. Ağırlığı her yıl bir gram artıp, erişkinde 15- 20 gramı bulur. Hacmi 10-30 ml civarındadır (Hung, 1992; Gönç ve ark. 2003; Günöz, 2002).

Tiroid bezinin farklılaşmasında, migrasyonunda ve oluşumunda tiroid transkripsiyon faktör 2 (TTF2), tiroid transkripsiyon faktör 1 (TTF1) ve "*paired box gene 8*" (PAX8) adı verilen 3 transkripsiyon faktörünün rolü bulunmaktadır. Bu faktörler tiroid peroksidaz genine ve tiroglobulin promotor bölgesine bağlanır. Bu şekilde tiroid hormon fonksiyonları etkilenmiş olur (Günöz, 2002; Behrman ve ark. 2004). Pit-1, diğer bir transkripsiyon faktörüdür ve tiroid hormonlarının farklılaşmasında ve büyümesinde oldukça öneme sahiptir (Behrman ve ark. 2004). Fetal dönemde tiroidin iki loblu görünümü 7. gebelik haftasında, tiroglobulin sentezi gebeliğin sekizinci haftasında, iyot tutulması 10. haftada başlar; 10-12. haftada kolloid formasyonu ve tiroid folikül hücreleri görülür. T4 ve T3 sekresyon ve sentezi gebeliğin 12. haftasında oluşmaktadır (Kandemir ve ark., 1995; Özön ve ark., 1999; Behrman ve ark. 2004).

Tiroid bezi foliküllerden oluşur. Foliküllerin içi kolloidle doludur. Ayrıca C hücreleri veya parafoliküler hücreler de bu folikül hücrelerinin arasında bulunmaktadır. Bunlar kalsitonin salgılar ve nörojenik orjinlidir. Tek katlı kübik epitel hücreleri folikülleri çevrelemektedir. Tiroid bezine uyarı geldiğinde hücreler kolumnar duruma geçer, kolloid boşalır; baskılandığında ise folikül hücreleri basıklaşır ve lümende kolloid yükselir. Tiroglobulin kolloidi meydana getiren başlıca maddedir. Tiroid dokusunun bir gramında 50-100 mg tiroglobulin bulunmaktadır. Her tiroglobulin molekülü içinde 140 tirozin amino asidi yer almaktadır. Bu bahsedilen amino asidinin iyotla birleşmesiyle tiroid hormonları meydana gelmektedir (Günöz, 2002).

2.7.1. Tiroid Hormonlarının İyot Metabolizması

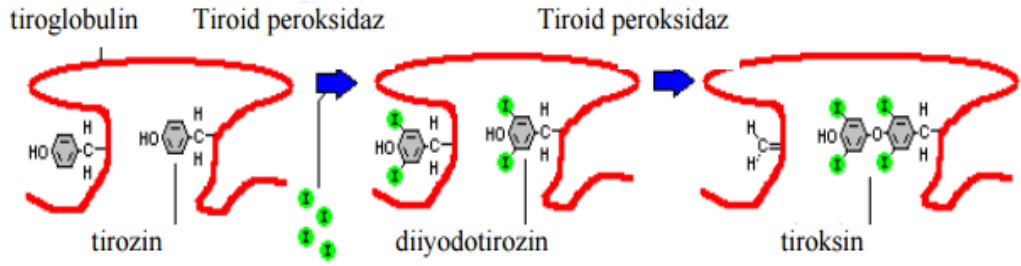
Tiroid hormonlarının yapısında yer alan ve hormon sentezi için gerekli olan iyot, esansiyel bir elementtir. Günlük iyot ihtiyacı karşılanmadığında gelişimsel ve fonksiyonel bozukluk ortaya çıkar. UNICEF, günlük iyot gereksinimini; okul öncesi çağ için (0- 6 yaş) 90 µg, okul çağı için (6- 12 yaş) 120 µg, 12 yaş üstü çağ için 150 µg, gebe ve emziren kadında 200 µg olarak önermiştir (Özön ve ark., 2003). Vücuda alınan iyodun 50 mcg/g'ın altına inmesi ciddi iyot eksikliğine neden olur. İyot, iyodür şeklinde ince bağırsaklardan emilir, dolaşıma katılır ve tiroid bezi tarafından emilir. Kandan iyodu konsantre şekilde periferik dokulara aktif hormon olarak vermek, tiroid bezine ait bir fonksiyondur (Fischer, 1996; Özön ve ark., 2003).

2.7.2. Tiroid Hormonlarının Sentez Aşamaları

Tirozin ve iyot, tiroid hormon sentezinin ana maddeleridir (Fisher, 1996). Tiroid bezi iyotu konsantre ederek, tiroid folikül hücrelerinde tirozin ile birleşip metabolik olarak aktiveleştirir (Polk ve ark., 1998; Kelnar, 2003). Tiroid hormon biyosentezinin ilk ve hız sınırlayıcı basamağı, iyodun hücre membranından tiroid folikül hücresine transportu ile meydana gelmektedir (Fisher, 1996; Donuhoue, 1996).

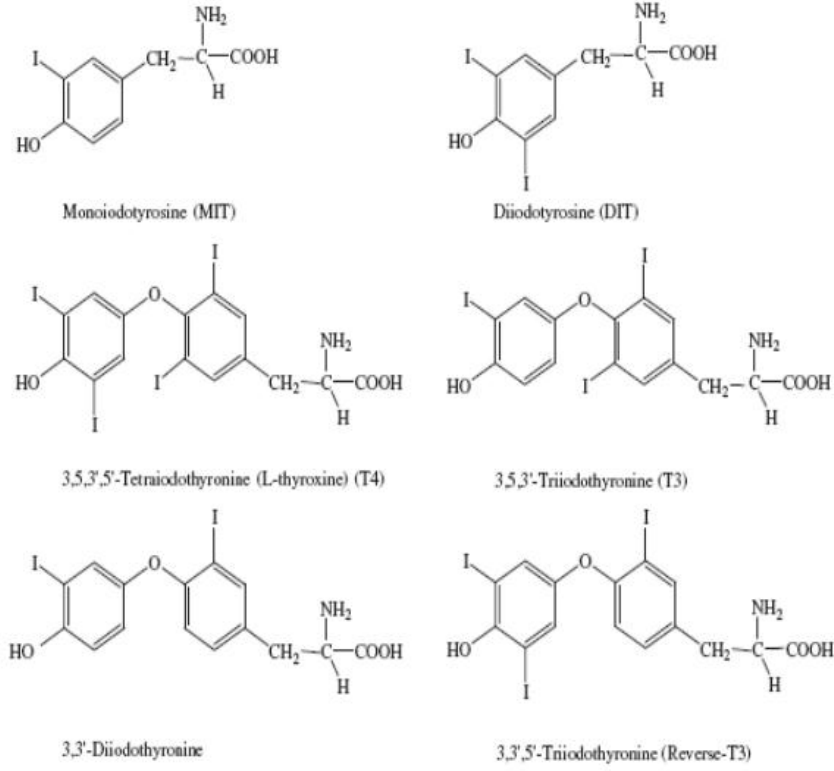
Tiroid hormonun sentez aşamaları şu şekilde özetlenebilir (Fisher, 1996; Polk ve ark., 1998):

1. İnorganik iyodidin plazmadan tiroid hücrelerine doğru aktif transportu
2. Tiroglobulin sentezi
3. Serbest olan iyodun iyodotirozine organifikasyonu
4. "*Coupling*" (Diiyodotirozin (DIT) ve monoiyodotirozinin (MIT)'lerin birleşip triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) meydana getirmesi)
5. T3, T4, DIT ve MIT'in kolloid tiroglobulinin proteolizisi ve endositozu ile serbest olması
6. Tiroid hücrelerinde iyodotirozinlerin (MIT ve DIT) deiyodinizasyonu (İyodun tekrar kullanımı için)



Şekil 5: Tiroid hormon sentezi (organifikasyon ve coupling)

İyodid, tiroglobulinle iyodinasyon için peroksidaz enzim sistemiyle aktif hale gelir. Foliküler hücrelerin ribozomlarında tiroglobulin sentezlenir (Rose, 2002). Tiroglobulin, tiroid hormonunun sentezlenmesi ve depolanması için gerekli alt yapıyı meydana getirir. Oksitlenmiş iyot tiroglobulin üzerinde bulunan bir tirozine, tiroid peroksidaz enzimiyle bağlanarak monoiyodotirozin (MIT) ve oluşan bu MIT'in bir iyotla daha reaksiyona girmesi sonucu diiyodotirozin (DIT) oluşur. Bu olaya organifikasyon denmektedir (Gönç ve ark., 2003). İki diiyodotirozin bir araya gelerek T₄, bir molekül monoiyodotirozinle bir molekül diiyodotirozin bir araya gelerek T₃ meydana getirir. Bu birleşmeye "*coupling*" denir. Bütün bu olaylar oksidatif olup, peroksidaz enzimi ile katalize olur. TSH birleşme süresini hızlandırır. İyodinasyon ve *coupling* olayları sonrası tiroglobulin kolloid içinde birikir (Charles, 1985).



Şekil 6: Tiroid hormonlarının kimyasal yapısı (Güncel, 2008)

2.7.3. Tiroid Hormonlarının Dolaşıma Katılımı ve Yıkımı

Tiroid hormonlarının dolaşıma katılarak hedef dokulara ulaşabilmesi için tiroglobulinden uzaklaşması gerekir. Hormonun dolaşıma katılımı için önce tiroglobulin, TSH etkisi ile folikül hücrelerine geçer. Hücreye alınan kolloid damlacıklarının proteolize enzim bulunduran lizozomlarla bir araya gelmesiyle fagolizozomlar meydana gelir. Tiroglobülin fagolizozomlarda proteolize olur. Serbestleşen T3 ve T4 hücre sitoplazmasına katılarak kana geçer. Fagolizozomlardan T3 ve T4 ile birlikte MIT ve DIT de serbest olur. Ancak tiroidin dışında bulunan Tip 1 5'-deiyodinaz enzimi ile MIT ve DIT'in büyük bir kısmı deiyodinize olur, ortaya çıkan iyot intraselüler iyot havuzuna geçer ve tiroid bezinde yeniden hormon sentezinde kullanılır (intratiroidal siklus) (Charles, 1985; Fisher, 1996). Normal şartlarda MIT ve DIT'in az bir kısmı dolaşıma katılır. İyodotirozin deiyodinaz eksikliği olduğunda MIT ve DIT'ler dolaşıma girerek idrarla dışarı atılırlar. Bu olay, organizmada ciddi seviyede iyot kaybına neden olur (Günöz, 2002; Berhman, 2004).

Tiroid bezinden en fazla tiroksin hormonu salgılanır. Erişkinlerde dolaşımda bulunan T4'ün tek kaynağı tiroid bezidir. Dolaşımdaki T3'ün %20'si tiroid tarafından salgılanır, %80'i ise T4'ün böbrek, karaciğer ve diğer periferik dokularda tip 1 5'-deiodinaz ile deiyodinasyonu ile meydana gelir (Rose, 2002; Berhman, 2004). Erişkinlerde tiroidde 100 µg T4, 20 µg T3 üretilmektedir. T3/T4 oranı 1/50'dir. T3 T4'den dört-beş kat daha etkindir, ancak tiroksine göre çok daha az oranda bulunur ve daha kısa ömürlüdür (Berhman, 2004; Mehmetoğlu, 2004). T3 etkinliğinin nedeni tiroid response element (TRE) ile etkileşiminin olmayışdır (Rose, 2002). Tiroid dokusu içinde tip 1 iyodotironin deiyodinaz enzimi yer alır. Deiyodinaz enzimi tiroid içinde yer alan T4'ün %10'unu T3'e ve az bir miktarını da reverse T3'e (rT3) çevirir. Tiroglobuline bağlanan iyotun %70'i MIT ve DIT yapısında bir araya gelir. Tiroglobulinden ayrılarak hücreye giren MIT ve DIT'in önemli bir kısmı dolaşıma katılmaz ve deiyodinaz enzimi ile deiyodinasyon olur. MIT, DIT ve T4'ün deiyodinasyonu ile elde edilen iyot tiroid içinde bulunan iyot havuzuna geri gelir ve tekrar hormon sentezi için kullanılır (Gönç ve ark., 2003). Deiyodinasyon iyodotironinlerin major metabolizma yoludur ve monodeiyodinasyon ya dış halka (fenolik) ya da iç halka (tirozil) iyodotironin molekülleri ile oluşur. Tiroksinin dış halka deiyodinasyonu ürünü T3'dür. Tiroksinin iç halka monodeiyodinasyonu yolu ile inaktif bir metabolit olan rT3 üretilir. Erişkinlerde dolaşımda bulunan T3'ün %70-90'ı T4'ün periferik dönüşümü ile %10-30'u tiroid bezinden direkt salgı ile meydana gelir. Dolaşımdaki rT3'ün çoğu periferik dönüşüm ile, çok az bir kısmı ise direkt tiroid bezinden salgı ile oluşur. T3 ve rT3, progresif olarak tironinin hiçbir biyolojik aktivitesi olmayan diiyodo, monoiyodo ve iyotsuz formlarına çevrilerek metabolize edilir. İki tip dış halka iyodotironin monodeiyodinaz olarak tanımlanmıştır. Tip I, karaciğer ve böbrekten salgılanır, selenyum içerir ve propiltiourasil ile inhibe edilirken, tiroid hormonlarıyla aktivitesi artırılır. Tip II, yoğun olarak kahverengi yağ dokusu, hipofiz ve beyinde yer alır, sistein içerir ve tiroid hormonları tarafından inaktif hale gelir (Günöz, 2002). Tip I karaciğer, böbrek ve kasta T4'ün deiyodinasyonundan sorumludur. Tip II beyin ve hipotalamusta T3'ün lokal intraselüler düzeyinin artışında etkilidir. Tip I ve II dış halka iyodotironin monodeiyodinaz 3. trimester fetusta bulunur (Charles, 1985; Van Wassenaer ve ark.,1997). İç halka iyodotironin monodeiyodinaz

plasentada çoğu fetal dokuda yer alır (Charles, 1985; Frank ve ark., 1996). Bu enzim sistemi T3'ün rT3 ve diiyodotironine dönüşümünü katalize eder (Berhman ve ark., 2004).

2.7.4. Tiroid Hormonlarının Taşınması

Kanda yer alan TBG; albümin, T3, T4, tiroksin bağlayıcı prealbumin (transtiretin) gibi proteinlerle ilişki içerisindedir (Adams ve ark., 1995; Donohoue, 1999). Dolaşımda bulunan total tiroid hormonlarının %99'u bağlıdır. T3 ve T4'ün primer taşıyıcı proteini TBG'dir; total T4'ün %70'i, T3'ün %40-60'ı TBG'ye bağlanır. Geride kalan serbest T3 ve T4 tiroksin bağlayıcı albumin ve prealbumin ile taşınır. T3 albümin ve tiroksin bağlayan globuline bağlanır, ancak tiroksin bağlayan prealbumine bağlanamaz (Charles, 1985; Adams ve ark., 1995). TBG değerleri yetişkinlere göre çocuklarda daha yüksektir ve adolosan döneminde giderek azalır ve erişkin seviyesine iner (Charles, 1985). TBG, dokuları T4 seviyesindeki değişikliklerden korur. Plazma proteinlerinin tiroksine olan affinitesi T3'e göre 10 kat daha fazladır. T4'ün ancak %0,1 kadarı kanda serbestken T3'ün %1 kadarı serbest olarak yer alır (Donohoue, 1999).

2.7.5. Tiroid Fonksiyonlarının Kontrolü

Tiroid bezinin etkinliğinin regülasyonu, tiroid içi kendini düzenleme (otoregülasyon) sistemi ve TSH sağlanır (Günöz, 2002). Tiroid hormon sentezi aslında hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ile kontrol edilir. TRH, hipotalamusta oluşturulan bir tripeptid olup, ön hipofiz tirotropik hücrelerinden TSH salınımını yönetir. TSH birbirine kovalent olmayan bağlarla bağlanan alfa ve beta alt birimlerinden meydana gelir (Sytne ve ark., 2001; Rose, 2002). Plazmadaki yarı ömrü ortalama bir saattir. TSH (iyodotironin sentezi, iyodür tutulumu, vaskülaritesinin artışı, pinositoz, tiroglobulin sentezi, glukoz oksidasyonu, tiroid bezinin hacimi ve hormon salgılama gibi etkilerini) foliküler hücre membranında bulunan spesifik reseptörler vasıtasıyla tirozin kinazı ve adenilat siklazı aktive edip, siklik adenozin monofosfat (cAMP) depolanması ve yapımını artırarak gösterir (Fisher, 1996; Sytne ve ark., 2001). TSH'nın salgılanması diurnal farklılıklar gösterir ve etkinliği kısa süre içinde başlar. Noradrenalin ve başka adrenerjik ajanlar da tiroid hücre zarına bağlanarak cAMP üretimini artırır (Delange ve ark., 1995).

TRH üretimi, beden ısısı ve çevre sıcaklığına göre periferik reseptörleri aracılığı ile uyarılır. Vücut ve çevre sıcaklığının azalması TRH salgısını uyarır ve TSH salgısı artar (Delange ve ark., 1995; Rose, 2002). Glukokortikoidler hipotalamik seviyede TSH salınımını yok ederler. Dopamin ve somatostatin TSH salgısını hipofiz seviyesinde inhibe edebilir. Serotonin ve norepinefrin de TSH salgısını baskıladıkları düşünülmektedir (Sytne ve ark., 2001). İlk olarak TRH TSH salınımını etkiler ve daha sonra TSH sentezini katalize eder. Tiroid hormonları ise TSH salınımı ve sentezini durdururlar. Hipofiz T3 hormonuna daha fazla duyarlıdır (Günöz, 2002). Geri besleme mekanizması ile tiroid hormonları TSH üretimini inhibe ettiği gibi TRH'yı da supresse eder (Arthur, 1978; Rose, 2002).

Tiroid fonksiyonlarının kontrolü için ortalama plazma iyot seviyeleri de önemlidir. Artan iyot alımının hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşumu için gerekli olan NADPH oksidaz enzimini bloke etmesi, H_2O_2 üretiminin ve dolayısıyla tiroglobülinin tirozin uçlarının iyodinizasyonunun azalmasına "Wolff-Cheikoff etkisi" denir (Gönç ve ark., 2003). Azalan bu organifikasyon, yüksek hücre içi iyot miktarından korunmayı sağlayan akut yanıttır (Günöz, 2002).

2.7.6. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Tiroid hormonlarının oksijen tüketimi, inorganik iyon metabolizması, lipid, vitamin, protein, nükleik asit, karbonhidrat, büyüme ve gelişme, ısı oluşumu ve sinirsel fonksiyonlar üzerine etkileri bulunmaktadır (Berhman, 2004; Fisher 1996).

Amino asit türevleri olan ve tiroglobulindeki tirozin kalıntılarının iyodinasyonu ile meydana gelen T3 ve T4 hormonları, genel metabolik aktivitenin denetiminde görev alırlar. Bu hormonlar barsaklardan glikoz emilim hızını ve glikojen depolarında katekolaminler tarafından uyarılan glikoz salınımını artırmakta ve insülinin hepatik yıkımını da etkilemektedir (Tauveron ve ark., 1992; Guyton ve ark., 1996; Onat, 1997).

Yağ metabolizması üzerine tiroid hormonlarının etkisi, lipaz aktivitesini stimüle ederek yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin oluşumunu artırma şeklindedir. Bu hormonlar yağ asitlerinin oksidasyon hızını artırmakta ve serum trigliserid seviyesini düşürmektedir. Kolesterolün barsaklardan emilimini düşürüp safra asitlerinin üretimini artırarak düşük dansiteli lipoprotein (LDL) dönüşümünü

etkiler ve serum kolesterol seviyesinin düşmesine sebep olur (Guyton ve ark. 1996; Onat, 1997).

Tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerine etkileri, proteinlerin sentezini hızlandırarak bir azot dengesi meydana getirmektir. Bu hormonlar mRNA ve protein sentezi üzerinde etkilidir (Rosato ve ark., 1995).

Metabolizmayı düzenlemesi ve ısı regülasyonunu sağlaması tiroid hormonlarının önemli fonksiyonlarıdır. Tiroid fonksiyonlarındaki anormallikler vücudun enerji dengesinde etkindir (Creutzberg ve ark., 2003). Tiroid hormon regülasyonu, tiroid dışı sistemik hastalıklarda sıklıkla bozulur. Primer olarak açlık, sepsis ya da myokard infarktüsü (MI) gibi hastalıklar bu duruma örnek olarak verilebilir (Chopra ve ark. 1983; De Groot, 1999). Hafif seyreden hastalıklarda sadece serum T3 düzeyi azalırken, hastalık ciddiyeti arttıkça hem serum T3 hem de T4 seviyeleri düşmektedir (De Groot, 1999).

Tiroid hormon seviyesinin yüksek olması halinde lipid depoları düşmekte ve kandaki lipid seviyesi azalmaktadır. Tiroid hormonu adenilat siklaz-cAMP mekanizmasını uyarmakta ve böylelikle dokuları glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu gibi diğer lipolitik maddelere karşı duyarlı hale getirerek yağ dokuda lipolizi artırmaktadır. Lipoliz sonucu oluşan ve kandaki miktarı yükselen serbest yağ asitlerinin oksidasyon hızını artırır. Tiroid hormonu, kolesterolün dışkı ile atılmasını ve safra asitlerine dönüşümünü artırır ve plazma kolesterol miktarını azaltır (Noyan, 2000; Sözbilir ve ark. 2008). Tiroid hormonu ayrıca hücrelerin apoprotein reseptörlerinin yapımını artırarak, kolesterol taşıyan LDL'nin hücrelere girişini ve yıkımını da hızlandırmaktadır (Janoff ve ark., 1982).

Tiroid hormonları birçok metabolik yolaktaki rolleri ile bazal metabolizma hızını belirlerler. Ancak, tiroid hormonlarına bağlı enerji talebi bazal metabolizmadan daha ziyade adaptif termogenesisle ilişkilidir. Soğuğa maruz kaldığı zaman kahverengi yağ dokusunda tiroid hormonları lokal olarak üretilir. Adaptif termogenesis, bu tiroid hormonlarına bağlı olan oksidatif fosforilizasyonun ayrışması ile karakterizedir. Tiroid hormonları iskelet kasının enerji gereksinimi üzerine de etkindirler (Reinehr, 2010).

İlaç, diyet, cerrahi ve egzersize bağlı kilo kaybı sağlanan durumlarda TRH, TSH ve T4 seviyelerinde değişiklik gözlenmemiş, ancak diyet kısıtlaması ile T3 seviyesinde azalma, kilo kaybı ile rT3 düzeyinde artış görülmüştür. Obez olmayanlarla karşılaştırıldığında, obezlerde normal ya da hafif artmış T3 düzeyleri vardır. T3 seviyesi diyete hassastır, istirahat enerji tüketimi ve metabolik hızla pozitif korelasyon gösterir (Douyon ve ark., 2002; Kokkoris ve ark., 2003).

DK uygulamasının deneysel çalışmalarla ortaya konan pek çok faydalı etkisine rağmen buradan elde edilen sonuçların doğrudan insanların yaşam süresi ve kalitesine yansıtılması konusunda sorunlar bulunmaktadır. Bunun en önemli nedenin DK uygulamasının uzun süreli ve yüksek düzeylerde oluşturulduğunda etkili olması ve insanların da bu şekilde, yeme alışkanlıklarından ödün vererek daha uzun ve sağlıklı yaşamaya pek sıcak bakmamaları olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda, konu hakkında uzun süreli ve kapsamlı çalışan gruplar tarafından yapılan değerlendirmelerde diyet kısıtlama düzeyini azaltma bununla birlikte uzun ve sağlıklı yaşam üzerine olumlu fakat başka mekanizmalar yoluyla etki gösteren ilave uygulamaların yapılması gerekliliği savunulmuştur.

Bu çalışma, erişkin erkek sıçanlarda uzun süreli diyet kısıtlaması ile birlikte uygulanan β -glukanın leptin, nesfatin-1 konsantrasyonları ve tiroid hormon değerlerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

Bu çalışmada, insan sağlığına son derece olumlu etkileri olduğu bilinen β -glukan ile uzun süreli diyet kısıtlaması uygulamasını bir araya getirerek, sağlıklı yaşamın uzun süre devam ettirilmesi çalışmalarına, değerlendirilen parametreler açısından, katkı sağlanılmasına çalışılmıştır. Sıçanlarda ve diğer hayvanlarda daha önce yapılmış olan çalışmalarda, β -glukan ile beraber uzun süreli diyet kısıtlamasının birlikte uygulandığı girişime literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmadan çıkacak sonuçlar bilime farklı bir bakış açısı kazandırabilir.

β -glukanın tiroid hormonları üzerinde göstereceği etkinin bilinmemesi, ayrıca hayvanlarda DK ve β -glukan uygulamalarının birlikte çalışıldığı girişime literatürde rastlanmamış olması çalışmamızı orijinal kılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezinden sağlanan 230-250 g ağırlığında, *Sprague Dawley* ırkı 40 adet erişkin erkek sıçan kullanıldı. Laboratuvar ortamında adaptasyonları için sıçanlar uygulamalardan bir hafta önce deney hayvanları merkezinden alındı ve her kafeste 2 hayvan olacak şekilde barındırıldı ve yem ve su *ad libitum* uygulandı. Diyet kısıtlaması Elal Muş ve Ak Sonat'ın (2015), β -Glukan uygulamaları ise Sandvik ve arkadaşlarının (2007) tanımladıkları, literatürde kabul gören metotlar ışığında gerçekleştirildi.

Çalışmadaki tüm deneysel uygulamalar, Uludağ Üniversitesi Etik Kurul Komitesi tarafından 28.04.2015 tarihinde 2015-06/06 karar no ile onaylandı.

3.2. Deneme Düzeni

Sıçanlar, canlı ağırlık tartımları yapılarak ve mümkün olduğunca homojen canlı ağırlık ortalamasına göre eşit iki gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki hayvanlar *ad libitum* beslenirken, diyet kısıtlaması yapılan ikinci gruptaki hayvanların beslenmesi ise yemin 4 gün *ad libitum* uygulanması ve 3 gün (Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri) tamamen kısıtlanması şeklinde gerçekleştirildi. Diyet Kısıtlaması uygulaması yaklaşık 6 ay sürdü. Yem olarak rutin kullanılan pelet sıçan yemi, içme suyu olarak çeşme suyu kullanıldı. Hayvanlar adaptasyon döneminde ve izleyen deney sürecinde 12 saat aydınlık: 12 saat karanlık (06:00-18:00) periyoduna, 20-23 °C'lik sıcaklığı ve %50-60 oranında neme sahip deney odasında, aydınlatma süresince 100 W'lık ışık yoğunluğu koşullarında barındırıldı.

Sıçanlar Makrolon Tip IV orjinal polietilen sıçan kafeslerinde bakım ve beslenmeye tabi tutuldu. Suluk ve altlık temizlikleri ise düzenli olarak gerçekleştirildi.



Resim1: Sıçanların bakımı ve beslenmesinin gerçekleştirildiği kafesler ve deney ortamından bir görünüm

Altı ayın sonunda kontrol ve kısıtlama uygulanan gruplardaki hayvanlar her grupta 10 hayvan olacak şekilde ikişer alt gruba ayrıldı.

- I. Grup: *Ad libitum* beslenen Kontrol Grubu (K)
- II. Grup: Diyet Kısıtlaması uygulanan Grup (DK)
- III. Grup: *Ad libitum* beslenen ve β -glukan verilen Grup (β G)

IV. Grup: Diyet Kısıtlaması uygulanan ve β -glukan verilen Grup (DK+ β G)

β -glukan oral yolla, besleme tüpü aracılığıyla, günde 20 mg/kg dozda, 14 gün boyunca uygulandı.



Resim 2: Sıçanların tartımları

Sıçanların canlı ağırlık değişimleri elektronik terazi ile çalışma başlangıcında ve sonunda kaydedildi. Canlı ağırlık artışları hesaplandı.

Çalışma sonunda deney gruplarındaki tüm sıçanlardan kan alınarak TSH, T3, T4, leptin ve nesfatin-1 hormonları ölçüldü ve T3/T4 oranı hesaplandı.

3.2.1. Kan örneklerinin alınması

Araştırmanın sonunda ketamin/ksilazin (70/10 mg/kg ip.) anestezisi ile uyutulan sıçanlardan kardiyak punksiyonla alınan kanlar leptin, nesfatin-1 ve tiroid hormon düzeylerinin analizleri için heparinli polietilen tüplere aktarılarak 10.000 devirde +4 °C de 5 dakika santrifüj edildi ve plazmaları çıkarıldı; elde edilen bu plazmalar analiz edinceye kadar -80°C'de saklandı.

3.2.2. Kan Analizleri

Plazma örneklerinde leptin (Cusabio, Çin), nesfatin-1, TSH (Eastbiopharm, Çin/Amerika), T3 ve T4 (Cusabio, Çin) değerleri ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle üretici firmanın önerileri doğrultusunda ölçüldü.

3.2.3. İstatistik Analizleri

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi *SPSS Statistics 11.0* programı ile yapıldı. Gruplara ait istatistiksel hesaplamalar ve grupların ortalama değerleri arasındaki farkın önemliliği için *ANOVA*, gruplar arasındaki farkın önemlilik kontrolü için *Kruskal Wallis* testi uygulandı. $P < 0,05$ 'e göre önem bulunması halinde *Mann Whitney U* testi ile değerlendirildi. Gruplara ait ortalamalar ve standart hatalar hesaplandı.



4. BULGULAR

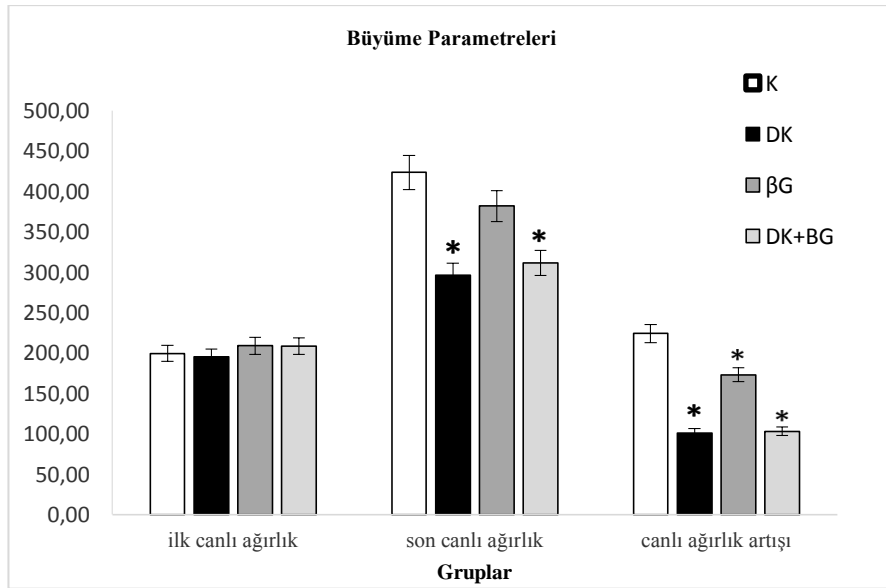
4.1. Diyet Kısıtlaması ve β -Glukanın Canlı Ağırlık Üzerine Etkisi

DeneySEL süreçte girişmelerin sıçanların canlı ağırlıklarını nasıl etkilediğini belirlemek amacıyla hayvanlar elektronik terazi ile çalışma başlangıcında ve sonunda tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Canlı ağırlık ortalama değerleri \pm standart hataları ile birlikte tablo 1 ve şekil 7’de görülmektedir.

Tablo 1: Sıçanların canlı ağırlık değişimleri (g) (ortalama \pm standart hata)

Büyüme parametreleri	Gruplar			
	K	DK	β G	DK+ β G
İlk canlı ağırlık (g)	199,33 \pm 6,33	195,07 \pm 6,29	208,87 \pm 6,75	208,54 \pm 8,78
Son canlı ağırlık (g)	423,60 \pm 11,73	296,067 \pm 9,19 ^a	381,87 \pm 8,63 ^b	311,54 \pm 7,50 ^c
Canlı ağırlık artışı (g)	224,27 \pm 9,61	101,11 \pm 9,85 ^a	173,00 \pm 10,41 ^b	103,00 \pm 9,21 ^c

a,b,c: Kontrol grubuna kıyasla aynı sırada farklı harf taşıyan ortalama değerler arasındaki fark önemlidir ($p < 0,05$; n:10)



Şekil 7: Canlı ağırlık değişim grafiği

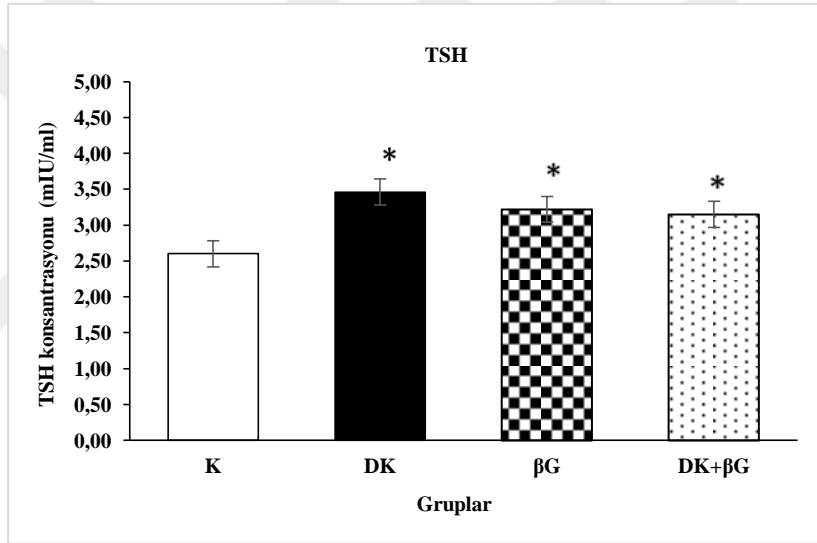
İlk canlı ağırlıkları açısından gruplar homojen olduğundan, ortalama canlı ağırlık değerleri açısından gruplar arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Diyeter kısıtlamanın bir sonucu olarak deneysel süreçte canlı ağırlık değişimleri açısından farklılıklar oluşmuştur. Bu nedenle son canlı ağırlıkları incelendiğinde, *ad libitum* beslenen kontrol grubundaki hayvanların ağırlığında önemli artış, buna karşın diyeter kısıtlama uygulanan gruplarda belirgin bir ağırlık kaybı olduğu dikkat çekmektedir. β -glukan uygulanan *ad libitum* beslenen gruptaki hayvanların da ağırlık kaybettikleri gözlenmiştir. Sonuç olarak kontrol grubu ile diğer grupların ortalama canlı ağırlıkları arasındaki farklar istatistiksel olarak onaylanmıştır (p:0,000; p:0,014; p:0,000). Hem DK'nın hem β G'nin canlı ağırlık artışı üzerinde etkili olduğu görüldü. DK ve β G tek başına uygulandığında anlamlı bir şekilde canlı ağırlık kaybı görüldü (p:0,000; p:0,002). DK ile DK+ β G grubu kıyaslandığında ortalama canlı ağırlıkları arasında anlam bulunmadı (p:0,675).

Sıçanların ilk canlı ağırlık ile son canlı ağırlık artışları arasındaki fark kontrol grubuna göre incelendiğinde; gruplar arasında ağırlık artışı yönünden farklılık saptandı. Deneme başlangıcında gruplara rastgele dağıtılmış olan aynı yaştaki ve canlı ağırlık yönünden homojen olan sıçanların K, DK, β G, DK+ β G gruplarında canlı ağırlık değişimlerinin farklı seyir gösterdikleri belirlendi. Ağırlık artışının en fazla K grubunda (224,27 \pm 9,61); en az ağırlık artışının ise DK grubunda (101,11 \pm 9,85; p:0,000) gerçekleştiği saptandı. Ayrıca β G grubundaki (173,00 \pm 10,41; p:0,002) ağırlık artışının, DK+ β G grubuna (103,00 \pm 9,21; p:0,000) göre daha fazla olduğu belirlendi.

DK ve β G tek başına uygulandığında anlamlı bir şekilde canlı ağırlık kaybı görüldü (p:0,000; p:0,002). DK'nın β -glukana göre, kilo kaybı üzerinde daha fazla etkili olduğu bulundu. DK ile beraber β -glukan uygulandığında ise DK grubuna göre fark olmadığı ancak β G grubuna göre ise anlamlı bir düşüş elde edildiği görüldü (p:0,000). β G'nin kilo kaybı üzerindeki etkisini DK'nın daha da güçlendirdiği görüldü.

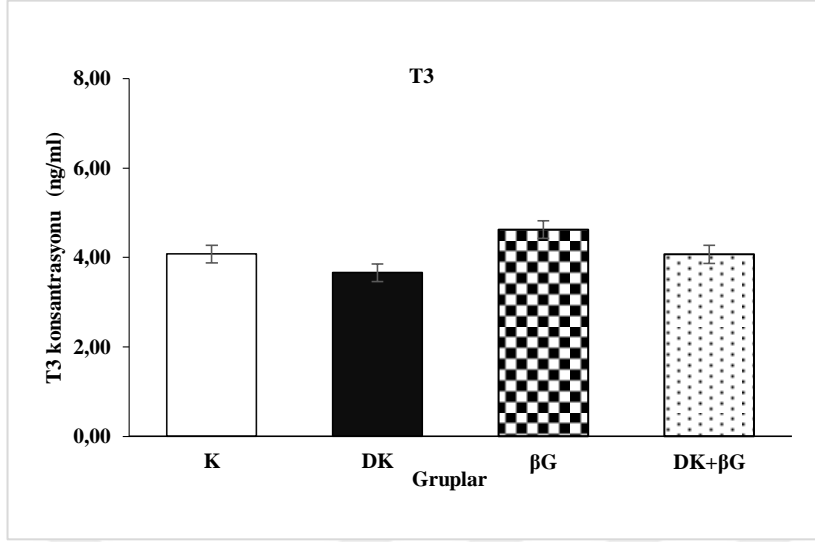
4.2. Diyet Kısıtlaması ve β -Glukanın Tiroid Metabolizması Üzerine Etkisi

Diyet girişimlerin ve β -glukanın tiroid hormonlarının plazma konsantrasyonları üzerine etkileri incelendiğinde, *ad libitum* beslenen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DK, β G ve DK+ β G gruplarında plazma tiroid stimulan hormon konsantrasyonlarında önemli artışların olduğu gözlemlendi (sırasıyla p:0,000; p:0,003; p:0,015) (Şekil 8). TSH hormonu açısından gruplar arası farklılıklar değerlendirildiğinde DK ile DK+ β G arasında ve β G ile DK+ β G arasında anlamlı bir farklılık elde edilmedi.



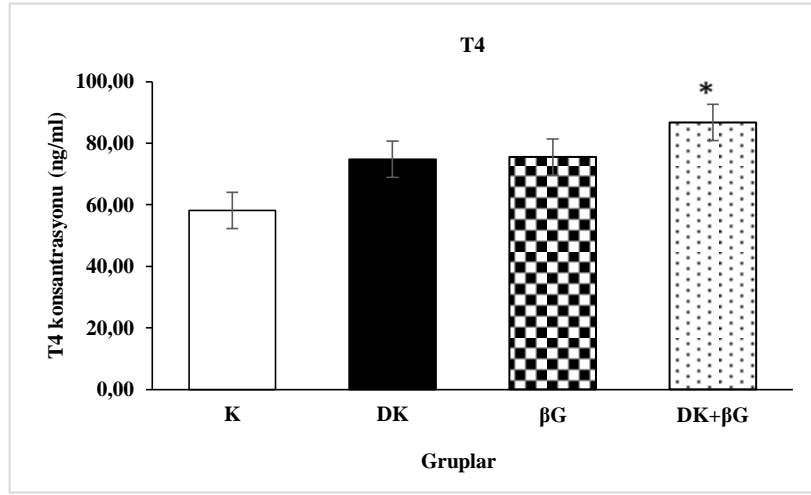
Şekil 8: Sıçanların plazma TSH konsantrasyonları

Diyeter girişimlerin plazmadaki T3 hormonu konsantrasyonu üzerine etkisi önemsizdi. Ancak anlamlı olmasa da T3'ün DK grubunda bir miktar azaldığı, β G grubunda bir miktar arttığı, DK+ β G grubunda ise sonucun değişmediği kaydedildi (Şekil 9). T3 hormonu açısından gruplar arası farklılıklar değerlendirildiğinde DK ile β G+DK gruplar arası ve β G ile DK+ β G grupları arasında anlamlı bir sonuç elde edilmedi.



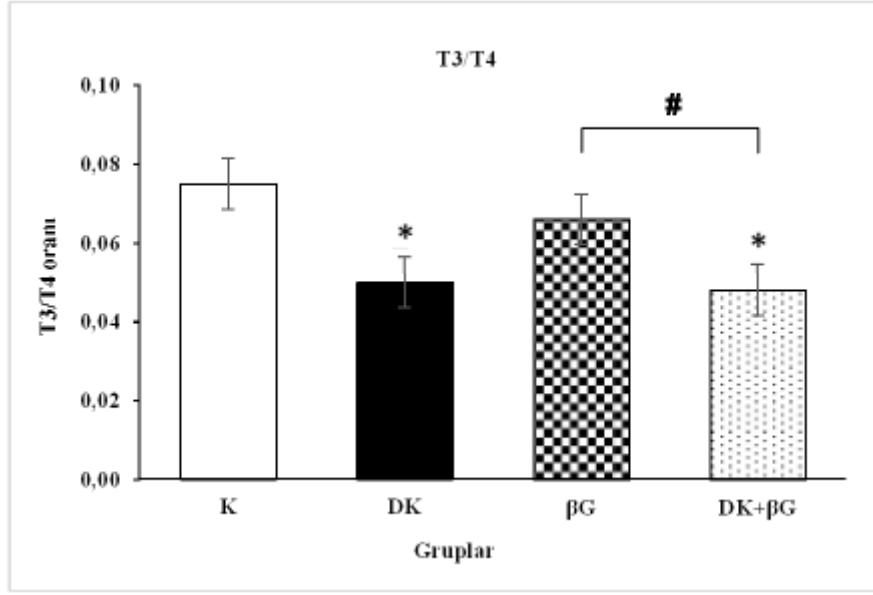
Şekil 9: Sıçanların plazma T3 hormon konsantrasyonları

Girişimlerin sıçanların plazmasındaki T4 hormon konsantrasyonları üzerine etkisi önemliydi ($p:0,001$). Mann Whitney-U, *ad libitum* beslenen kontrol grubu ile DK+βG grubu ortalama değerleri arasındaki farkı onayladı. İstatistiksel olarak önem çıkmasa da DK ve βG gruplarında da bir küçük artış saptandı (Şekil 10). DK ve βG gruplarında artışın anlamlı olmaması DK+βG grubundaki artışın anlamlı olması ise DK ve βG'nin ancak birlikte uygulandığında T4 üzerinde etkisini gösterebileceğini aklımıza getirmiştir. DK ve βG, T4 hormonu açısından birbirinin etkisini güçlendiriyor olabilir. Gruplar arası farklılıklar T4 hormonu açısından değerlendirildiğinde DK ile DK+βG grupları arası ve βG ile DK+βG grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.



Şekil 10: Sıçanların plazma T4 hormon konsantrasyonları

Plazma T3/T4 oranı basit olarak hesaplanan bir endekstir ve tiroid hormonlarının, tiroid bezinin fonksiyonu ve hormonlarının dokulardaki etkisini yansıtan önemli bir göstergedir. Verilerin istatistik analizi sonuçları diyetler girişimlerin plazma T3/T4 oranını etkilediğini göstermektedir. Şekil 11’de de görüldüğü gibi K grubu ile karşılaştırıldığında T3/T4 oranında DK (p: 0,020) ve DK+βG (p: 0,013) gruplarının ortalama T3/T4 oranı değerlerinde anlamlı bir düşüş olmuştur. βG grubu ise K grubuna göre azaldı ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 11). βG’nin T3/T4 oranı üzerinde tek başına anlamlı bir etkisi görülmezken, DK ile birlikte uygulandığında sonuç anlamlı bulunduğundan, DK’nın βG’nin etkisini artırabileceği düşünülmektedir. T3/T4 oranı açısından gruplar arası farklılıklar değerlendirildiğinde DK ile DK+βG grupları arasında anlamlı bir fark elde edilmezken, βG ile DK+βG grupları arasında ise sonuç anlamlı olarak değişmiştir. βG grubuna kıyasla DK ve βG uygulanan grupta T3/T4 oranının anlamlı olarak azaldığı bulundu. βG T3/T4 oranı üzerinde tek başına etkili değilken DK ile beraber uygulandığında etkisini artırabileceği düşünülmektedir.



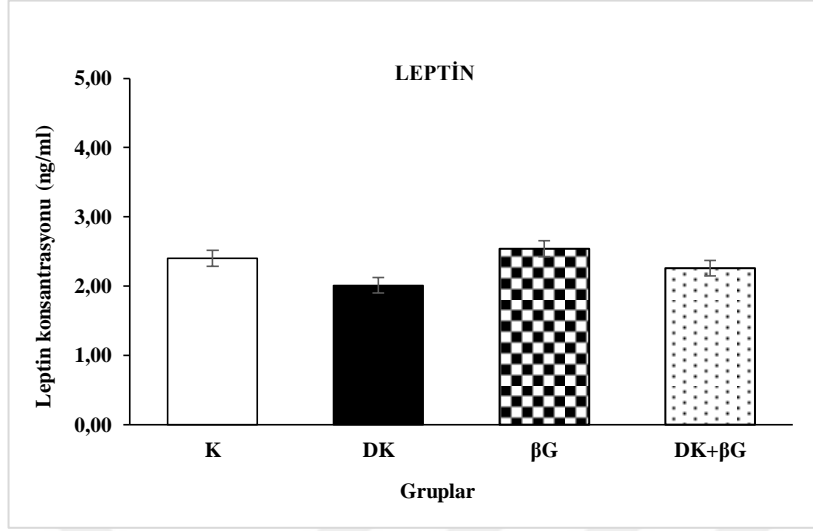
Şekil 11: Sıçanların ortalama T3/T4 oranları

* Kontrol grubuna göre anlamlılık

Gruplar arası anlamlılık (βG ile DK+βG)

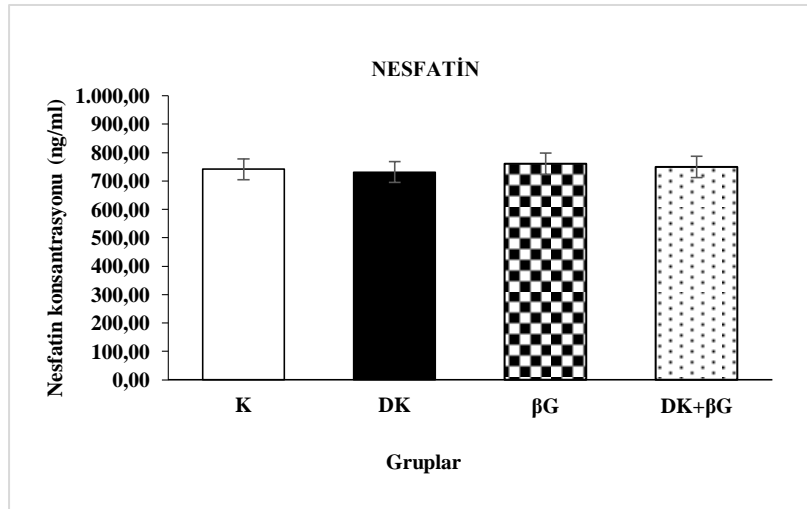
4.3. Diyet Kısıtlaması ve β-Glukanın Leptin ve Nesfatin-1 Hormon Seviyeleri Üzerine Etkisi

Bulgular diyetler girişimlerin plazma leptin konsantrasyonları üzerine önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Diyet kısıtlaması, β-Glukan ve Diyet kısıtlaması ile β-glukanın birlikte uygulandığı sıçanların ortalama leptin konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik bulunmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da DK ve DK+βG gruplarında hafif bir azalma, βG gruplarında ise hafif bir artış bulundu (Şekil 12). Leptin hormonu açısından gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirildiğinde DK ile DK+βG grupları arasında ve βG ile DK+βG grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.



Şekil 12: Sıçanların plazma leptin hormonu konsantrasyonları

Diyeter girişimlerin nesfatin-1 hormonu plazma konsantrasyonları üzerine etkileri de önemsizdi. Kontrol guruna kıyasla DK, βG, DK+βG gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Şekil 13). Yine gruplar arası sonuçlar değerlendirildiğinde, ikili karşılaştırmalarda da DK ile DK+βG gruplar arası ve βG ile DK+βG grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.



Şekil 13: Sıçanların plazma Nesfatin-1 hormonu konsantrasyonları

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Pozitif ve negatif enerji dengesi açısından bakıldığında alınan ve harcanan kalorinin olabildiğince dengeli olması istenir. “Diyet kısıtlaması” ifadesi aslında bu dengenin korunması anlamına gelirken, günümüzde birçok kez günlük çok az kalori alınması ile “açlık” kavramına yakın bir uygulama olarak algılanmakta, lipidlerin ve hatta proteinlerin hızlı yıkımı hedeflenerek negatif enerji dengesi oluşturulmaktadır. Ancak, malnütrisyonla karakterize beslenme rejimleri, enerji sağlanması açısından karbonhidrat-lipid-protein katabolik dengesini negatif yönde değiştirerek hormonal ve metabolik bozukluklara ve bunun sonucunda bazı hastalıklara sebep olurlar. Buna karşın, diyet veya kalori kısıtlamaları dengeli uygulandığı takdirde özellikle kaliteli yaşam süresinin uzatılabilmesi, yaşlanma ve yaşlanma süreci ile ilişkili hastalıkların önlenebilmeleri açısından ucuz, basit ve belki de en etkili tedavileri meydana getirebilecektir.

Konak canlıyı patojenlere karşı koruyarak etki gösteren prebiyotiklerin immun sistemi güçlendirmesinden, kanserle mücadeleye kadar vücut için pek çok yararlı etkileri olduğu bilinmektedir. Diyet kısıtlamaları da benzer etkileriyle ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle de her iki girişimin birlikte uygulanmasıyla olası sinerjik ve/veya additif etkilerini görebilmek, prebiyotik ve diyet uygulamalarının geleceğini yönlendirmek açısından önemli olacaktır.

Bu çalışmada erişkin erkek sıçanlara 6 ay boyunca haftanın 3 günü diyet kısıtlaması uygulamasının ve izleyen iki hafta boyunca hergün uygulanan β -glukanın canlı ağırlık değerleri ile kan plazmasındaki TSH, T3, T4, leptin ve nesfatin-1 gibi hormonların plazma konsantrasyonları üzerine etkileri araştırıldı.

Kontrollerle karşılaştırıldığında, DK ve β G tek başına uygulamalarının canlı ağırlık artışını sınırladıkları görülmüştür. DK'nın bu etkisi β G'na göre daha belirgindir. İki girişim birlikte uygulandığında deney sonu canlı ağırlıklarında sadece β G uygulanan gruba göre anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Bu durum da β G ve DK birlikte uygulandığında sinerjik etki gösterdiklerine işaret etmektedir.

Luvizotto ve ark. (2010) yaptıkları bir çalışmada, bizim çalışmamızı destekler nitelikte, %25 oranında diyet kısıtlaması uyguladıkları sıçanlarda canlı ağırlığın 23

haftalık deneme süresi sonunda %13 oranında düştüğünü belirtmişler ve yaptıkları karkas incelemeleri sonucunda yağ ve protein oranlarına göre diyet kısıtlaması grubunun en az yağ yüzdesine (%8,5) sahip olduğunu bulmuşlardır.

Yılmaz (2007), sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada obez ve normal sıçanlara besin kısıtlaması uygulamıştır. Başlangıçta ortalama 250g ağırlığında olan normal sıçanlar ve ortalama 400g ağırlığında olan obez sıçanları %60 oranında kısıtlanmış diyet ile 10 hafta boyunca beslemiştir. Yazar, çalışma sonunda hem obez hem de normal grupta yaklaşık %20 oranında bir canlı ağırlık kaybı olduğunu rapor etmiştir. Wang ve ark. (2004)'nin 600 adet dişi ve 600 adet erkek sıçan kullanarak yaptıkları çalışmada, diyet kısıtlamasının ve canlı ağırlığın yaşam süresi üzerinde bağımsız etkilere sahip olduğunu bulmuşlardır. %20 oranında uyguladıkları diyet kısıtlaması sonucunda canlı ağırlıktaki azalmalar, diyet kısıtlaması etkisinin yaklaşık %11'ini oluşturduğunu gözlemlemişlerdir. Yine bu bahsedilen her iki çalışmada da bizim bulgularımızı destekler tarzda canlı ağırlık kaybı gözlenmiş ancak bizim çalışmamızdaki canlı ağırlık kaybı yüzde olarak değerlendirildiğinde diğer çalışmalara kıyasla daha fazla bulunmuştur. Yılmaz 2007 çalışmasında DK uygulanan sürenin bizim metodumuzdan kısa olması, Wang ve arkadaşlarının çalışmasında ise uygulanan DK yüzdesinin bizim yöntemimizden düşük olması canlı ağırlık kaybındaki değişiklikleri açıklayabilir.

Çeşitli diyet uygulamalarının canlı ağırlık ve adacık hücre otofajisi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Sun ve ark (2016) *S. Dawley* sıçanlara, normal diyet, yüksek yağlı diyet ve kalori kısıtlaması uygulamışlardır. Çıkış değerleri (0. gün) 8. hafta verileriyle karşılaştırıldığında, sıçanlarda canlı ağırlık diyet kısıtlaması uygulanan grupta bizim çalışmamızda olduğu gibi azalırken yüksek yağlı diyet uygulanan grupta ise artmıştır. 16. haftada bu değişikliğin boyutunun diyet kısıtlaması uygulanan grupta, yüksek yağlı diyet uygulanan gruba göre daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir.

Strasser ve arkadaşları (2015) aşırı kilolu yetişkinlerde kısa süreli (2 hafta) diyetin canlı ağırlık üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla deneklere çok düşük kalorili (600 kcal/gün) ve düşük kalorili (1.200 kcal/gün) olmak üzere 2 farklı diyet

uygulamışlardır. Vücut ağırlığı ve vücut yağ yüzdesi değerleri her iki grupta anlamlı olarak azalırken, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Mansego ve ark. (2015) 8 haftalık, enerji kısıtlanan bir program kapsamında, obez deneklerin vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, toplam yağ kitlesinin anlamlı düzeyde azaldığını saptamışlardır.

Broylerlere 35 gün süreyle 250 ve 500 ppm düzeylerinde β -1,3/1,6-glukan ve *Avilamycin* (10 ppm) içeren diyetler uygulanmış ve normal beslenen kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır (Kristiansen ve Engstad 2003). Yüksek miktarda β -glukan ve antibiyotiğin canlı ağırlık artışı üzerine eşdeğer olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Aynı etki besin maddesi emilimi üzerinde de görülmüştür. β -glukan kullanımının daha uzun süreli beslemede daha etkili olabileceği gözlemlenmiştir. Kristiansen ve Engstad'ın yaptığı bu çalışmada bizim bulgularımıza ters olarak β -glukanın canlı ağırlık artışı üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu saptamaları belki de kullandıkları deneklerin broyler olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Shao ve arkadaşları (2016) *Salmonella enteritidis* ile infekte edilen broylerde, maya β -d-glukanının etkisini araştırmışlar ve *S.enteritidis* infeksiyonunun büyüme performansını düşürdüğünü ve β -d-glukanının bu düşüşe engel olduğunu gözlemlemişlerdir.

S. cerevisiae'dan elde edilen β -glukanın tavukta diyet takviyesi olarak etkilerini değerlendirdikleri bir çalışmada Vetvicka ve ark (2014) β -glukanı ticari tavuk yemine 25 mg β G /kg/gün olacak şekilde eklemişler ve tavukları 28 gün boyunca beslemişlerdir. Vücut ağırlığı, deneyin tüm süresi boyunca her hafta kaydedilmiştir. Araştırmacılar günlük ağırlık artışının β -glukan eklenmesinden önemli derecede etkilendiğini gözlemlemişlerdir. Yapılan bu çalışmaları baz alarak kanatlı rasyonuna katılan β -glukanın, büyüme performansı üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu söyleyebiliriz.

β -glukanın etkilerini araştırmak için çiftlik hayvanlarından özellikle kanatlı ve domuzlarla yapılan çalışmalara ek olarak üzerinde araştırmaların devam ettiği diğer bir alan da su ürünleri yetiştiriciliğidir. Bu çalışmaların bir kısmı β -glukanın büyüme performansı üzerine artırıcı etkisi olduğunu ileri sürerken, bir kısmı ise

herhangi bir etkisinin olmadığını göstermektedir (Keser ve ark., 2008). Su ürünleri yetiştiriciliğinde β -glukana bağlı olarak büyüme performansındaki artış büyük oranda β -glukanın rasyonda kullanıldığı miktara, besleme süresine, çalışılan türe ve çevre sıcaklığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Büyüme performansında artışın sağlanabilmesi için β -glukanın uygulama süresi ve dozu ile ilgili olarak her balık türü için besleme stratejilerinin geliştirilmesi gerektiği kanıtlanmıştır.

Hiss ve Sauerwein (2003), 4. haftada sütten kesilmiş domuz yavrularında rasyona %0,015 ve 0,03 oranlarında β -glukan eklenmesinin günlük canlı ağırlık artışı, yem tüketimi ve yemden yararlanma bakımından önemli bir etki oluşturmadığını belirtmişlerdir. Ancak %0,03 β -glukan verilen grubun kontrol grubuna göre daha fazla yem tüketmeye meyilli olduğunu belirtmişlerdir.

Tavşan rasyonlarına 0, 50, 100, 150, 200 ve 250 ppm β -1,3-1,6-glukan eklendiğinde, bireysel kafeslerde barındırılan tavşanlarda 100 ve 150 ppm β -glukan verilen grubun yem tüketimleri, canlı ağırlık ve canlı ağırlık kazancı kontrol grubuna göre sırasıyla %9,4; 13,5 ve 14,3 daha yüksek bulunmuştur (García-Ruiz ve ark. 2008). Grup halinde barındırılan tavşanlarda ise 50 ve 150 ppm β -glukan verilenlerde canlı ağırlık kontrol grubundan sırasıyla %5,8 ve 9,8 daha yüksek bulunmuş. Sonuç olarak araştırmacılar tavşanlarda büyüme performansının iyileştirilmesinde 150 ppm β -glukanın rasyona ilave edilmesinin tavsiye edilebilir bir düzey olduğunu bildirmişler.

Sealey ve arkadaşları (2008), levreklerde (*Oncorhynchus mykiss*) kontrol grubuna buğday içeren rasyon, diğer gruplarından üç tanesine sırasıyla düşük (38 g/kg), orta (52 g/kg) ve yüksek (82 g/kg) düzeyde β -glukana sahip üç farklı genotipteki arpa içeren rasyonlar ve diğer deneme grubuna ise 2 g/kg maya β -glukan bulunan rasyon verilmiştir. Deneyin 3. haftasında yüksek β -glukanlı arpa ile beslenenlerde canlı ağırlık kazancı kontrol grubuna göre önemli derecede düşük, yemden yararlanma oranı ise yüksek β -glukanlı maya ve arpa β -glukanı verilen grupta kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Deneyin 9. haftasında ise gruplar arasında performans parametreleri açısından ciddi bir fark saptanmamıştır.

Kanatlılar ve balıklarda β -glukan ile yapılan çalışmaların sonucunda genel olarak canlı ağırlık kazancı ve büyüme performansı üzerinde β -glukanın olumlu yönde etkilerinin olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalar incelendiğinde β -glukanın canlı ağırlık artışı üzerindeki etkilerinin farklı hayvan türlerinde farklı etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber uygulanan β -glukanın kaynağı, dozu ve uygulama süresinin de sonuçları etkileyebileceği göz ardı edilmemelidir.

Vitaglione ve arkadaşlarının (2009) 14 denekte yaptıkları çalışmada, deneklere izokalorik kahvaltısında %3 oranında β -glukan içeren ekmek ile β -glukan içermeyen ekmek verilmiştir. Kahvaltı sonrası iştah durumu ve normal beslenenlerin kalori alımları ölçülmüştür. β -glukanlı ekmek verilenlerde normal ekmek yiyenlere göre açlığın daha da azalması ile beraber tokluk da artmıştır. β -glukanlı ekmek yiyenlerde besin alımının %19 oranında düştüğü belirlenmiştir. Araştırmacılar, arpa β -glukanının besin alımını düşürdüğünü ve açlık duygusunu düzenleyerek iştahı kısa sürede kontrol altına aldığını gözlemlemişlerdir.

Belobrajdica ve arkadaşları (2016) farklı dozlarda (2,1; 2,6 ve 4,3 g) β -glukan içeren diyetler kullanarak sıçanlarda 11 gün boyunca gıda alımı ve canlı ağırlık üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. β -glukanın yüksek 2 dozunun (%2,6 ve %4,3) yem alımını azalttığı, sadece %4,3 g verilen β -glukanın ise son canlı ağırlığı düşürdüğünü saptamışlardır.

Lobato ve arkadaşları (2015), diyabetik ve kontrol sıçanlara *S. cerevisiae* 'dan izole edilmiş β -glukanı günlük 28 mg/kg dozda gavajla 28 gün vermişlerdir. Canlı ağırlık açısından, diyabetik sıçanların diyabetik olmayan sıçanlara göre kilo kaybettikleri ve β -glukan tüketiminin ise sağlıklı sıçanlarda herhangi bir etki göstermediğini bildirmişlerdir.

β -glukanın immunolojik etkileri ile birlikte performansa etkilerinin de incelendiği çalışmalarda elde edilen sonuçlar birbirinden farklıdır. Yerde ve kafeste olmak üzere iki farklı barınma sisteminin her birinde %0,02 ve 0,04 β -glukan ilave edilmiş rasyonla beslemenin etkisinin araştırıldığı bir broyler denemesinde, başlangıç döneminde (0-17. günler) yemden yararlanma, yem tüketimi ve canlı ağırlık açısından gruplar arasında önemli bir farka rastlanılmamıştır. Bitirme döneminde

(18-34. günler) β -glukan kullanan gruplarda yem tüketimi ve canlı ağırlık kazancı kontrol grubuna göre ciddi bir artış olmuştur. Her iki dönemde ve tüm deneme süresince (0-34. günler) yemden yararlanma bakımından ise gruplar arasında bir farka rastlanmamıştır (Chae ve ark., 2006). B-glukanın ağırlık kazancı açısından aynı tür içinde bile hayvanın büyüme dönemine bağlı olarak etkisinin pozitif ya da negatif yönde değişebileceği bu çalışmada görülmektedir.

Dritz ve arkadaşları (1995), tedavi gören domuzlarda %0,025 β -glukan içeren rasyonla beslenen hayvanların büyüme performanslarının kontrol grubuna kıyasla daha iyi ve *Streptococcus suis* infeksiyonuna karşı direncin daha yüksek seviyede olduğu kanıtlanmıştır. Hiss ve Saurwein (2003)'in domuzlarla yaptığı bir çalışmada ise %0,015 ve %0,03 oranlarında β -glukan içeren rasyonla beslenen hayvanların günlük canlı ağırlık artışlarının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. % 0,03 β -glukan içeren grupta yem tüketimi diğer gruplara kıyasla daha fazla olduğunu aynı çalışmada bulmuşlardır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda B-glukanın canlı ağırlık üzerindeki etkisinin, çalışılan hayvan türüne göre değiştiği görülmektedir. Tavuk, balık, tavşan, domuzlarda canlı ağırlık kazancını artırmak amaçlı gıda katkı maddesi olarak kullanılabilirdiği gibi, sıçan ve insanlarda ise genellikle yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanarak kilo kaybı üzerinde olumlu etkisinin olabileceği sonucuna varılmaktadır.

Çalışmamızda DK, β G ve DK+ β G gruplarında ortalama TSH değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre önemli düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Diğer bir ifade ile bulgular diyet kısıtlaması ve β -glukanın TSH üzerine etkisinin önemli olduğunu göstermektedir. T4 değerleri incelendiğinde, çalışmada uygulanan girişimlerden sadece DK+ β G grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış bulundu. DK ve β G birlikte uygulandığında T4 değerinin artmış olması, her iki uygulamanın birbirlerinin etkisini güçlendirir tarzda sinerjik etki gösterdiğine işaret etmektedir. Buna karşın girişimlerin plazma T3 hormonu konsantrasyonları üzerine önemli bir etkisi olmamıştır. Benzer şekilde, çalışmada uygulandığı şekliyle diyeter girişimlerin leptin ve nesfatin-1 hormonlarının kan plazmasındaki konsantrasyonları üzerine önemli bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir.

Vries ve arkadaşları (2005) diyet kısıtlaması uygulanan erkek sıçanların tiroid hormon konsantrasyonlarını araştırmışlar ve diyet kısıtlamasının T3 ve T4 değerlerini azalttığını belirtmişlerdir.

Yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenmenin, tiroid hormonuna olan etkilerinin incelendiği araştırmalarda, Pelletier ve arkadaşları (2008) 4 ay süresince YYD ile besledikleri farelerde serum total triiyodotironin (TT3)'de belirgin bir artma, total tiroksinde (TT4) ise belirgin bir azalma tespit etmişlerdir. Benzer şekilde, Brito ve arkadaşları (2006) YYD ile besledikleri dişi Wistar sıçanlarında plazma TT3 düzeylerinin belirgin olarak yükseldiğini belirlemişlerdir. Avcı ve arkadaşları (2010) 5 hafta süresince %40 oranında YYD ile beslenen farelerde leptin düzeyinde önemli bir artışın olduğunu, buna karşın insülin ile ST3 düzeyindeki artışın ve ST4 düzeyindeki azalışın önemsiz olduğunu bildirmişlerdir.

Stephen ve arkadaşları (1976) obez insanlarda yaptıkları bir çalışmada T3 ve rT3 değerlerini incelemiştir. Hipokalorik (karbonhidrat içermeyen-800 kcal) diyetle beslenen bireylerde T3 düzeyinde %47 oranında azalma elde edilirken, rT3'de ise anlamlı bir sonuç gözlemlenmemiştir. Aynı deneklere izokalorik diyetle besleme (50 gr karbonhidrat) yapılmış, T3 ve rT3 düzeyinde önemli bir sonuç bulunmamıştır. Ayrıca T4 düzeyinin her 2 grupta da değişmediği saptanmıştır. Araştırmacılar, diyetdeki karbonhidratın T3 üretimi için önemli bir düzenleyici faktör olabileceği sonucuna varmışlardır. Serum T3'deki azalmanın, tiroidal sekresyonda bir azalmadan ziyade T4'ün T3'e periferik dönüşümünün azalmasından kaynaklandığını açıklamışlardır.

Darras ve arkadaşlarının (1995) tavuklarda ve sıçanlarda eş zamanlı diyet kısıtlaması uyguladıkları çalışmada T3 konsantrasyonunun iki türde de azaldığını, buna karşın T4 konsantrasyonunun sıçanlarda değişmezken tavuklarda arttığını gözlemlemişlerdir. Düşük T3 seviyesini, T4'ün miktarının azalmasından değil, T3 ve T4'ün periferal dokularda lokalize olabileceğinden kaynaklandığını düşünmüşler. Ayrıca gıda kısıtlamasının tavuklarda ve sıçanlarda karaciğer “outer ring deiodinating”-T3 yapan (ORD-I) enzim miktarını azaltmadığı, ancak karaciğer “inner ring deiodinating”-T3 yıkan (IRD-III) aktivitesini büyük ölçüde artırdığını ve dolayısıyla plazma T3 seviyelerinin düşmesine katkıda bulunduğunu savunmuşlardır.

Diyet kısıtlaması tavuklarda 40 oranında 4 hafta, sıçanlarda ise %65 oranında 3 hafta boyunca uygulanmıştır. Elde edilen bulguların çalışma sonuçlarımızdan farklı olmalarının nedeni, diyet kısıtlaması uygulama süresi ve yüzdesinden kaynaklanıyor olabilir.

Ronning ve arkadaşları (2009) japon bildircinlere diyet kısıtlaması uygulamasının büyüme, metabolizma ve plazma tiroid hormonları üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada 2 ve 5 gün diyet kısıtlaması uygulamasına bağlı olarak plazma T3 ve T4 konsantrasyonlarının azaldığını rapor etmişlerdir. Diyet kısıtlamasının bu hormonlar aracılığı ile metabolizma ve büyüme üzerine düzenleyici etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır.

Obez insanlar üzerinde yapılan çalışmada açlık glikozu normal olan 12 zayıf, 27 obez ve 27 diyabetli obez olan kadın deneklere restriktif tedavi ile kilo vermeleri sağlamış, bu uygulamadan 3 hafta sonraki ölçümlerde TSH düzeyinde düşüş, rT3 ve rT4 düzeylerinde artış olduğu gözlemlenmiştir. 3 ay sonraki ölçümlerde ise rT3 ve rT4 seviyelerinin bazal seviyelere geri döndüğü, ancak TSH ve T3 seviyelerinin başlangıç seviyelerine göre azaldığı belirlenmiştir. Bu bulgulara göre kilo vermede kullanılan yöntemden bağımsız olarak, kilo kaybının doğrudan tiroid hormonlarının düzenlenmesinde etkili olduğu ileri sürülmüştür (Lips ve ark. 2013).

Fontana ve arkadaşlarının (2006) insanlarla yaptıkları çalışmada diyet kısıtlamasının serum T3 konsantrasyonunu düşürdüğünü, buna karşın serum T4 ve TSH konsantrasyonlarının değişmediğini göstermişlerdir. Bu çalışma T4 düzeyi açısından çalışmamızı destekler niteliktedir.

Diyet kısıtlamasının tiroid hormonları üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmaların birinde, Roth ve arkadaşları (2002) maymunlara uyguladıkları %30 diyet kısıtlaması ile kandaki T4 seviyesinin düştüğünü, T3 konsantrasyonunun ise değişmediğini belirlemişlerdir. T3 düzeyi açısından bu çalışmadan elde edilen bulgular bizim sonuçlarımız ile örtüşmektedir.

Dengesiz beslenme, anoreksia nervosa ve açlığın memeli hayvanlarda kanda T3 seviyesini azalttığı; sıçan, domuz, balık gibi hayvanlarda plazma T4 seviyesinde düşüşe, kanatlılarda ise artışa neden olduğu literatürde bildirilmektedir (Darras ve

ark., 1995). Diyet kısıtlamasının tiroid hormonlarında neden olabileceği bu düşüşü β -glukanın ortadan kaldırılabileceğini düşünerek diyet kısıtlaması ile birlikte β -glukan uygulamasını birleştirdik. Bu çalışmada, anlamlı olmasa da, diyet kısıtlaması ile azalan T3'ün β -glukan ile arttığı, benzer şekilde diyet kısıtlamasına göre β G grubunda T4'ün arttığı ve diyet kısıtlaması ile β -glukanın birlikte uygulandığı grupta T4 konsantrasyonunda önemli artış saptanmıştır.

Kozłowska ve arkadaşları (2004) yaptıkları bir çalışmada leptin ve pituitar tiroid eksen hormonlarının serum konsantrasyonlarını iki farklı enerji kısıtlamasında karşılaştırmışlardır. Obez kadınlara ilk 4 hafta %20, sonraki 4 hafta da %50 enerji kısıtlaması uygulamışlar ve her iki diyet kısıtlamasından sonra T3/T4 oranının anlamlı bir şekilde düştüğünü gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada da sıçanlarda T3/T4 oranında bir düşüş gözlemlenmiştir. Bunun nedeni DK grubunda, serum T3 konsantrasyonlarının, serum T4 konsantrasyonlarına göre daha fazla azalmış olması ve ayrıca DK+ β G grubunda T4 konsantrasyonlarında artışın T3 konsantrasyonlarındaki artışa göre daha fazla olmasıdır. Ayrıca, bu çalışmada %20 ve %50 enerji kısıtlaması sonrası leptin konsantrasyonlarında da anlamlı düşüşlerin olduğu belirlenmiştir. Leptin ve TSH arasında pozitif korelasyonun olduğunu ve enerji kısıtlanan gruplarda leptinle beraber T3, T4 ve TSH'ın düştüğü bu literatürde bildirilmiştir.

Tiroid hormonlarının leptin ekspresyonu ve sekresyonunu modüle edip etmediği diğer bir araştırma konusudur. Tiroid hormonlarının leptin sekresyonu üzerine inhibitör etkisi olduğu da farklı bir çalışmada gösterilmektedir. Tiroid hormonlarının beta adrenerjik reseptörler aracılığı ile katekolaminlerin etkileri üzerine izin verici bir rolü vardır. Bu reseptörlerin uyarımı ile leptin ekspresyonu suprese edilir. Bu durum tiroid ve leptin hormonları arasındaki ters orantı ile uyumludur. Tiroid hormonlarının serum leptin seviyelerine karşı olumsuz etki gösterdiği teorisi hayvan deneyleri ile kanıtlanmıştır. Troidektomi uygulanmış sıçanlarda kontrol grubuna göre leptin seviyesi artarken T3 ya da T4 infüzyonu sonrası ise bu sıçanlarda leptin seviyesi düşmektedir. Hipotiroidli sıçanlarda T3 verilmesi yağ dokusunda leptin mRNA ekspresyonunun ve dolaşan leptin seviyelerinin azalmasına sebep olmuştur (Fain ve ark., 1997). Bizim çalışmamızda

ise yalnız DK+βG grubunda T4 de artış saptanırken, aynı grubun leptin seviyesinde herhangi bir değişiklik olmadığı görölmüştür. Diğer grupların T3 ve T4 seviyeleri değişmezken leptinde de sonucun değişmediği saptanmıştır.

Amoo-Rajabi ve arkadaşları (2011) 56 erkek sıçanı 7 gruba ayırmışlar; 1, 2, 3. gruba 1, 3 ve 5 nmol grelin, 4, 5 ve 6. gruba 1, 5 ve 10 nmol leptin, 7. gruba ise 5 nmol grelin ile beraber 10 nmol leptin 3 gün boyunca i.c.v olarak uygulamışlardır. Grelın verilen grupta T3 ve T4 konsantrasyonu azalırken, leptin verilen grupta ise T3 ve T4 konsantrasyonlarının arttığını saptamışlardır. Bu bulgulara göre tiroid hormonları üzerine leptinin pozitif etkileri olduğu sonucuna varılmıştır.

Weigle ve arkadaşları (1997) diyetle yağ kısıtlaması yaparak obez erkek bireylerde kilo kaybıyla birlikte plazma leptin düzeyinde bir azalma gözlemlenmişlerdir. Yine fareler üzerinde yapılan bir diğer araştırmada enerji kısıtlaması ile leptin seviyelerinde %62'lik bir azalma olduğu bildirilmiştir (Ming ve ark., 1998). Bir başka çalışmada ise *ad libitum* beslenen sıçanlarda kalori kısıtlananlara göre leptin seviyelerinin 6 kattan fazla arttığını bulunmuştur (Wilsey ve ark., 2004). Bu çalışmalarda DK'nın leptin salınımı üzerinde inhibitör etkili olduğu bildirilmektedir.

Strasser ve arkadaşlarının (2015) 2 hafta boyunca deneklere çok düşük kalorili ve düşük kalorili olmak üzere 2 farklı diyet uyguladığı çalışmada her iki diyetle de leptin seviyelerinde bizim çalışmamızı destekler tarzda istatistiksel açıdan anlam bulunmamıştır.

DK ve nesfatin-1 hormonunun değerlendirildiği tek bir çalışmaya ulaşılabilmıştır. Bir grup dişi alabalık yumurta verdikten sonra besinleri kontrole göre %20 daha az kalori alacak şekilde sınırlandırılmış ve standart beslenen kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da yumurta verdikten hemen sonraki aylarda plazma nesfatin-1 seviyeleri artmış olsa da, iki grup arasında belirgin bir fark olmadığı görölmüştür (Caldwell ve ark., 2014).

Yapılan literatür taramasında βG'nın leptin ve nesfatin-1 hormonları üzerine etkilerini inceleyen çalışmalara rastlanmamıştır. Sadece bir çalışmada arpa aroması verilen sıçanlarda leptin seviyesinin anlamlı bir şekilde düştüğü gözlemlenmiştir

(Shatwan ve ark., 2013). Ancak, bu çalışmada arpanın hücre duvarından ekstrakte edilen β -glukan değil arpa aromasının kullanılmış olması nedeniyle, leptin ve nesfatin-1 direk olarak kendisinin hormonları üzerine β -glukanın etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber yine literatürde tiroid metabolizması üzerine β -glukanın etkisi konusunda herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olması nedeniyle, bu çalışmadan elde edilen bulguların karşılaştırmalı tartışmasını yapmak olanaksızdır.

Diyet kısıtlaması uygulamasının insanlarda yapılması bir takım zorlukları da beraberinde getirmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalar bazı noktalarda sınırlanmakta, özgül sorunların araştırılmasında bazen deneyin insan olmasından kaynaklanan güçlüklerle karşılaşmakta ve amaçlanan çalışma ortamının oluşturulmasında kısıtlamalar ortaya çıkmaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar cinsiyet, yaş, beden-kitle indeksi gibi faktörlerin etkileri yanında çalışmayı etkileyen sigara, alkol alışkanlığı, ilaç kullanımı, diyet kısıtlaması uygulamasını uzun süre ve çalışmanın gerekli kıldığı düzeyde uygulamak istememesi gibi dezavantajlarından tam olarak kurtulmak çok zor görünmektedir. Bu nedenlerle bu çalışmada insan yerine denek olarak sıçan tercih edilmiştir. Diyet kısıtlamasının uzun süreli ve yüksek düzeylerde uygulandığında etkili olması, ancak insanların yaşamlarından bu şekilde ödün vererek daha uzun ve sağlıklı yaşama sıcak bakmamaları diyet kısıtlaması yanında uygulanabilecek ve diyet kısıtlamasının etkilerini olumlu yönde güçlendirecek başka madde arayışları içerisine girilmesine neden olmuştur. Bu nedenle bu çalışmada diyet kısıtlaması uygulamasına ilave olarak diyete β -glukan ekleyerek iki uygulamanın olası olumlu etkilerini bir araya getirip belkide birbirinin olumsuz etkisini bir diğerini kompanze edeceğini düşünerek her iki girişimin birlikte uygulandığında en fazla faydanın elde edilebileceğini ya da diyet kısıtlaması uygulamasının faydalarının uzun süre de meydana geldiği ancak β -glukan ile birlikte uygulandığında bu olumlu etkilerinin belki de daha kısa sürede meydana gelebileceği düşüncesiyle bu konudaki araştırmalara katkı sağlamaya çalıştık.

β -glukanın tiroid hormonları üzerinden metabolizmayı hızlandırabileceği olasılığı nedeniyle, β -glukanın diyet kısıtlaması ile birlikte uygulanması canlı ağırlık

kaybı oluşturabileceği, yani metabolizma ve büyüme üzerine diyet kısıtlaması ve β -glukanın düzenleyici etkisinin olabileceği sonucuna varılmıştır.

Tiroid hormonları birçok metabolik yolaktaki rolleri ile bazal metabolizma hızını belirlediği için, vücut için önemli görevleri olan hormonlardır. Elde edilen bulgulara dayanarak diyet kısıtlaması ve β -glukan birlikte uygulandığında, TSH ve T4 hormonları konsantrasyonları, β -glukan ve DK tek başına uygulandığında ise yalnız TSH konsantrasyonu etkilenmiştir. Bu durum β G'nin ve DK'nın birlikte metabolizma hızını artırıyor olabileceği düşüncesini aklımıza getirmiştir. Benzer şekilde, β -glukan DK'nın canlı ağırlık kaybı üzerindeki etkisini, tiroid metabolizması üzerine kısmen etki ederek metabolizma hızını artırması yoluyla gerçekleştiriyor olabilir. Tiroksin hormonu açısından DK ve β G tek başına uygulandığında etkisizken, birlikte uygulandığında ise anlamlı bir artış elde edilmiştir. İki girişim birlikte uygulandığında, birbirlerinin etkisini güçlendirir tarzda sinerjik etki T4 açısından saptanmıştır. Ancak, daha fazla yorum yapabilmek için bu iki girişimin birlikte uygulandığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. β -glukanın tiroid hormonları ve bazı iştah hormonları üzerinde göstereceği etkinin bilinmemesi, ayrıca hayvanlarda DK ve β -glukan uygulamalarının birlikte uygulandığı çalışmalara literatürde rastlanmamış olması çalışmamızı orijinal kılmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Adams LM, Emery JR, Clark SJ et al (1995) Reference range for newer thyroid function tests in premature infants. *Journal of Pediatrics* 126:122-127.
- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C et al (1996) Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382:250–256.
- Akman C, Zhao Q, Liu X et al (2004) Effect of food deprivation during early development on cognition and neurogenesis in therat. *Epilepsy & Behavior* 5: 446–454.
- Alp G and Aslim B (2009) İnsan bağırsak sisteminde probiyotik olarak bifidobakterilerin önemi. *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi* 2: 343-354.
- Amoo-Rajabi O, Moghimi A, Khazali H (2012) Effect of icv injection of ghrelin and leptin on T3 and T4 plasma levels in rat. *Physiology and Pharmacology* 16:70-78.
- Aruoma O (1994) Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidant. *Food and Chemical Toxicology* 32: 671-683.
- Arslanian S, Suprasongsin C and Kalhan SC (1998) Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity and energy expenditure. *Metabolism* 47: 309-312.
- Aslan K, Serdar Z and Tokullugil A (2004) Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 30: 113-118.
- Auwerx J and Staels B (1998) Leptin. *Lancet* 351: 737-742.
- Avcı G, Küçük Kurt I, Küpeli Akkoy E et al (2010). Effects of escin mixture from the seeds of *Aesculus Hippocastanum* on obesity in mice fed on high-fat diet. *Pharmaceutical Biology* 48: 247-252.
- Barth JH, Catalan J, Cherry CA et al (1993) Psychological morbidity in women referred for treatment of hirsutism. *Journal of Psychosomatic Research* 37: 615–619.
- Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB (2004) Disorders of the thyroid gland. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th editon, W.B. Saunders Company, pp: 550-553.
- Blache D, Celi P, Blackberrv MA (2000) Decrease in voluntary feed intake and pulsatile luteinizing hormone secretion after intracerebroventricular infusion of recombinant bovine leptin in mature male sheep. *Reproduction, Fertility and Development* 2: 373-81.
- Belobrajdic DP, Hino S, Kondo T et al (2016) High wholegrain barley β -glucan lowers food intake but does not alter small intestinal macronutrient digestibility in ileorectostomised rats. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 6: 678-685.

- Bocquier F, Bonnet M, Faulconnier Y et al (1998) Effects of photoperiod and feeding level on perirenal adipose tissue metabolic activity and leptin synthesis in the ovariectomized ewe. *Reproduction Nutrition Development* 38: 489-498.
- Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E (2007) Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. *Endocrinology* 148: 5088–94.
- Brito PD, Ramos CF, Passos MCF (2006) Adaptive changes in thyroid function of female rats fed a high-fat and low-protein diet during gestation and lactation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 39: 809-816.
- Brown GD, Gordon S (2003) Fungal beta-glucans and mammalian immunity. *Immunity* 19: 311-315.
- Ceyhan N, Alıç H (2012) Bağırsak mikroflorası ve probiyotikler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 5: 107-113.
- Chacon F, Cano P, Jimenez V (2004) 24-hour changes in circulating prolactin, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and testosterone in young male rat subjected to calorie restriction. *Chronobiology International* 21: 393–404.
- Charles GD (1985) *Brook: The Thyroid Gland. Clinical Paediatric Endocrinology* 3rd. Edition, pp: 397-435.
- Chae BJ, Lohakare JD, Moon WK (2006) Effects of supplementation of β -glucans on the growth performance and immunity in broilers. *Research in Veterinary Science* 80: 291-298.
- Chaney SG (1997) *Principles of Nutrition I-II*. In: Devlin Thomas M, Editor. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations* 4th ed. New York: Von Hoffmann Press pp: 1087-1137.
- Chopra IJ, Hershman JM, Pardridge WM et al. (1983) Thyroid function in nonthyroidal illness. *Annals Internal Medicine* 98: 946-957.
- Creutzberg EC, Casaburi R (2003) Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 46: 76-80.
- Caldwell LK, Pierce AL, Riley LG et al (2014) Plasma nesfatin-1 is not affected by long-term food restriction and does not predict rematuration among iteroparous female rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Nesfatin and Ghrelin after Spawning in Trout*, 9: 1.
- Coskun T (2005) Fonksiyonel besinlerin sağlığımız üzerine etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 48: 69-84.
- Cunha FM, Demasi M, Kowaltowski AJ (2011) Aging and calorie restriction modulate yeast redoxstate, oxidized protein removal, and the ubiquitin–proteasome system. *Free Radical Biology&Medicine* 51: 664-670.

Darras VM, Cokelaere M, Dewil E et al (1995) Partial food restriction increases hepatic inner ring deiodinating activity and the rat. *General and Comparative Endocrinology* 100: 334-338.

Drew B, Phaneuf S, Dirks A (2003) Effects of aging and caloric restriction on mitochondrial energy production in gastrocnemius muscle and heart. *American Journal of Physiology* 284: 474-480.

Delavaud C, Ferlay A, Faulconnier Y (2002) Plasma leptin concentration in adult cattle: Effects of breed, adiposity, feeding level, and meal intake. *Journal of Animal Science* 80: 1317-1328.

Deniz R, Gurates B, Aydin S et al (2012) Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 42: 694-9.

Delange F, Fisher A (1995) The thyroid gland. In: Brook CGD ed. *Clinical pediatric Endocrinology*. 3 nd ed. Oxford, pp:397-406.

De Groot LJ (1999) Dangerous dogmas in medicine. The nonthyroidal illness syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84: 151-164.

Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A (2012) Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews* 33: 981-1030.

Donohoue PA (1999) Thyroid gland. In: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, eds. *Oski's pediatrics* 3rd ed. Lippincott, pp:1803-1812.

Douyon L, Schteingart DE (2002) Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 31: 173-89.

Dritz SS, SHI J, Kielian TL et al (1995) Influence of dietary β -glucan on growth performance, nonspecific immunity and resistance to *Streptococcus suis* infection in weanling pigs. *Journal of Animal Science* 73: 3341-3350.

Elimam A, Norgren S, Marcus C (2001) Effects of growth hormone treatment on the leptin system and body composition in obese prepubertal boys. *Acta Paediatrica* 90: 520-525.

Elal Muş T, Ak Sonat F (2013) The effect of orally administrated β -glucan and dietary restriction on faecal microflora in rats. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 21: 27-30.

Ersoy E, Bayşu N (1986) *Biyokimya*. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Ankara, s: 553-559.

Fain J, Coronel E, Beauchamp M (1997) Expression of leptin and beta 3-adrenergic receptors in rat adipose tissue in altered thyroid states. *Biochemical Journal* 322: 145-150.

Fei H, Okano HJ, Li C (1997) Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94: 7001-7005.

Fisher DA (1996) The thyroid In Editör: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD, editors. *Rudolph's pediatrics* 20 th edition 1750- 1755.

Fontana L, Meyer TE, Klein S et al (2004) Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for in atherosclerosis humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101: 659–663.

Fontana L, Klein S, Holloszy JO, Premachandra BN (2006) Effect of long-term calorie restriction with adequate protein and micronutrients on thyroid hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91: 3232–3235.

Florkowski CM, Collier GR, Zimmet PZ et al (1996) Low-dose growth hormone replacement lowers plasma leptin and fat stores without affecting body mass index in adults with growth hormone deficiency. *Clinical Endocrinology* 45: 769- 773.

Friedman JF, Halaas JL (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395: 763-770.

Frank JE, Faix J, Hermos RJ et al (1996) Thyroid function in very low birth weight infants. Effects on neonatal hypothyroid screening. *Journal of Pediatrics* 128: 548-554.

García-Ruiz AI, Pérez-Bonilla A, Pérez de Ayala P, Eissen J (2008) Effect of yeast β -glucans on rabbit performances and mortality from 35 to 63 days of age. *Nutrition and Digestive Physiology* 673-676.

Giacobino J P (1996) Role of the β 3 –adrenoceptor in the control of leptin expression. *Hormone and Metabolic Research Journal* 28: 633-37.

Goebel M, Stengel A, Wang L et al (2009) Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neurosci Lett* 452: 241–6.

Goebel-Stengel M, Wang L, Stengel A et al (2011) Localization of nesfatin-1 neurons in the mouse brain and functional implication. *Brain Research* 396: 20–34.

Gonzalez R, Shepperd E, Thiruppugazh V et al (2012) Nesfatin-1 regulates the hypothalamo-pituitary-ovarian axis of fish. *Reproductive Biology* 11: 87-84.

Gönç N, Yordam N (2003) Çocukluk ve adölesanda tiroid hastalıkları. Editör: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S *Pediatric Endocrinoloji*, Kalkan Mat, Ankara, s:261-360.

Guyton AC, Hall JE (1996) *Textbook of Medical Physiology*. Çeviren: Çavuşoğlu H, Philadelphia.

Guo Z, Raymundo FM, Yang H (2012) Dietary restriction reduces atherosclerosis and oxidative stress in the aorta of apolipoprotein E-deficient mice. *Mechanisms of Ageing and Development*. 123: 1121-1131.

Gülmen Ş, Doğuç DK, Ceylan BG (2011) Deneysel aortik iskemi-reperfüzyonda beta-glukanın böbrek hasarı üzerine etkisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 19: 234-241.

Günöz H. Tiroid bezi. Editör: Neyzi O, Ertuğrul T, *Pediatrici*, 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, s:1229-1247.

Hagopian K, Ramsey JJ, Weindruch R (2003) Caloric restriction increases gluconeogenic and transaminase enzyme activities in mouse liver. *Experimental Gerontology* 38: 267-278.

Hagopian K, Ramsey JJ, Weindruch R (2005) Fructose metabolizing enzymes from Mouse liver: influence of age and caloric restriction. *Biochimica et Biophysica Acta* 1721: 37- 43.

Hagen TM, Yowe DL, Bartholomew JC (1997) Mitochondrial decay in hepatocytes from old rats: membrane potential declines, heterogeneity and oxidants increase. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94: 3064-3069.

Hallioglu O, Alehan D, Kandemir N (2003) Plasma leptin levels in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease and correlations with growth parameters. *International Journal of Cardiology* 92: 93-97.

Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA et al (1997) Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 30: 619-623.

Wellington H (1992) Thyroid gland. In: Hung W. Editor: *Clinical pediatric endocrinology*, Mosby Year book, pp:129-178.

Hartman ML, Veldhuis JD, Johnson ML (1992) Samojlik E. Augmented growth hormone secretory burst frequency and amplitude mediate enhanced GH secretion during a two-day fast in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 74: 757-765.

Heilbonn LK, Ravussion E (2003) Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *Clinical Nutrition* 78: 361-369.

Hiss S and Sauerwein H (2003) Influence of dietary β -glucan on growth performance, lymphocyte proliferation, specific immune response and haptoglobin plasma concentrations in pigs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 87: 2-11.

Houseknecht KL, Portocarrero CP, Ji S (2000) Growth hormone regulates leptin gene expression in bovine adipose IGF-1 expression. *Journal of Endocrinology* 164: 51-57.

Hopfer U (1997) Digestion and Absorption of Basic Nutritional Constituents In: Devlin Thomas M, Editor. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations* 4th ed. New York, Von Hoffmann Press, pp. 1056-1083.

Janeckova R (2001) The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiological Research* 50: 443-459.

Janoff A, Calp H (1982) Proteases, antiproteases and oxidants: pathways of tissue injury during inflammation. *Monogr patholl*, 23: 62-82.

Kargın F, Fidancı UR (2006) Serbest oksijen radikaller ve oksidatif hasar. *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi* 26-28.

Kandemir N, Yordam N(1995) Yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidizm taraması. Editör: Yurdakök M, Coşkun T, *Pediatrici yeni bilgiler*, Güneş Kitabevi, Ankara, s: 81-89.

Keser O, Bilal T (2008) Beta-Glukanın hayvan beslemede bağışıklık sistemi ve performans üzerine etkisi. *Erciyes Üniv Vet Fak Dergisi* 5: 107-119.

Kelnar CJH, Butler GE (2003) The thyroid gland. Editors: Mc Intosh N, Helms P, Smyth R, Forfar and Arneil's *Textbook of Pediatrics* 6th edition Elsevier Livingstone, 506-514.

Kim JD, McCarter RJM, Yu BP (1996) Influence of age, exercise and dietary restriction on oxidative stres in rats. *Aging Clinical and Experimental Research* 8: 123-129.

Kokkoris P, Pi-Sunyer FX (2003) Obesity and endocrine disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 32: 895-914.

Kozłowska L and Rosolowska-Huszcz D (2004) Leptin, thyrotropin, and thyroid hormones in obese/overweight women before and after two levels of energy deficit. *Endocrine* 24: 147–153.

Kristiansen AL, Engstad R (2003) The use of beta-1,3/ 1,6-glukan in diets for poultry. *14th Eur. Symp. Poult. Nutr* 198-204.

Lahlou N, Landais P, Boissieu D (1997) Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity. *Diabetes* 46: 989-993.

Lane MA, Black A, Hand YA (2001) Caloric restriction in primates. *Annals of the New York Academy of Sciences* 928: 287–295.

Lee CK, Allison DB, Brand J (2009) Transcriptional profiles associated with aging and middle age-onset caloric restriction in mouse hearts. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99: 14988–14993.

Lee J, Yu BP, Herlihy JT (1999) Modulation of cardiac mitochondrial membrane fluidity by age and calorie intake. *Free Radical Biology and Medicine* 26: 260–265.

Lips MA, Pij H, Klinken JB et al (2013) Roux-en-Y gastric bypass and calorie restriction induce comparable time-dependent effects on thyroid hormone function tests in obese female subjects. *European Journal of Endocrinology* 169: 339–347.

Lobato RV, Silva VO, Andrade EF et al (2015) Metabolic effects of β -glucans (*Saccharomyces cerevisiae*) per os administration in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Nutricion Hospitalaria* 32: 256-264.

Luvizotto AM, Sandro JC, Sibio MT (2010) Administration of physiologic levels of triiodothyronine increases leptin expression in calorie-restricted obese rats, but does not influence weight loss. *Clinical and Experimental Metastasis* 59: 1-6.

Maalouf M, Rho JM, Mattson MP (2009) The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet and ketone bodies. *Brain Research Reviews* 59: 293-315.

Major R, Andrade A, Rios M, et al (1997) Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stage. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82: 2849-2855.

Mansego ML, Milagro FI, Angeles Zulet MA and Martinez JA (2014) SH2B1 cpG-SNP is associated with body weight reduction in obese subjects following a dietary restriction program. *Annals of Nutrition and Metabolism* 66: 1-9.

Mehmetoğlu İ (2004) Tiroid hastalıkları biyokimyası. *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*, Yelken basım, Konya, 63-268.

Merry BJ (2002) Molecular mechanism linking calorie restriction and longevity. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 34: 1340-1354.

Merry BJ (2005) Dietary restriction in rodents- delayed or retarded ageing? *Mech. Aging and Development* 126:951-959.

Mercer JG, Moar KM, Findlay PA (1998) Association of leptin receptor (OB-Rb), NPY and GLP-1 gene expression in the ovine and murine brainstem. *Regulatory Peptides* 75-76: 271-278.

Ming CC and Jones PJH (1998) Dietary fat type and energy restriction interactively influence plasma leptin concentration in rats. *Journal of Lipid Research* 39: 1655-1660.

Noyan A. (2000) Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 12. Baskı, 1007-17.

Oh-I S, Shimizu H, Satoh T (2006) Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 443: 709-712.

Ozcan T, Kurtuldu O, Delikanlı B (2013) Tahıl içerikli süt ürünlerinin geliştirilmesinde B- Glukan kullanımı. *U. Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi* 27: 87-96.

Özön A, Yordam N (2003) İyot eksikliğinin çocuk sağlığındaki önemi, *Katkı dergisi* 25: 347- 356.

Pelletier P, Gauthier K, Sideleva O, et al (2008) Mice lacking the thyroid hormone receptor-gene spend more energy in thermogenesis, burn more fat, and are less sensitive to high-fat diet-induced obesity. *Endocrinology* 149: 6471-6486.

Polk DH, Fisher DA (1998) Disorders of the thyroid gland. In: Tausch HW, Ballard RA, editors: *Avery's Diseases of Newborn* 7th edition W.B. Saunders Company pp: 1224- 1234.

- Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE et al (2010) Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology* 151: 3169-80.
- Reiser K, Mcgee C, Rucker R (1995) Effect of aging and caloric restriction on extracellular-matrix biosynthesis in a model of injury repair in rats. *J.of Geront. Journals of Gerontology* 50: 40-47.
- Redman LM, Ravussin E (2009) Endocrine alterations in response to calorie restriction in humans. *Molecular and Cell. Endocrinol* 299:129-136.
- Rexford SA, Jeffrey SF (2000) Leptin. *Annual Review of Physiology* 62: 413–37.
- Reinehr T (2010) Obesity and thyroid function. *Molecular and Cellular Endocrinology* 316:165-71.
- Rose SR (2002) Thyroid disorders. Editors: Fanaroff AA, Martin RJ, Neonatal – Perinatal medicine 7th edition, Mosby, pp:1392- 1416.
- Rosato RR, Graciela AJ, Eimenez MS (1992) Amelioration of some metabolic effects produced by hyperthyroidism in late pregnant rats and their fetuses. *Hormone and Metabolic Research* 24: 15-20.
- Rønning B, Mortensen AS, Moe B et al (2009) Food restriction in young Japanese quails: effects on growth, metabolism, plasma thyroid hormones and mRNA species in the thyroid hormone signalling pathway. *The Journal of Experimental Biology* 212: 3060-3067.
- Roth GS, Handy AM, Mattison JA et al (2002) Effects of dietary caloric restriction and aging on thyroid hormones of rhesus monkeys. *Hormone and Metabolic Research* 34: 378–382.
- Sandvik A, Wang Y, Morton HC et al (2007) Oral and systemic administration of Beta-Glucan protects against lipopolysaccharide-induced shock and organ injury in rats. *Clinical and Experimental Immunology* 148: 168-177.
- Sealey WM, Barrowsb FT et al (2008) Evaluation of the ability of barley genotypes containing different amounts of β -glucan to alter growth and disease resistance of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *Animal Feed Science and Technology* 141:115–128
- Selman C, Phillips T, Staib JL (2005) Energy expenditure of calorically restricted rats is higher than predicted from their altered body composition. *Mechanisms of Ageing and Development* 126: 783–793.
- Shatwan IA, Ahmed LA, Badkook MM (2013) Effect of barley flour, crude cinnamon, and their combination on glycemia, dyslipidemia, and adipose tissue hormones in type 2 diabetic rats. *Journal of Medicinal Food* 16: 656-662.
- Shimizu H, Inoue K, Mori M (2007) The leptin-dependent and independent melanocortin signaling system: regulation of feeding and energy expenditure. *Journal of Endocrinology* 193:1–9.

- Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K (2010) Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 150: 662-671.
- Sharma K, Considine RV, Michael B (1997) Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney International* 51: 1980-1985.
- Shimizu H, Oh-I S, Okada S (2009) Nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocrine Journal* 56: 537-43.
- Shaoa Y, Wangb Z, Tianb X et al (2016) Yeast β -d-glucans induced antimicrobial peptide expressions against *Salmonella* infection in broiler chickens. *International Journal of Biological Macromolecules* 85: 573–584.
- Sia GM (1999) Effects of *Shiitake* extract on human neutrophils and the U937 monocytic cell line. *Phytotherapy Research* 2: 133-137
- Sliker LJ, Sloop KW, Surface PL (1996) Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *Journal of Biological Chemistry* 271: 5301-534.
- Speakman JR, Mitchell SE (2011) Caloric restriction. *Molec. Molecular Aspects of Medicine*. 32: 159–221.
- Stengel A, Taché Y (2010) Nesfatin-1 role as possible new potent regulator of food intake. *Regulatory Peptides* 163: 18-23.
- Stein O, Dabach Y, Halperin G (2003) Calorie restriction in mice does not affect LDL reverse cholesterol transport in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 308: 29–34.
- Stengel A, Goebel M, Yakubov I, et al (2009) Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 50: 232–238.
- Stephen W, Spaulding IJ, Robert SS et al (1976) Effect of caloric restriction and dietary composition on serum T3 and reverse T3 in man. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 42: 197.
- Strasser B, Berger K, Fuchs D (2015) Effects of a caloric restriction weight loss diet on tryptophan metabolism and inflammatory biomarkers in overweight adults. *European Journal of Nutrition* 54: 101–107.
- Styne D, Glaser NS (2001) Tiroid. *Endokrin hastalıkları. Nelson Essentials of Pediatrics* 3.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s: 663-668.
- Sun Q, Nie S, Wang L et al (2016) Factors that affect pancreatic islet cell autophagy in adult rats: evaluation of a calorie-restricted diet and a high-fat diet. *Doi:10. 1371.*
- Şener M, Canda E, Gürel D (2011) Enteral beta glukanın ratlarda oluşturulan deneysel kısa barsak modelinde intestinal adaptasyon üzerindeki etkisi, *Genel Tıp Dergisi* 3-21.

Tache' Y, Garrick T, Raybould H (1990) Central nervous system action of peptides to influence gastrointestinal motor function. *Gastroenterology* 98: 17–528.

Tan BK, Hallschmid M, Kern W (2011) Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96: 669-73.

Tauveron I, Grizard J, Thieblot P (1992) Metabolic adaptation in hyperthyroidism. Implication of insulin. *Diabetes & Metabolism* 18: 131-136.

Van Wassenaer AG, Kok JH, Dekker FW (1997) Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age. *Journal of Pediatric Research* 42: 604-609.

Vetvicka V and Oliveira C (2014) $\beta(1-3)$ (1-6)-D-Glucan with strong effects on immune status in chicken: potential importance for efficiency of commercial farming. *Journal of Nutrition and Health Sciences* | 1: 3-309.

Vitaglione P, Lumaga RB, Stanzione A et al (2009) β -Glucan-enriched bread reduces energy intake and modifies plasma ghrelin and peptide YY concentrations in the short term. *Appetite* 53: 338–344.

Vries EM, Beeren HC, Ackermans MT (2005) Differential effects of fasting vs food restriction on liver thyroid hormone metabolism in male rats. *Journal of Endocrinology* 224: 25–35.

Wallace AM (2000) Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Annals of Clinical Biochemistry* 37: 244-252.

Wang C, Weindruch R et al (2004) Caloric restriction and body weight independently affect longevity in Wistar rats. *International Journal of Obesity* 28: 357–362.

Weindruch R, Keenan KP, Carney JM (2001) Caloric restriction mimetics: metabolic interventions. *Journals of Gerontology: Series A* 56: 20–33.

Weigle SD, Duell PB, Connor WE et al (1997) Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82: 2.

Wickens AP (2001) Ageing and the free radical theory. *Respiration Physiology* 128: 379–391.

Wilsey J and Scarpace PJ (2004) Caloric restriction reverses the deficits in leptin receptor protein and leptin signaling capacity associated with diet-induced obesity: role of leptin in the regulation of hypothalamic long-form leptin receptor expression. *Journal of Endocrinology* 181: 297–306.

Xia E, Rao G, Van Remmen H (1994) Activities of antioxidant enzymes in various tissues of male Fischer 344 rats are altered by food restriction. *Journal of Nutrition* 125: 195-201.

Yang MH, Schaich KM (1996) Factors affecting DNA damage caused by lipid hydroperoxides and aldehydes. *Free Radical Biology & Medicine* 20: 225-236.

Yeşilova Y, Sula B, Yavuz E et al (2015) Probiyotikler Derleme.

Yosten GL, Redlinger L, Samson WK (2012) Evidence for a role of endogenous nesfatin-1 in the control of water drinking. *Journal of Neuroendocrinology* 24: 1078-84.

Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U (2010) Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging* 2: 775-784.

Yılmaz N (2007) Ratlarda Kalori kısıtlamasının NMDA reseptör subünit konsantrasyonları üzerine etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya 21-22.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-32.

7. SİMGELER ve KISALTMALAR

βG	Beta glukan
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ARN	Arkuat nükleus
CAT	Katalaz
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CRF	Kortikotropin salgılatıcı faktör
CRF2	Kortikotropin salgılatıcı faktör reseptör-2
CRP	C reaktif protein
DK	Diyet kısıtlaması
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DIT	Diiyodotirozin
EGF	Epidermal büyüme faktörü
GH	Büyüme hormonu
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon redüktaz
HPA	Hipotalamus hipofiz adrenal
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
IL 6	İnterlökin 6
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IRD-III	T3 hormon yıkımında görevli enzim
ip	Periton içi
K	Kontrol
kDa	Kilo dalton
MIT	Monoiyodotirozin
mg	Miligram
mtDNA	Mitokondriyal DNA
NK hücre	Doğal öldürücü hücre

NFkB	Nükleer faktör kappa-B
NPY	Nöropeptid Y
NUCB2	Nükleobindin-2
Ob	Obez geni
OH	Hidroksit
ORD-I	T3 hormon yapımında görevli enzim
O ₂	Oksijen
PAX8	Paired box gene 8
PVN	Paraventriküler nükleus
ROS	Reaktif oksijen türleri
rT3	Revers T3
SON	Supraoptik nükleus
sT4	Serbest tiroksin
sT3	Serbest triiyodotironin
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TBG	Tiroksin bağlayıcı globulin
TNF	Tümör nekroz faktör
TRE	Tiroid response element
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
TT3	Total T3
TT4	Total T4
TTF1	Tiroid transkripsiyon faktör-1
TTF2	Tiroid transkripsiyon faktör-2
UCP	Uncoupling proteinler
VKİ	Vücut kitle indeksi
YYD	Yüksek yağlı diyet

8. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince çalışmalarımın tamamını özen ve sabırla takip eden, bilimsel çalışma sürecimde ve hayata dair tüm anlarımda her zaman destekçim olan, hoşgörüsünü hiç esirgemeyen, bilgi birikimi, fikirleri ve tecrübeleriyle bana her konuda yol gösteren değerli danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Füsun AK SONAT'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bilimsel çalışmalarımın yolunu açan ve eleştirileriyle ufku genişleten, TÜBİTAK bursu almamda emeği geçen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Murat YALÇIN'a, deney çalışmalarım süresince ilgisi ve güler yüzüyle büyük yardımları olan değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Duygu UDUM KÜÇÜKŞEN'e, araştırmalarımda bilimsel önerilerini, deneyimlerini ve bilgilerini esirgemeyen, sabırla her zaman yardımına koşan değerli arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Nilay SEYİDOĞLU ve Araş. Gör. Burçin ALTINBAŞ'a, lisans eğitimimin ilk gününden bu zamana kadar her anımda yanımda olan, her daim destekçim, yol arkadaşım olan sevgili Gökçen GÜVENÇ ve Leman Gizem ERKAN'a, yüksek lisans eğitimim sürecinde emekleri olan anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Nurten GALİP ve Sayın Prof. Dr. Fahrünisa CENGİZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere erişmemde emeği olan, maddi ve manevi desteklerini üzerimden hiç eksik etmeyen, sonsuz sevgilerini hissettiren, bana inanan, güvenen, yorulduğumda bana güç veren, varlıklarından ve desteklerinden sonsuza kadar minnettar kalacağım annem Azime YILMAZ, babam İlhan YILMAZ, abim Gökhan YILMAZ ve ablam Gülden YILMAZ ' a teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımda var olduğundan beri yanımda olup bana güç veren, tezimin yazımı için harcadığım zamanlarda sonsuz sabır ve ilgi gösteren, her zaman sevgisini ve hoşgörüsünü içimde hissettiğim değerli eşim Emrah AKÇA'ya sonsuz teşekkürler...

9. ÖZ GEÇMİŞ

03.09.1989 tarihli Erzincan doğumludur. İlk ve orta eğitimini 1995-1999 yılları arasında Yalova Bahçelievler ilköğretim okulunda, Marmara depremi sebebiyle de sırasıyla 1999-2000 yılı Erzincan Yusuf Ziya İlköğretim Okulu, 2000-2001 yılı Muğla Atatürk İlköğretim Okulu, 2001-2003 yılları arası Yalova Taşköprü İlköğretim Okulunda ortaokulunu tamamlamıştır. 2007 yılında ise Yalova Yabancı Dil Ağırlıklı liseden orta eğitimini bitirdikten sonra, Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden 2013 yılında mezun olmuştur. Aynı yıl Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimine başlamıştır.

