

**UZUN, ORTA VE KISA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN
NESFATİN-1, OMENTİN, ADROPİN, LEPTİN VE GHRELİN
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Seda ŞAHİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK

DÜZCE, 2023

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**UZUN, ORTA VE KISA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN NESFATİN-1,
OMENTİN, ADROPİN, LEPTİN VE GHRELİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Seda ŞAHİN tarafından hazırlanan tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Düzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK

Düzce Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK

Düzce Üniversitesi

Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 19/07/2023

BEYAN

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

19 Temmuz 2023

Seda ŞAHİN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve bu tezin hazırlanması süresince gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı çok değerli Danışman Hocam Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇIÇEK' e en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca değerli katkılarını esirgemeyen Hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR' e, Hocam Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇIÇEK' e en içten dileklerimle teşekkür ederim. Deney sürecim boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen çok değerli Hocam Öğr. Gör. Ali GÖK' e en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Bu tez çalışmam boyunca manevi desteğini benden esirgemeyen arkadaşım Gıda Yüksek Mühendisi A. Elvan BELLİCİ' ye çok teşekkür ederim.

Bu çalışma boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen sevgili kardeşim Nergis ŞAHİN ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması, Düzce Üniversitesi 2021.04.01.1234 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir

19 Temmuz 2023

Seda ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.1. AMAÇ VE KAPSAM0	1
1. 2. GENEL BİLGİLER	2
1.2.1. Nesfatin-1	2
1.2.2. Omentin	5
1.2.3. Adropin	7
1.2.4. Leptin	10
1.2.5. Ghrelin	11
2.1. HAYVANLAR	15
2.2. MADDELER VE DOZLARI	15
2.3. DENEY GRUPLARI, MADDELER VE VERİLİŞ YOLLARI	15
2.4. HAYVANLARIN TARTILMASI	16
2.5. ÇALIŞMANIN SONLANDIRILMASI	17
2.6. ELISA TESTİ PROSEDÜRÜ	17
2.6.1. Elisa Testi Prosedüründe Standartların Hazırlanması	17
2.6.2. Elisa Testi Prosedüründe Well'lerin Hazırlanması	18
2.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	19
3. BULGULAR	20

3.2. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN OMENTİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	21
3.3. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN ADROPİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	23
3.4. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN LEPTİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	25
3.5. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN GHRELİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	26
3.6. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN VÜCUT AĞIRLIK DEĞİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	28
4.TARTIŞMA	30
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
6.KAYNAKÇA	39

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. 1. NUCB2/nesfatin-1 ifadesi, bağlanması ve etkilerine genel bakış.].....	3
Şekil 1. 2. Omentinin damar sistemi ve hücre içi sinyal iletim yollarındaki rollerinin şematik gösterimi.	5
Şekil 1. 3. Atropinin obezitedeki olası etkisi..	8
Şekil 1. 4. Adropin salgılanmasını uyaran potansiyel faktörler [26].	9
Şekil 1. 5. Ghrelin'in ekspresyon sonrası işlenmesinin şematik gösterimi.	12
Şekil 2. 1. Standart solüsyonların hazırlanmasının şematik gösterimi.	18
Şekil 3. 1. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin nesfatin-1 seviyesi üzerine etkisi	21
Şekil 3. 2. Kısa, Orta, Uzun Zincirli Yağ Asitlerinin omentin seviyesi üzerine etkisi. ...	22
Şekil 3. 3. Kısa, Orta, Uzun Zincirli Yağ Asitlerinin adropin seviyesi üzerine etkisi.	24
Şekil 3. 4. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin leptin seviyesi üzerine etkisi.	26
Şekil 3. 5. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin ghrelin seviyesi üzerine etkisi	27
Şekil 3. 6. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri	29

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa No

Çizelge 3. 1. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin nesfatin-1 seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	20
Çizelge 3. 2. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin omentin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	22
Çizelge 3. 3. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin adropin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	23
Çizelge 3. 4. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin leptin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	25
Çizelge 3. 5. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin ghrelin seviyesi üzerine etkisi ghrelin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	27
Çizelge 3. 6. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	28

KISALTMALAR VE SİMGELER

BMI	Beden kitle indeksi
ICV	İntraserebroventrikular
kDa	Kilodalton
LCFA	Uzun zincirli yağ asidi
LEP-R	Leptin reseptörü
MCFA	Orta zincirli yağ asidi
MRNA	Mesajcı ribonükleik asit
MUFA	Orta zincirli yağ asidi
NUCB	Nükleobindin
SCFA	Kısa zincirli yağ asidi
SFA	Doymuş yağ
TNF	Tümör nekroz faktörü

ÖZET

UZUN, ORTA VE KISA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN NESFATİN-1, OMENTİN, ADROPİN, LEPTİN VE GHRELİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Seda ŞAHİN

Düzce Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK

Temmuz 2023, 48 sayfa

Nesfatin-1, omentin, adropin, leptin ve ghrelin ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur fakat uzun, orta ve kısa zincirli yağ asitlerinin kandaki nesfatin-1, omentin, adropin, leptin ve ghrelin serum/doku konsantrasyonuna etkilerine dair veriler azdır. Bu çalışma Bütirik asit, kaprilik asit ve oleik asidin kombine kullanımının nesfatin-1, omentin, adropin, leptin ve ghrelin salgılanması üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır. Çalışmada 49 adet erkek wistar cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele kontrol grubu, bütirik asit grubu, kaprilik asit grubu, oleik asit grubu, bütirik asit+kaprilik asit grubu, bütirik asit+oleik asit grubu ve kaprilik asit+oleik asit grubu olmak üzere 7 gruba ayrıldı. 21 gün süresince oral olarak yağ asidi uygulandı. Çalışma sonunda sıçanlardan alınan serum örneklerinden nesfatin-1, omentin, adropin, leptin ve ghrelin düzeyleri ELİSA yöntemi ile belirlendi. Gruplar nesfatin-1, omentin, adropin, leptin ve ghrelin seviyesi bakımından karşılaştırıldığında bütirik asit grubunun nesfatin-1, omentin, adropin, leptin ve ghrelin seviyesi değerlerinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu görüldü. Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde Kontrol grubunun deney sonrası ortalama ağırlık değerlerinin deney öncesi ortalama ağırlık değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,0002$). Diğer gruplarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sonuç olarak bütirik asit kullanımının serum protein düzeylerinde artışa yol açabileceği fakat kilo kaybında anlamlı bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Bütirik Asit, Kaprilik Asit, Oleik Asit, Nesfatin1, Omentin, Leptin, Ghrelin, Adropin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF LONG, MEDIUM AND SHORT CHAIN FATTY ACIDS ON NESFATIN, OMENTIN, ADROPIN, LEPTIN AND GHRELIN LEVELS

Seda ŞAHİN

Düzce University

Graduate School, Department of Physiology

Master Thesis

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Ersin BEYAZÇİÇEK

July 2023, 48 pages

There are many studies on nesfatin-1, omentin, adropin, leptin and ghrelin. However data on the effects of long, medium and short chain fatty acids on serum/tissue concentrations of nesfatin-1, omentin, adropin, leptin and ghrelin in blood are scarce. This study aims to investigate the effects of combined use of butyric acid, caprylic acid and oleic acid on nesfatin-1, omentin, adropin, leptin and ghrelin secretion. Forty-nine male Wistar rats were used in the study. The rats were randomly divided into 7 subgroups as control group, butyric acid group, caprylic acid group, oleic acid group, butyric acid+caprylic acid group, butyric acid+oleic acid group, and caprylic acid+oleic acid group. Fatty acid was administered orally for 21 days. At the end of the study, nesfatin-1, omentin, adropin, leptin and ghrelin levels of serum samples taken from rats were determined by the ELISA method. When the groups were compared in terms of nesfatin-1, omentin, adropin, leptin and ghrelin levels, it was seen that the nesfatin-1, omentin, adropin, leptin and ghrelin levels of the butyric acid group were higher than the other groups. When the groups were examined in more detail, it was determined that the post-experiment average weight values of the control group were statistically higher than the pre-experiment average weight values. No statistically significant difference was found in the other groups. As a result, it was observed that the use of butyric acid may cause an increase in serum protein levels, but it did not have a significant effect on weight loss.

Keywords: Butyric acid, Caprylic acid, Nesfatin, Leptin, Omentin , Oleic acid, Ghrelin, Adropin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. AMAÇ VE KAPSAM

Kısa zincirli yağ asitleri; bağırsak lümeninde, sindirilmemiş diyet karbonhidratları gibi çeşitli maddelerin bakteriyel fermantasyonuyla üretilen organik asitlerdir[1]. Üretilen bu kısa zincirli yağ asitlerinden birisi de, bütirik asittir. Bütirik asit (bütirat) sütte doğal olarak bulunan bir maddedir. Diğer kısa zincirli yağ asitleri ile karşılaştırıldığında, biyolojik fonksiyonları arasında ayrı bir yere sahip olan bütirik asit, epitel hücreleri için enerji kaynağıdır, kolonik sağlığı etkileyen çok çeşitli hücresel işlevleri de etkilemektedir. Bütirat, kolonik savunma bariyerinin çeşitli bileşenlerini takviye ederek ve oksidatif stresi azaltarak inflamasyon ve karsinogenez inhibisyonu gibi çeşitli kolonik mukozal fonksiyonlar üzerinde güçlü etkiler gösterir[1]. Ayrıca bu madde, yetersiz bütirik asit metabolizması sonucunda insanlarda gelişen ülseratif kolitin ve sindirim sisteminde görülen Crohn hastalığına sahip kişilerin tedavisinde de kullanılmaktadır [1].

Hindistan cevizi yağı tropikal ülkelerde binlerce yıldır kullanılan, *Cocos nucifera* adlı ağaçtan elde edilen yenilebilir bir yağdır. Saf hindistan cevizi yağı, hindistan cevizinin taze, olgun çekirdeğinden, mekanik veya doğal yollarla, ısı kullanılarak veya kullanılmadan kimyasal rafinasyon işlemi yapılmadan elde edilir. Hindistan cevizi yağı esas olarak 6-12 karbon atomundan oluşan orta zincirli yağ asitlerinden (MCT) oluşur[2]. Hindistan cevizi yağının ağırlık kaybı üzerindeki etkilerinin termogenezi ve doyumluk yanıtını artırmasından kaynaklı olduğu bildirilmektedir[2]. Sızma hindistan cevizi yağının kan lipidleri ve LDL oksidasyonu üzerindeki potansiyel yararlı etkilerinin ise, içerdiği biyoaktif polifenol bileşenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir [2].

Oleik asit, zeytinyağındaki yağ asitlerinin %70-80'ini oluşturur[3]. Zeytinyağının sağlıkla ilgili olumlu etkileri genel olarak yüksek oranda oleik asit içermesiyle ilişkilidir. Bir tek doymamış bağına sahip olan oleik asit, oksidasyona daha az yatkın olduğundan, yüksek içeriği zeytinyağının antioksidan etkisine katkıda bulunmaktadır [3]. Kalori değeri ve sindirilebilirlik derecesi yüksek, esansiyel yağ asitlerinin kaynağı ve yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerinin deposu olan zeytinyağı, kendine özgü tat ve kokusu ile diğer bitkisel yağlara karşı tercih edilmektedir[4]. Tüm bitkisel yağlar arasında ham yağ olarak rafinasyona tabi tutulmadan üretilen hemen hemen tek yağ olma

özelliğindedir. Günlük tüketilen yağlar içinde 15-20 gram zeytinyağı bulunması özellikle damarların sağlıklı kalması için gerekli görülmektedir [4].

Bu çalışmanın amacı bütirik asit, kaprilik asit ve oleik asit gibi yağ asitlerinin nesfatin-1, omentin, adropin, leptin ve ghrelin düzeylerine etkisinin araştırılmasıdır.

1. 2. GENEL BİLGİLER

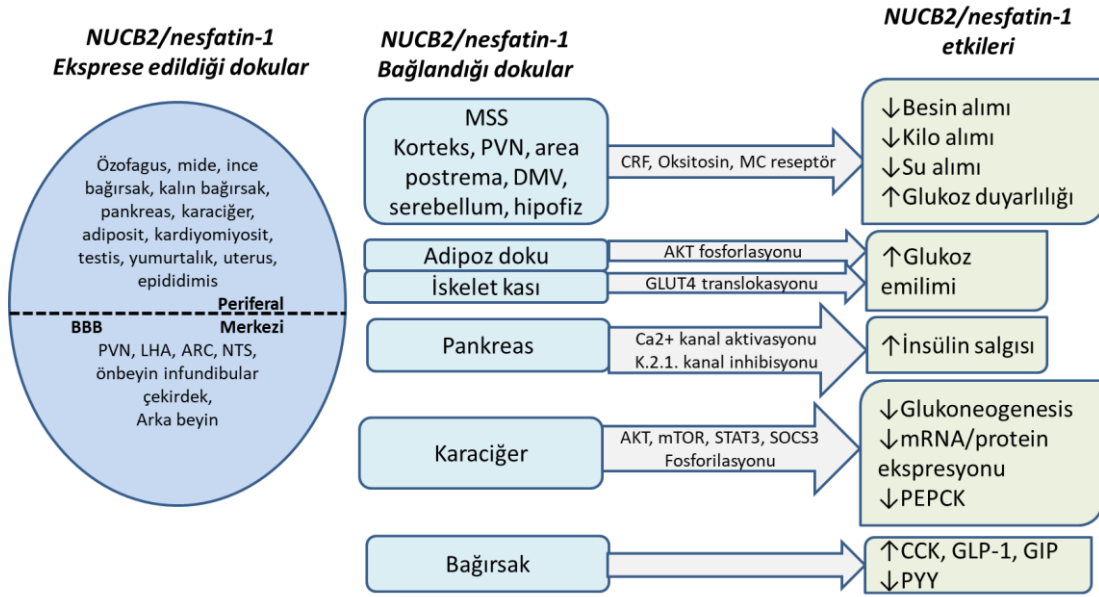
1.2.1. Nesfatin-1

Nesfatin 1'in yapısı 82 aminoasitten ve 3 bölümden oluşur. N- terminal ucundan başlayıp 23. aminoasite kadar devam eden ilk kısım N23 olarak adlandırılır. 23 ile 53 arasındaki aminoasitleri içeren kısım M30 olarak adlandırılır. 53 ve 82 arasındaki aminoasitleri içeren kısım ise C29 olarak adlandırılır[5]. Gıda alımı ve iştah kontrolünde etkili olan bölümün M30 olduğu yapılan araştırmalarda bildirilmektedir[5]. Nesfatin-1, bir öncü peptid olan NEFA/nükleobindin 2(NUCB2)'nin işlenmesiyle merkezi ve perifer sinir sisteminde üretilir ve transmembran difüzyon yoluyla beyne geçer[6]. (Şekil 2.1). NUCB2 mRNA, mide mukozasında, beyaz adipoz dokusunda ve ayrıca küçük bir ölçüde, pankreas ve testis gibi diğer periferik organlarda eksprese edilir [6]. Oh-I *ve arkadaşları* (2006), hem nesfatin-1 hem de onun öncüsü NUCB2'nin anoreksijenik olduğunu gösteren ilk kişidir [6].

Nükleobindin-2, 396 aminoasitten oluşan bir polipeptit ve 24 amino asitli bir sinyal peptidi olmak üzere 420 amino asitten oluşmaktadır[8]. İlk olarak hipotalamusun çeşitli bölgelerinde tanımlanmıştır, daha sonra sadece hipotalamusta değil, aynı zamanda adipositler, mide mukozası , hipofiz ve omurilikte, pankreas beta hücrelerinde, insan ve siçanda kardiyak otonom çekirdekler gibi periferik dokularda da bulunmuştur[8].

Dolaşımdaki Nesfatin-1 seviyesi yemek alımından sonra yükselir ve oruç sırasında azalır. Besin alımını bastırma etkisi leptin yolundan bağımsızdır ve melanokortin sinyali yoluyla hareket eder[8]. Şimdiye kadar, nesfatin öncüsü olan nükleobindin 1 ve nükleobindin 2 olmak üzere iki nükleobindin tanınmıştır. Nükleobindin 1 ve nükleobindin 2, kalsiyum bağlayıcı çoklu alana sahiptir ve iki farklı bağlantısız gen tarafından kodlanır[8]. Nesfatin-1 mRNA ekspresyonunun, beyine kıyasla mide mukozasında 10 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir, bu da midenin dolaşımdaki nesfatin-1'in anahtar temeli olduğunu göstermektedir[8]. Midede, NUCB2 / nesfatin-1,

oksintik mukozanın ghrelin içeren X / A benzeri hücrelerinde sentezlenir[9]. Nesfatin-1'in intraserebroventrikuler (ICV) enjeksiyonu, leptin reseptörü-mutasyonlu olan sıçanlarda gıda alımını inhibe edebildiğinden, besin alımını inhibe etmenin leptin yolundan bağımsız olduğu varsayılmıştır[8].



Şekil 1. 1. NUCB2/nesfatin-1 salınması, bağlanması ve etkilerine genel bakış.

Kısaltmalar: ↑, artmış/uyarılmış; ↓, azalmış/engellenmiş; AKT, protein kinaz B ; ARC, kavimli çekirdek ; BBB, kan-beyin bariyeri; CCK, kolesistokinin; CNS, merkezi sinir sistemi ; CRF , kortikotropin salma faktörü; DMV, vagus sinirinin dorsal motor çekirdeği ; GIP, glikoza bağlı insülinotropik polipeptit; GLP-1, glukagon benzeri peptit-1; GLUT4 , glikoz taşıyıcı tip 4; LHA, lateral hipotalamik alan; rapamisininin m-TOR memeli hedefi ; MC, melanokortin ; NTS, soliter çekirdeksoliter yol ; PEPCK, fosfoenolpiruvat karboksikinaz ; PYY, peptit YY ; PVN, paraventriküler çekirdek; SOCS3 , sitokin sinyalleme sinin baskılayıcısı 3 ; STAT3 , sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3'ün etkinleştiricisi [7].

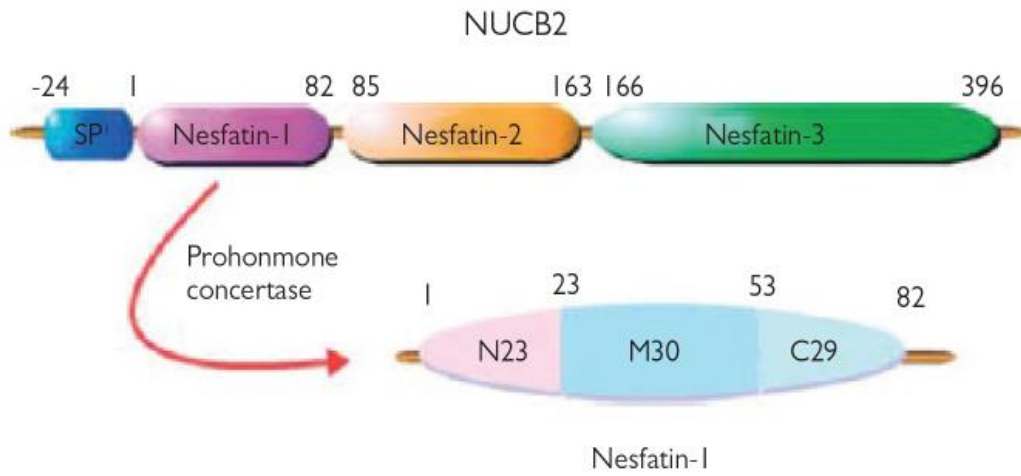
Oruç tutmanın mide sistemindeki NUCB2 mRNA ekspresyonunu azalttığı, mide boşalmasını baskıladığı ve nesfatin-1'in sindirimi ve emilimi etkileyebileceğini düşündürdüğü ortaya çıkmıştır [8].

Nesfatini aşırı eksprese eden transgenik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada %45 yağ oranına sahip yüksek yağlı diyetle beslenen fareler, aynı diyetle beslenen normal farelerle

kıyaslandığında vücut ağırlığında anlamlı artış görülmüştür. Ancak bu iki grup arasında günlük gıda alımında bir fark gözlenmemiştir. Bu sonuçlar nesfatinin, enerji alımından bağımsız olarak trigliserid birikiminde rol oynayabileceğini ve insüline dirençli olabileceğini göstermektedir [10].

Yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in farelerde hepatik lipid metabolizmasının düzenlenmesinde ve periferik lipid birikiminde etkili olduğu gösterilmiştir[5]. Nesfatin-1'in kronik infüzyonunun normal diyetle ve yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde plazma trigliserid seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir [5]. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerden nesfatin -1 infüze edilen grupta epididimal yağ kütlesinin azaldığı, plazma kolesterol seviyesinin düştüğü, lipid damlacıklarının çapının azaldığı görülmüştür[5].

Şekil 1 NUCB2 proteininin yapısını ve nesfatin 1 oluşumunu gösterilmiştir.



Şekil 1. 1. Orta segment nesfatin (30aa)[5].

Dolaşımdaki NUCB2/nesfatin-1 düzeylerinin, muhtemelen midede artan NUCB2/nesfatin-1 ekspresyonu nedeniyle obez erişkinlerde yükseldiği gösterilmiştir[11]. Dolaşımdaki bu seviyelerin, bariatrik cerrahi ile ilişkili kilo kaybından sonra azaldığı gözlenmiştir[11]. Bununla birlikte, diğer çalışmalar dolaşımdaki NUCB2/nesfatin-1 ile vücut kitle indeksi (BMI) arasında negatif bir ilişki ve insanlarda ve farelerde bariatrik cerrahi sonrası bir artış tanımlamıştır [11]. Ayrıca, çocuklarda kronik malnütrisyondan serum NUCB2/nesfatin-1 konsantrasyonlarını yukarı regüle ettiği bildirilmiştir [12].

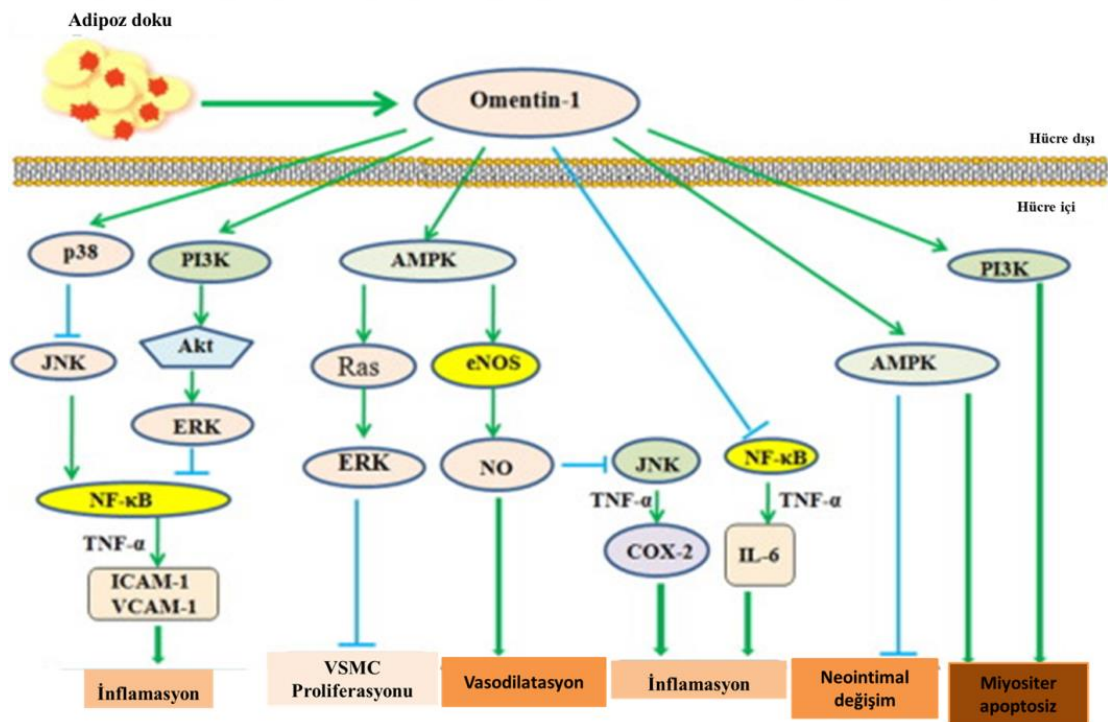
1.2.2. Omentin

İntelektin-1 olarak da bilinen omentin-1, yakın zamanda tanımlanmış yeni bir adipositokindir ve esas olarak visceral yağda eksprese edilir[13]. Omentin-1, omentinin dolaşımdaki başlıca formudur ve kadınlarda plazmadaki omentin-1 seviyesi erkeklerden daha fazladır[13].

Dolaşımdaki omentin-1 düzeylerinin serbest testosteron, androjen, leptin, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve intelökin-6 düzeyleri ile negatif ilişkili olduğu bilinmektedir fakat adiponektin seviyeleri ile pozitif korelasyona sahiptir[13].

Glukoz ve insülin tarafından regülasyonu baskılanırken, fibroblast büyüme faktörü-21 ve deksametazon, omentin-1 salgılanmasını uyarır[13]. Plazma, serum ve diğer vücut sıvılarındaki omentin-1 konsantrasyonu sağlıklı kişilerde 5-800ng/mL arasında değişir[13].

Omentin için spesifik reseptörler henüz tanımlanmamıştır fakat hücre yüzeyindeki omentin-1 reseptörünün karbonhidrat veya glikolipit gibi nonprotein yapıda olduğu düşünülmektedir (Şekil 1.2).



Şekil 1. 2. Omentinin damar sistemi ve hücre içi sinyal iletim yollarındaki rollerinin şematik gösterimi [14].

Klinik alışmalar, dolaşımdaki omentin-1 seviyesinin obezite, insülin direnci, diyabet, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozukluklar için belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir[13]. Barsak epitelinde eksprese edilen omentin-1 demir bağlayıcı bir protein olan laktoferrin için bir reseptör görevi görür[13].

Zeytinyağından zengin diyet ve kilo kaybı sonrası dolaşımdaki omentin-1 seviyeleri yükselir [13]. Catli ve ark. yaptıkları çalışmada, normal çocuklarla kıyaslandığında obez çocukların serum omentin-1 seviyelerinin azalmış olduğunu ve serum omentin-1 seviyeleri ile BMI ve insülin direnci arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir [15].

Kabiri ve ark. yaptıkları çalışmada geleneksel hipokalorik diyet ile kıyaslandığında zeytinyağından zengin hipokalorik diyet tüketilmesini takiben omentin seviyelerinin yükseldiğini bildirmişlerdir[16]. Zeytinyağından zengin diyetin serum adiponektin ve omentin seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamasa da zeytinyağından zengin diyetin serum adiponektin ve omentin düzeylerini olumlu yönde etkileme potansiyeline sahip olduğu görülmüştür [16].

Düşük yağ içeriğine sahip uzun süreli bir diyet ve yağ asitlerinin dengeli dağılımı, yani daha yüksek bir orta zincirli yağ asidi (OZYA) ve daha düşük doymuş yağ(SFA) alımı, plazmadaki omentin konsantrasyonunu etkili bir şekilde artırabilirken insülin direnci ve inflamasyonun azalmasına yardımcı olur[17].

Omentin geni esas olarak yağ dokudan ve mezotelyal, endotelyal ve vasküler düz kas hücreleri gibi organlardan salgılanan 34kDa'lık bir adipokin kodlar. Omentin anti-inflamatuar ve antiaterosklerotik etkilere sahiptir ve adenozin monofosfat ve mitojenle aktive olan protein kinaz yoluyla kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskini azaltmaya yardımcı olur[17].

Omentinin insan kanındaki ana formu omentin-1'dir. Omentin plazma konsantrasyonunun bel çevresi, vücut yağı, insülin konsantrasyonu ve insülin direnci gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile ters orantılı olduğunu görülmüştür[17]. Bununla birlikte yüksek omentin konsantrasyonunun, diyabetli hastalarda kardiyovasküler olaylar yaşama riskinin artmasıyla ilişkili olduğu da görülmüştür [17]. Omentin adiponektin ile pozitif ilişkiliyken leptin ile ters orantılıdır [17].

Omentini inceleyen çok sayıda çalışma çelişkili bulgular elde edilmiştir. Bazıları düşük kalorili bir diyetten sonra omentinin plazma konsantrasyonunun arttığını bildirirken [18], [19] bazı çalışmalar bu diyetlerin omentin plazma konsantrasyonunda bir azalmaya yol açtığını ortaya çıkardı [20], [21].

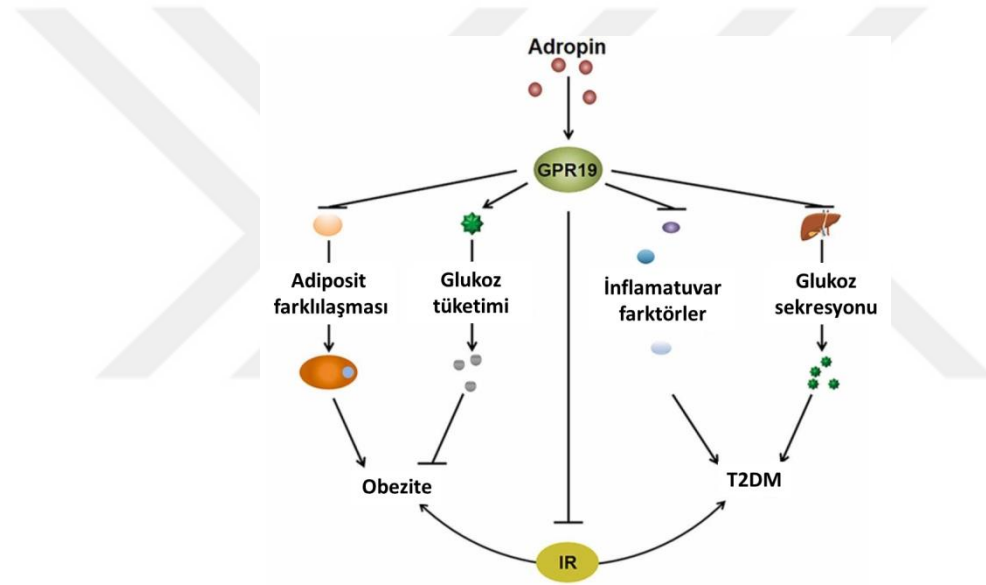
Çok düşük kalorili bir diyetle, soya fasulyesi yağı veya susam yağına yanıt olarak omentinin plazma konsantrasyonunda herhangi bir değişiklik olmamıştır [17], fakat ilginç bir şekilde, daha düşük doymuş yağ asidi alımı ile daha yüksek omentin plazma konsantrasyonları saptanmıştır [22]. Ancak başka bir çalışmada, omentinin plazma konsantrasyonları ile toplam enerji alımı ve makro besinler arasında bir ilişki gözlenmemiştir [23]. Yüksek yağlı diyetin omentin plazma konsantrasyonu üzerindeki etkileri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Feng ve ark. [24] yüksek yağlı diyet grubunda kontrole kıyasla azalmış bir omentin plazma konsantrasyonu göstermiştir. Fakat başka bir çalışmada yüksek yağlı diyet grubu ile kontrol arasında bir fark bulunmamıştır [25]. Benzer diğer bir çalışmada, susam yağı omentin plazma konsantrasyonu üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir [26].

Özetle, diyet yağının omentin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini inceleyen bu deneysel hayvan çalışmaları, yüksek yağlı diyetlerin omentin gen ekspresyonunu azaltabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, omentin plazma konsantrasyonları ile ilgili sonuçlar gen ekspresyon değişiklikleri ile tutarlı değildir. Diyet alımındaki uzun vadeli değişikliklerin, özellikle düşük yağ içerikli bir diyetin ve daha yüksek bir OZYA ve daha düşük SFA alımının, muhtemelen gelişmiş insülin duyarlılığı ve gelişmiş inflamasyon seviyeleri yoluyla omentin plazma konsantrasyonunu artırabileceği görülmektedir [17].

1.2.3. Adropin

Adropin ilk olarak melanokortin-3 reseptör eksikliği olan obez farelerde keşfedilmiştir [27]. Adropin adı, "tutuşmuş" anlamına gelen Latince "aduro" kökünden ve "yağ" anlamına gelen "pinquis" kelimesinden türetilmiştir ve bu, adipoz ve kahverengi yağ dokusunda yağların değiştirilmesi yoluyla hızlandırılmış yağ yakımının kombinatoriyal anlamına işaret eder. Adropin, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynayan 76 amino asitten oluşan bir proteindir ve adropinin aktif kısmı, enerji homeostazı

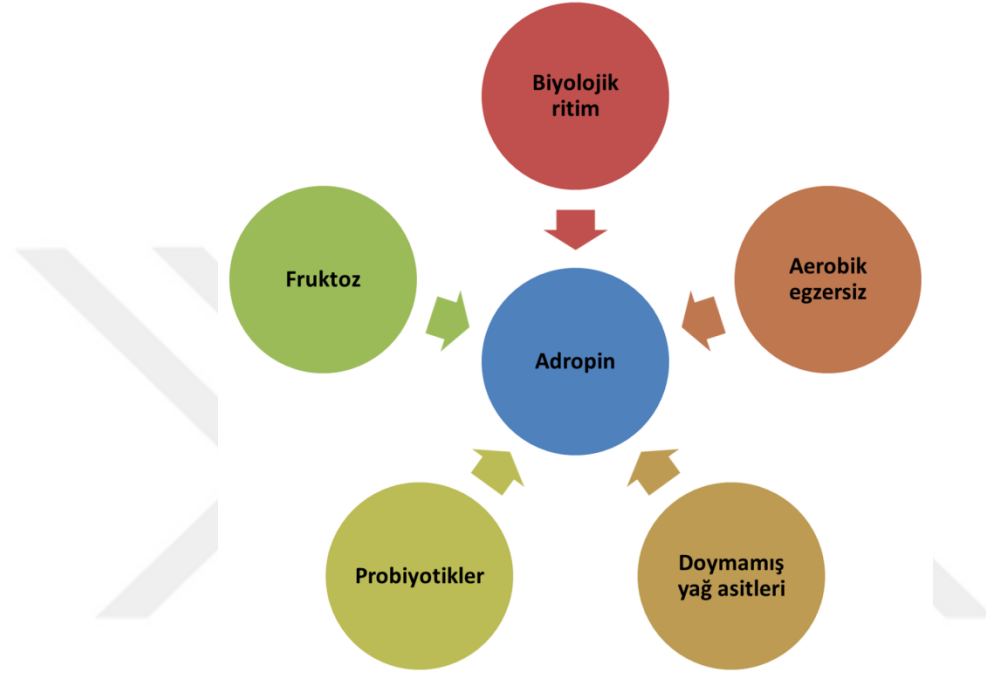
ile ilişkili gen (ENHO) ile kodlanan 34-76 kalıntıda bulunur [28], [29]. Adropin eksikliği, otoimmün hastalıklar, obezite, T2DM ve komplikasyonları dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olur (Şekil 1.2). Adropin pankreas, karaciğer, böbrek, beyin, kalp, iskelet kası ve ince bağırsak gibi bir dizi doku ve organda eksprese edilebilir, baskın ekspresyon ise karaciğerdedir. Uzun süreli yüksek yağlı diyet tarafından indüklenen obez kişilerde adropin ilişkili gen ENHO'nun ekspresyonu azalır [28] . Adropin sekresyonu, yaş uzadıkça azalma eğilimi gösterir [30] . Adropin seviyeleri vücut ağırlığı, cinsiyet, çeşitli diyet tercihlerinden etkilenir. Serum adropin seviyeleri, 48 saat boyunca yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde yükselirken, insanlarla yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi ile ters korelasyon gösterir[31]. Ayrıca kadınların dolaşımdaki adropin seviyeleri erkeklere kıyasla daha düşüktür[31].



Şekil 1. 3. Adropinin obezitedeki olası etkisi. Adropin, glikoz tüketimini uyarması ve adipositlerin farklılaşmasını engelleyerek yağ oluşumunu azaltması ile obezitenin ilerlemesini hafifletir [27].

Adropin salgılanması çoğunlukla diyetlerden etkilenir ve bazı fonksiyonel besinler de adropinin salgılanmasında diyet müdahalesi için yeni bir yol sağlayan adropinin oluşumunda ve salgılanmasında önemli bir düzenleyici rol oynar. Bilindiği gibi balık yağı n-3 doymamış yağ asitleri açısından zengindir ve kalp-damar hastalıklarına karşı koruyucu etkisi vardır. Aynı zamanda balık yağı, adropin salgılanmasını etkili bir şekilde artırabilir, böylece günlük diyet, doymamış yağ asitleri veya balık yağı ile zenginleştirilmiş gıdaların veya takviyelerin uygun şekilde alınması gerekir [27]. Benzer şekilde, probiyotikler adropin salgılanmasını teşvik etme potansiyeli göstermiştir [32].

Biyolojik ritmin ile insan ya da hayvan fark etmeksizin adropin salgılanmasının arasında bir ilişkisi vardır. Bir dizi deney, adropin salgılanmasının geceleri sindirimin en yoğun olduğu zamanda diliminde olduğunu göstermektedir [33] (Şekil 1.3). Bununla birlikte, biyolojik ritim ve adropin üzerine mevcut çalışmalar son derece sınırlıdır ve biyolojik ritmin fonksiyonel düzenlemesi, adropin salgılanması ve altta yatan düzenleyici mekanizmalar ile ilişkisini aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



Şekil 1. 4. Adropin salgılanmasını uyaran potansiyel faktörler [27].

Çok sayıda metabolik etkileri bulunan adropin iskelet kaslarında glikoz ve lipidlerin metabolizmasını kontrol eder. Hepatik glikoz üretimini baskılar ve karaciğerde insülin duyarlılığını artırır[31]. Buna ek olarak dolaşımdaki adropinin çok sayıda kardiyovasküler hastalıkta iyileştirici etkisi vardır [31]. Hepatosit hasarına karşı koruyarak karaciğer fonksiyonunu iyileştirebilmektedir [31].

Adropin, obezite ile ilişkili hiperinsülinemi, lipid/glukoz homeostazı ve enerji metabolizmasında bir düzenleyicidir[34]. Salgılanmasına diyet makro besinleri aracılık eder. Adropinin literatürde tip 2 diyabet, diyabetik nefropatiler, koroner ateroskleroz, hipertansiyon, polikistik over hastalığı gibi birçok hastalıkta azaldığı gösterilmiştir[34]. Sistemik adropin enjeksiyonları iskelet kası insülin duyarlılığını artırmakta ve kilo kaybını teşvik etmektedir [34].

1.2.4. Leptin

Leptin, iştahı düzenleyen ve obezitenin gelişiminde kilit bir faktörü temsil eden yağ dokusu tarafından salgılanan bir hormondur [35]. Gıda alımını ve vücut ağırlığını etkili bir şekilde azaltabilmesine rağmen obez bireylerde dolaşımdaki leptin seviyesi yüksektir ve eksojen leptin uygulanmasına karşı duyarsızlardır. Obez bireylerde leptinin anoreksijenik etki göstermemesi ve klinik yararlılığı olmaması durumuna leptin direnci denir [36].

Leptine karşı doku duyarlılığındaki azalma, obezitenin ve insülin direnci ve dislipidemi gibi metabolik bozuklukların gelişmesine yol açar. Adipositlerde leptin düzeylerindeki bir azalma, gerekli leptin seviyesine ulaşılan kadar yağ dokusu hacminde artışlara neden olabilir [35].

İnsanlarda, serum leptin düzeyleri vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesi ve adipositlerin büyüklüğü ile pozitif korelasyon gösterir.[37] Serbest yağ asitleri, östrojen, TNF- α veya bozulmuş böbrek klirensi gibi birçok faktörün leptin sekresyonunu uyarır[37]. Hormonlar ve beslenme durumu da obeziteden bağımsız olarak serum leptin düzeylerini etkiler. Leptin düzeyleri genellikle yemek tüketiminden 4-7 saat sonra, esas olarak insülin ile uyarılmış glikoz kullanımının bir sonucu olarak artar, bu da mRNA transkripsiyonunun yukarı regülasyonuna ve leptinin deri altı ve omental yağ dokusundan salınmasına yol açar [37]. Ayrıca, yüksek leptin seviyeleri, hastaların diyetle bağlı obeziteye yatkınlığını artırır. Leptin seviyelerinde daha fazla artışa ve mevcut leptin direncinin şiddetlenmesine yol açan bir kısır döngüye neden olur. Bu da leptinin kendisinin "leptin kaynaklı leptin direnci" olarak adlandırılan direncinin gelişiminde önemli bir rol oynadığını gösterir [35].

Leptin gıda alımını, vücut kütlesini, üreme fonksiyonunu düzenler ve fetal büyüme, proinflatuar immün yanıtlar, anjiyogenez ve lipolizde hayati bir rol oynar[38]. Dolaşımdaki leptin konsantrasyonu açlık veya enerji kısıtlaması sırasında azalırken yeniden beslenme, aşırı beslenme ve cerrahi stres sırasında artar[38].

Yağ hücreleri arttığında, leptin seviyeleri orantılı olarak artar ve leptin, daha sonra beyindeki gıda alımını inhibe etmek ve enerji harcamasını artırmak için sinyaller gönderen leptin reseptörlerine (LEP-R) bağlanır[38]. Buna rağmen kalori alımı enerji harcamasını aşmaya devam ettiğinde kilo alımı gerçekleşir.

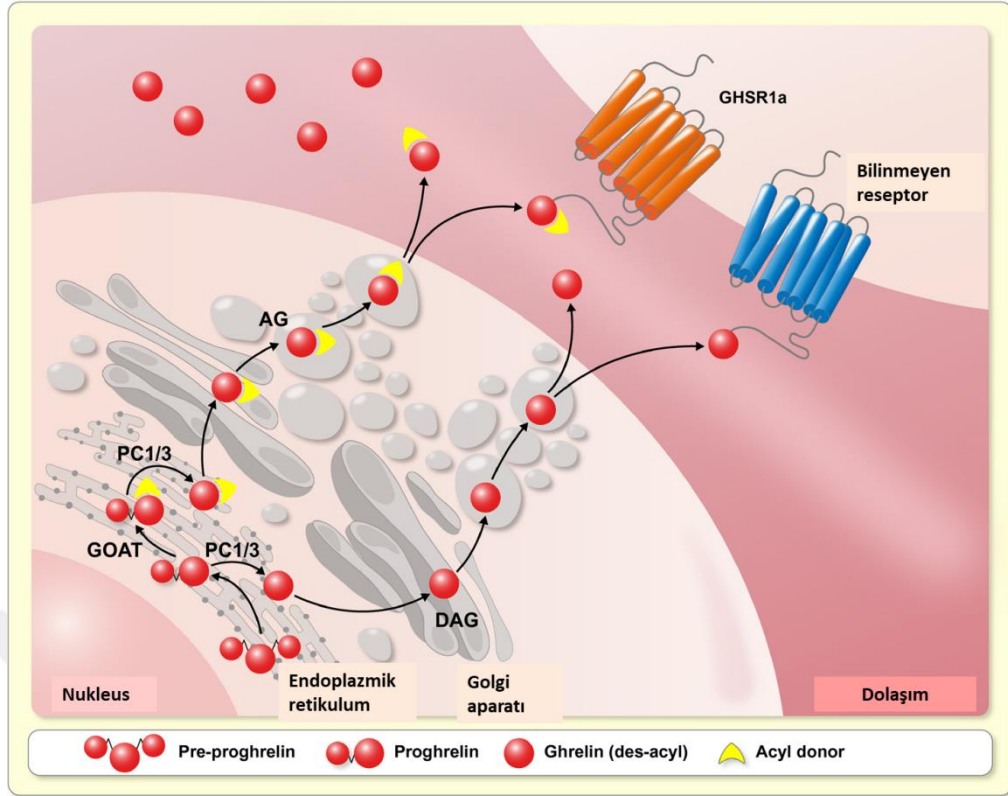
Leptin öncelikle beyaz yağ dokusunda üretilir. Yine de, kahverengi yağ dokusu, plasenta, fetal doku, mide, kaslar, kemik iliği, dişler ve beyin dahil olmak üzere diğer vücut dokularında daha küçük miktarlar tespit edilmiştir[38]. Leptin, kanda hem serbest hem de proteine bağlı formlarda dolaşır. Leptinin serbest formu biyolojik olarak aktif formdur. Serbest ve bağlı leptin arasındaki denge leptin biyoyararlanımını düzenler. Leptin, reseptör aracılı taşıma yoluyla merkezi sinir sistemine (koroid pleksus bölgesi) girebilir[38].

Gıda alımı ve toplam vücut yağı leptin sekresyonunu düzenler. İnsülin, leptin üretiminin birincil düzenleyicisidir. Uzun süreli hiperinsülinemi leptinin plazma konsantrasyonunda artışa neden olurken kısa süreli hiperinsülinemi böyle bir değişikliğe neden olmaz[38]. Ayrıca insülin infüzyonu insanlarda plazma leptin konsantrasyonunu artırır[38]. 24 saat boyunca yüksek yağlı bir diyetin uygulanmasına bağlı olarak glikoz metabolizmasındaki değişiklikler, insan dolaşımındaki leptin seviyesinin azalmasını açıklamaktadır [38].

1.2.5. Ghrelin

Ghrelin 28 aminoasitli açlık hormonudur. Mide mukozasındaki P / D1 tipi olarak sınıflandırılan endokrin hücreler tarafından salgılanır[39]. İştahı ve gıda alımını kontrol eden gastrointestinal hormonlardan sadece ghrelin oreksijenik etkiye sahiptir[40]. Gastrointestinal sistemin tüm bölümleri eşit bir ghrelin reseptörü dağılımına sahiptir. Ghrelin sentezi ve salgılanması, açlık ve patolojik durumlar gibi farklı koşullardan etkilenir. Açlık dönemlerinde en yüksek seviyeye ulaşır ve bu da açlığı şiddetlendirir. Yemekten hemen sonra seviyesi düşer ve tokluk gelişir[40]. Uzun süre yüksek kalorili diyetle beslenme ve uzun süre yağ oranı yüksek beslenme ve obezite midede ghrelin üretiminin azalmasına neden olur[40]. Ghrelin ayrıca sinir sisteminin duyuşal işlevi üzerinde de bir etkiye sahiptir[40]. Koku alma sistemini kokulara karşı daha duyarlı hale getirir. Sağlıklı insanlarda kalp hızını değiştirmeden ortalama arter basıncında düşüşe yol açan vazodilatatör etkilere sahiptir [40].

Ghrelin, tüm vücut dokularında yaygın olarak dağılmış ve özellikle ağız boşluğu, mide, bağırsak ve cilt gibi spesifik olmayan bağışıklık organlarında bol miktarda bulunan doğal bir antimikrobiyal ve antiinflamatuvar peptit olarak görünür ve doğuştan gelen bağışıklık ve enfeksiyonlara karşı yanıt için koruma rolü sağlar (Şekil 1.5) [41].



Şekil 1. 5. Ghrelin'in ekspresyon sonrası işlenmesinin şematik gösterimi.

Endoplazmik retikulumda, pre-proghrelin peptitleri, daha sonra ghrelin O-asiltransferaz (GOAT) enzimi tarafından asile edilebilen proghrelin oluşturmak üzere bölünür. Son bir işleme adımında, prohormon dönüştürücü PC1/3 proghrelin peptitlerini ayırarak Golgi aparatı tarafından salgı veziküllerine paketlenen olgun asil ghrelin (AG) ve des-asil grelin (DAG) formlarını üretir. Salgılamadan sonra AG, büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü 1a'yı (GHSR1a) aktive ederken, DAG kendi henüz tanımlanamayan reseptörünü aktive edebilir [42].

1.2.6. Yağ Asitleri

Yağ asitleri; zincir uzunluğuna, çift bağların bulunup bulunmamasına ve çift bağların konumuna göre sınıflandırılır. Beş ve daha az karbon atomuna sahip olanlar kısa zincirli yağ asidi (KZYA), 6-12 karbon atomuna sahip olanlar orta zincirli yağ asidi(OZYA),13-20 karbon atomuna sahip olanlar ise uzun zincirli yağ asidi(UZYA) olarak adlandırılır[43]. Yağ asitleri basit bir enerji kaynağı olmanın yanı sıra hücre içi ve hücre dışı sinyal molekülleri olarak da görev yapar[43]

Açlık sırasında yağ dokusu depolarından hidrolize edilen kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitleri dokulara enerji sağlamak için kullanılır. Özellikle KZYA'lar, kalın bağırsakta sindirilemeyen polisakkaritlerin ve proteinlerin bakteriyel anerobik fermantasyonu ile üretilen ana metabolitlerdir[43]. Kolonositler tarafından emilirler veya hepatositler tarafından metabolize edilmek üzere portal dolaşıma taşınırken kalan KZYA'lar sistemik dolaşıma girerler.[43]

Kısa ve orta zincirli yağ asitleri, memelilerde enerji metabolizmasının ve anabolik süreçlerin önemli substratıdır. KZYA'lar çoğunlukla kolonik bakteriler tarafından üretilir ve ağırlıklı olarak enterositler ve karaciğer hücreleri tarafından metabolize edilirken OZYA'lar çoğunlukla süt ve süt ürünleri de dahil olmak üzere diyet trigliseritlerinden kaynaklanır. KZYA ve OZYA'ların bir ortak özelliği de mitokondride açıl-CoA tiyoesterlerine bağlanmalarıdır. Bütirat ve diğer KZYA apoptozu indükler ve hücre proliferasyonunu kontrol eder. Böylece enerji metabolizması, gen ekspresyonu, iyon kanalları ve bağışıklık süreçlerinin önemli düzenleyicileridir [43].

1.2.6.1. Bütirik Asit

Keskin bir kokuya sahip kısa zincirli bir yağ asididir. Kısa zincirli yağ asitleri mukoza hücreleri tarafından çok hızlı emilir ve metabolize edilir. Oral yoldan verildiğinde emilimi ve metabolizasyonu ağız boşluğunda başlar ve tüm gastrointestinal sistem astarı boyunca devam ederek ince bağırsağa ulaşır.

Kalın bağırsak mukozasının immün yanıtında rol oynar ve hayvanlarda antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Gen ekspresyonunu ve protein sentezini sağladığı için mukoza hücrelerinin çoğalması, olgunlaşması ve farklılaşması üzerinde doğrudan etkiye sahiptir [44].

İnsan kolonunda en bol bulunan KYZA'lardan biri olan bütirik asit, bağırsak epiteli tarafından hızla tüketilir ve kolonositler tarafından öncelikle bir enerji kaynağı olarak kullanılır ve aynı zamanda bağırsak homeostazının önemli bir düzenleyicisidir [43].

1.2.6.2. Kaprilik Asit

Doymuş bir yağ asidi olan kaprilik (oktanoik) asit orta zincirli yağ asitleri sınıfına aittir. OZYA'lar, süt ürünlerinde, palmye çekirdeğinde ve hindistan cevizi yağında bulunmaktadır. OZYA'ların özellikle adipoz dokuda (UZYA'lara kıyasla) yüksek katabolizma ve düşük doku depolanmasına yol açan fizyolojik etkileri vardır [45].

Kaprilik asit, insan vücudunda eser miktarda üretilirken hindistan cevizi yağında ve keçi sütünde bol miktarda bulunur. Karaciğer hücrelerinde glikolizi bloke ederek kan şekerini düşürür. Ghrelin ile birleştiğinde (kaprilat grelin), büyüme hormonu sekresyonu, iştahın uyarılması (oreksijenik etki), glikoz homeostazı ve adipozite gibi diğer fizyolojik yolları da kontrol eder [46].

1.2.6.3. Oleik Asit

Oleik asit, zeytinyağının ana bileşenidir (%70-80) hem diyet hem de endojen sentez yoluyla üretilir. Oleik asit, insanlarda endojen olarak sentezlenebildiği için esansiyel bir yağ asidi değildir. Esas kaynağı zeytinyağı olan ve insan diyetinde en bol bulunan tekli doymamış yağ asididir. Beyinde, membran fosfolipitlerinin büyük bir bileşenidir ve miyelinde oldukça bol miktarda bulunur. Majör depresif bozuklukları ve Alzheimer hastalığı olan hastaların beyinlerinde oleik asit düzeyinde önemli bir azalma gözlenmiştir [47].

Zeytinyağında bulunan oleik asidin, mevcut polifenollerle birlikte, normal kan kolesterol seviyelerinin korunmasına katkıda bulunduğunu bilinmektedir. Bununla birlikte pankreas ve karaciğer salgı aktivitesinin artması, gastrik ülser riskinin azaltılması ile de ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, OZYA'lar plazma lipitlerini ve lipoprotein kompozisyonunu değiştirebilir ve böylece inflamasyonu, oksidatif stresi ve pıhtılaşmayı azaltabilir ve glikoz homeostazını ve kan basıncını iyileştirebilir. [48]

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. HAYVANLAR

Çalışmada kullanılan hayvanlar Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Laboratuvarda 23 °C oda ısısında, 60±%5 nem ve 12:12 aydınlık-karanlık döngüsünde optimal değerlerde tutulan, besin ve su alımları serbest olan, 2-3 aylık ve 230±30 gr ağırlığında 49 adet Wistar cinsi erkek sıçan kullanılmıştır.

2.2. MADDELER VE DOZLARI

Çalışmada, bütirik asit, kaprilik asit ve oleik asit olmak üzere üç fark yağ asidi kullanılmıştır. Bu yağ asitlerinden her birinden 100 mg/kg dozu oral olarak verilmiştir. Anestezik olarak 90 mg/kg ketamin hidroklorür (Keta-Control, Mefar İlaç Sanayi A.Ş., İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür (Vetaxyl, VET-AGRO Sp. z o.o., ul. Lublin, Polonia) ile intramüsküler (im) kullanılmıştır. Tüm ilaçlar günlük olarak hazırlanmıştır.

2.3. DENEY GRUPLARI, MADDELER VE VERİLİŞ YOLLARI

Sıçanlarda oluşturulan gruplar ve yapılan uygulamalar Çizelge 2.1'de açıklanmıştır. Sıçanlar Çizelge 2.1' gösterildiği gibi rastgele 7 alt gruba ayrılmıştır. Bu gruplar, yapılan uygulamalar ve verilen maddeler Çizelge 2.1 ve 2.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 2. 1. Oluşturulan gruplar ve uygulamaların içeriği.

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Şekli	Hayvan Sayısı
1	Kontrol (K)	Salin	1 ml/kg	Oral	7
2	Bütirik Asit (BA)	Bütirik Asit	100 mg/kg	Oral	7
3	Kaprilik Asit (KA)	Kaprilik Asit	100 mg/kg	Oral	7
4	Oleik Asit (OA)	Oleik Asit	100 mg/kg	Oral	7
5	Bütirik Asit+Kaprilik Asit (BA+KA)	Bütirik Asit+Kaprilik Asit	100 mg/kg +100 mg/kg	Oral	7
6	Bütirik Asit+Oleik Asit (BA+OA)	Bütirik Asit+Oleik Asit	100 mg/kg +100 mg/kg	Oral	7
7	Kaprilik Asit+Oleik Asit (KA+OA)	Kaprilik Asit+Oleik Asit	100 mg/kg +100 mg/kg	Oral	7

Çizelge 2. 2. Uygulama prosedürü

Grup No	Grup Adı	Uygulama Prosedürü
1	Kontrol (K)	21 günlük çalışma süresince sadece salin uygulaması yapılmıştır
2	Bütirik Asit (BA)	21 günlük çalışma süresince sadece bütirik asit uygulaması yapılmıştır
3	Kaprilik Asit (KA)	21 günlük çalışma süresince sadece kaprilik asit uygulaması yapılmıştır
4	Oleik Asit (OA)	21 günlük çalışma süresince sadece oleik asit uygulaması yapılmıştır
5	Bütirik Asit+Kaprilik Asit (BA+KA)	21 günlük çalışma süresince Bütirik Asit+Kaprilik Asit uygulaması yapılmıştır
6	Bütirik Asit+Oleik Asit (BA+OA)	21 günlük çalışma süresince Bütirik Asit+Oleik Asit uygulaması yapılmıştır
7	Kaprilik Asit+Oleik Asit (KA+OA)	21 günlük çalışma süresince Kaprilik Asit+Oleik Asit uygulaması yapılmıştır

2.4. HAYVANLARIN TARTILMASI

Çalışma süresince yağ asidi uygulamasının hayvanların ağırlık değişimleri üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla, hayvanlar çalışmanın başında ve sonunda ağırlıkları ölçülmüştür.

2.5. ÇALIŞMANIN SONLANDIRILMASI

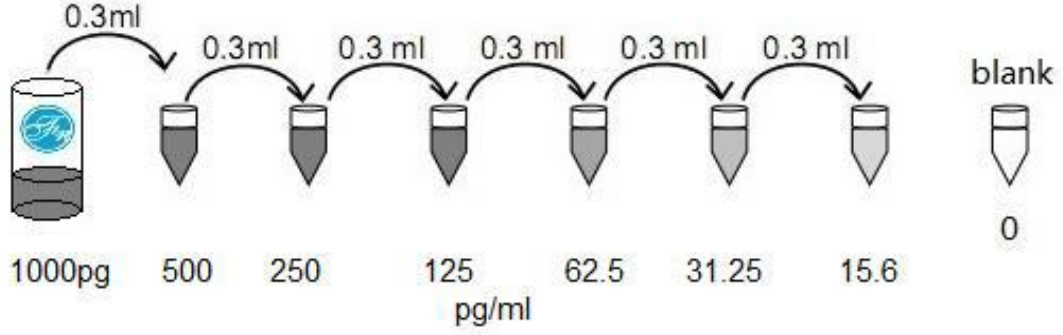
Gruplarda bulunan hayvanlar son uygulamadan sonra ketamin/ksilazin anestezi altında kardiyak puncture metoduyla kalbinden kan alınmıştır. Hayvanlar daha sonra anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edilmiştir. Alınan kan örnekleri 15 dk 4000 rpm de santrifüj edilerek serumları çıkartılarak -80 °C’de analizler yapılmaya kadar saklandı.

2.6. ELISA TESTİ PROSEDÜRÜ

Nesfatin, omentin, adropin, leptin ve ghrelin seviyelerine Elisa (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri ile bakılmıştır. Toplanan serum örneklerinden Nesfatin-1, omentin, adropin, leptin ve ghrelin düzeylerini belirlemek için ticari kitler kullanıldı. Bunun için rat nesfatin-1 (Cat. ELK4864), rat omentin (Cat: ELK2005), rat adropin (Cat: ELK9286), rat leptin (Cat: ELK1244) ve rat ghrelin (Cat: ELK7752) ELK marka elisa kitleri (ELK biotechnology CO., LTD, Hubei, ÇİN) kullanıldı. Tüm parametreler kit prosedürüne uygun olarak eliza okuyucu cihazı (Epoch Microplate Spectrophotometer, BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, USA) ile ölçüldü.

2.6.1 Elisa Testi Prosedüründe Standartların Hazırlanması

1. Kitler ve lizatlar çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir. Oda sıcaklığına getirilen serumlar vorteks ile homojenize edilmiştir.
2. Homojen hale gelen örnekler ürün kullanım protokolündeki öneriler doğrultusunda dilue edilmiştir (Şekil 2.1).
3. Standartların seyreltilmesi için 6 adet ependorf tüpü hazırlanarak numaralandırılmıştır.
4. Her bir tüpe 300 µl “*standart dilüsyon solüsyonu*” eklenir. Daha sonra bir önceki basamakta hazırlanan orijinal standarttan pipetaj yapılarak sırasıyla 300 µl dilue edilen standartlar ile diğer tüplere 300 µl aktarım yapılmıştır.
5. Sonuçta orijinal standart dahil olmak üzere farklı konsantrasyonda 7 adet standart elde edilmiştir.
6. Bu standartların yoğunluğu sırasıyla 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62.5pg/ml, 31.25 pg/ml, 15.6pg /ml olmuştur(ilk konsantrasyona bağlı olarak değişiklik gösterebilir) .



Şekil 2. 1. Standart solüsyonların hazırlanmasının şematik gösterimi.

2.6.2 Elisa Testi Prosedüründe Well'lerin Hazırlanması

1. Hazırlanan 7 standartlardan 1. Well (kuyucuk) boş kalacak şekilde yukarıdan aşağıya sırasıyla 100 µl standart eklenmiştir.
2. Daha sonra 100 µl dilue edilen serumlar well'lere eklenmiştir.
3. Hazırlanan mikro elisa plate'nin üstü seal bantla kapatılarak 37 ° C'de 90 dakika inkübe edilmiştir.
4. İnkübasyondan sonra seal bant çıkartılarak plate 3 kez her defasında 350 µl ile manuel olarak yıkanmıştır. (inkübasyon sırasında istenmeyen bağların temizlenmesi ve arındırılması için)
5. Manuel yıkamadan sonra boş well dahil olmak üzere tüm well'lere 100 µl Biotin-antikoru eklenerek üstü seal bantla kapatılıp tekrar 37 ° C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.
6. İkinci inkübasyon işleminden sonra seal bant tekrar çıkartılarak plate 3 kez her defasında 350 µl ile manuel olarak yıkanmıştır.
7. Manuel yıkamadan sonra boş well dahil olmak üzere tüm well'lere 100 µl HRP-Streptavidin (SABC) eklenerek üstü seal bantla kapatıldı ve tekrar 37 ° C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.
8. Üçüncü inkübasyon sonrası plate 5 kez 350 µl (5 X 350 µl) yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır.
9. Manuel yıkamadan sonra boş well dahil olmak üzere tüm well'lere 100 µl TMB substrat eklenerek üstü seal bantla kapatılacak ve tekrar 37 ° C'de 15-30 dakika inkübe edilmiştir.(renk değişimi gözlemlenene kadar)
10. Renk değişimi sonra 50 µl “stop solüsyonu” eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır.

11. Renk değişiminden sonra plate 450 nm dalga boyunda spektrofotometre ile okutularak optik yoğunlukları kayıt edilmiştir.

2.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Serum nesfatin, omentin, adropin, leptin ve ghrelin seviyesi değerleri bakımından grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanıldı. Vücut ağırlıkları Two-Way ANOVA ile analiz edildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P \leq 0.05$ kabul edilmiştir. Analizlerde Prism 9 programı kullanıldı.



3. BULGULAR

3.1. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN NESFATİN-1 SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

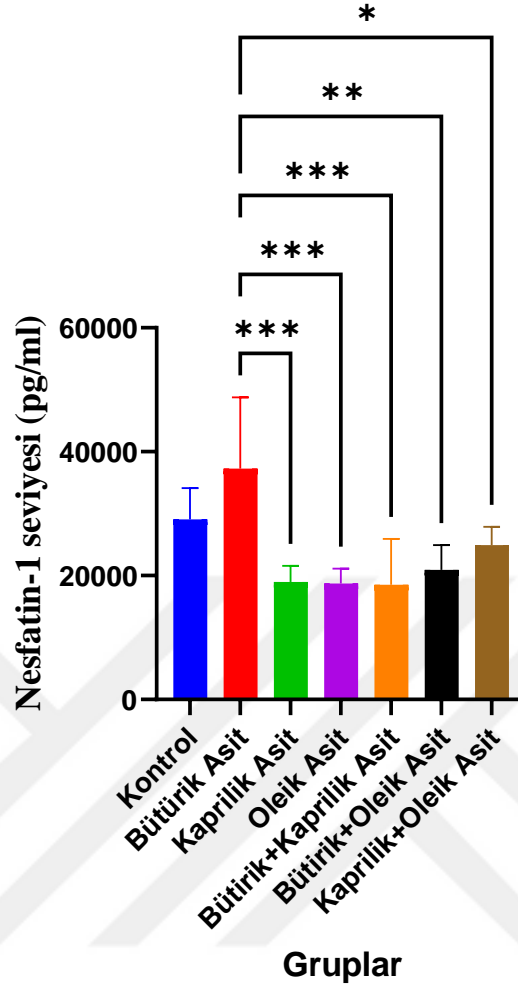
Gruplar nesfatin-1 seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi (P=0,0002) (Çizelge 3.1, Şekil 3.1). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, Bütirik Asit grubunun nesfatin-1 seviyesi değerleri Kaprilik Asit, Oleik Asit, Bütirik Asit+Kaprilik Asit, Bütirik Asit+Oleik Asit ve Kaprilik Asit+Oleik Asit gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, p=0,0007, p=0,0006, p=0,0005, p=0,0029 ve p=0,0391).

Çizelge 3. 1. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin nesfatin-1 seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort (pg/ml)	SD	Min (pg/ml)	Maks (pg/ml)	P
	Kontrol	7	29050	5061	23070	36500	
	Bütirik Asit	7	37282	11474	30150	57480	
	Kaprilik Asit	7	18978*	2587	15140	21650	
Nesfatin-1	Oleik Asit	7	18720*	2412	15970	22430	0,0002
	Bütirik+Kaprilik Asit	7	18518*	7389	10330	28160	
	Bütirik+Oleik Asit	7	20929*	3990	15953	26280	
	Kaprilik+Oleik Asit	7	24902*	2982	21110	29040	

(*Bütirik Asit grubuna göre anlamlı)

Diğer grupların ortalama nesfatin-1 seviyeleri Kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0,05) (Çizelge 3.1, Şekil 3.1).



Şekil 3. 1. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin nesfatin-1 seviyesi üzerine etkisi
 (*p<0,05, ** p<0,001 ve ***p<0,001)

3.2. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN OMENTİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

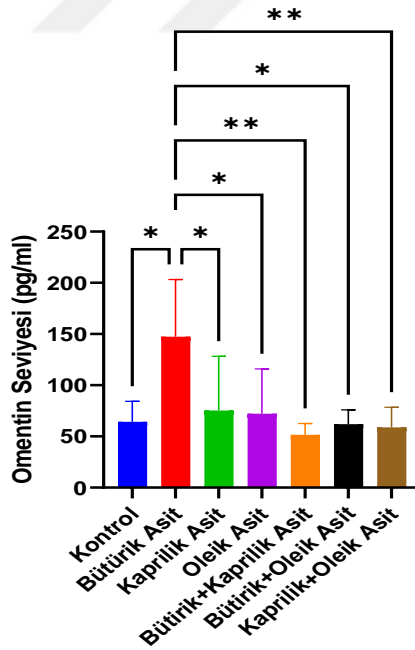
Gruplar omentin seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi (P=0,0043) (Çizelge 3.2, Şekil 3.2). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, Bütirik Asit grubunun ortalama omentin seviyesi Kontrol, Kaprilik Asit, Oleik Asit ve Bütirik Asit+Kaprilik, Bütirik Asit+Oleik Asit ve Kaprilik Asit+Oleik Asit gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, p=0,0154, p=0,0488, p=0,0334, p=0,0037, p=0,0120 ve p=0,0084).

Çizelge 3. 2. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin omentin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort (pg/dl)	SD	Min (pg/dl)	Maks (pg/dl)	P
Omentin	Kontrol	7	64,3*	19,9	46,9	97,4	0,0043
	Bütirik Asit	7	147,3	55,9	68,3	202,8	
	Kaprilik Asit	7	75,3*	52,9	42,1	168,6	
	Oleik Asit	7	72,2*	43,9	24,8	141,5	
	Bütirik+Kaprilik Asit	7	51,5*	11,2	39,2	69,7	
	Bütirik+Oleik Asit	7	62,0*	14,1	44,8	78,4	
	Kaprilik+Oleik Asit	7	58,8*	19,7	26,7	72,6	

(*Bütirik Asit grubuna göre anlamlı)

Kaprilik Asit ve Oleik Asit gruplarının omentin seviyesi değerleri diğer gruplara (Bütirik Asit grubu hariç) göre yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Çizelge 3.2, Şekil 3.2).



Şekil 3. 2. Kısa, Orta, Uzun Zincirli Yağ Asitlerinin omentin seviyesi üzerine etkisi

(* $p<0,05$, ** $p<0,001$).

3.3. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN ADROPİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

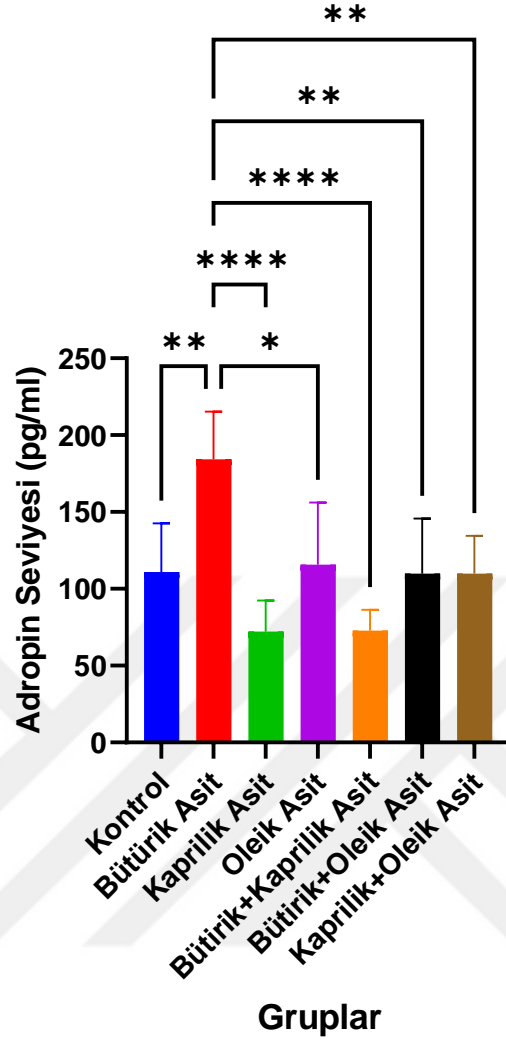
Gruplar adropin seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P < 0,0001$) (Çizelge 3.3, Şekil 3.3). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, Bütirik Asit grubunun ortalama adropin seviyesi Kontrol, Kaprilik Asit, Oleik Asit ve Bütirik Asit+Kaprilik, Bütirik Asit+Oleik Asit ve Kabrilik Asit+Oleik Asit gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, $p=0,0085$, $p < 0,0001$, $p=0,0159$, $p < 0,0001$, $p=0,0081$ ve $p=0,0081$).

Çizelge 3. 3. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin adropin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort (pg/dl)	SD	Min (pg/dl)	Maks (pg/dl)	P
	Kontrol	7	111,0*	31,5	73,5	160,3	
	Bütirik Asit	7	184,2	31,1	143,8	228,1	
	Kaprilik Asit	7	72,3*	20,2	42,9	91,0	
Adropin	Oleik Asit	7	115,8*	40,4	71,1	168,4	0,0001
	Bütirik+Kaprilik Asit	7	72,8*	13,5	56,1	89,8	
	Bütirik+Oleik Asit	7	110,0*	35,8	88,1	173,3	
	Kaprilik+Oleik Asit	7	109,9*	24,7	82,0	137,4	

(*Bütirik Asit grubuna göre anlamlı)

Kaprilik Asit ve Bütirik Asit+Kaprilik Asit gruplarının adropin seviyesi değerleri diğer gruplara göre düşük olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Çizelge 3.3, Şekil 3.3).



Şekil 3. 3. Kısa, Orta, Uzun Zincirli Yağ Asitlerinin adropin seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01 ve ****p<0,0001).

3.4. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN LEPTİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

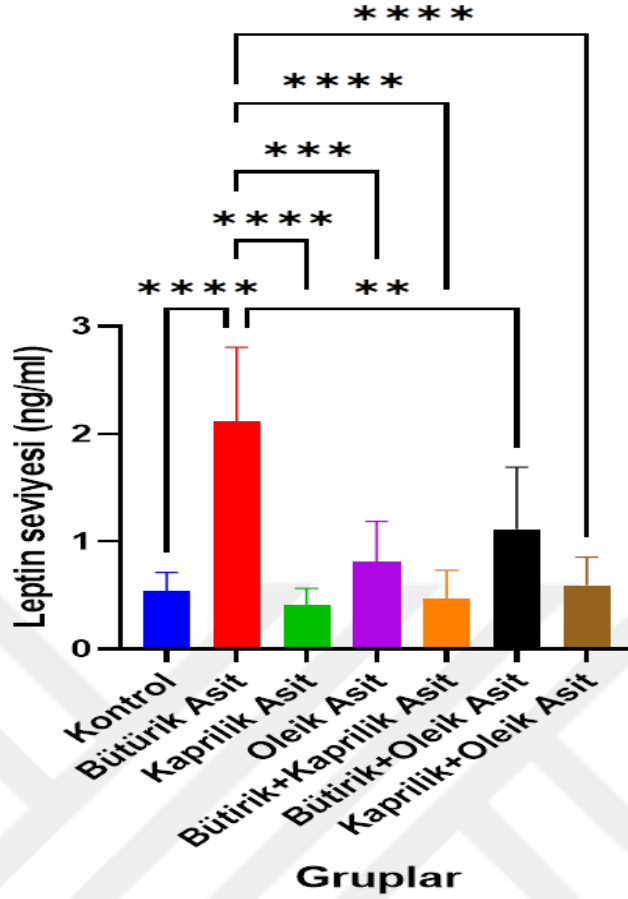
Leptin seviyesi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,0001$) (Çizelge 3.4, Şekil 3.4).

Çizelge 3. 4. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin leptin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ort (ng/ml)	SD	Min (ng/ml)	Maks (ng/ml)	P
Leptin	Kontrol	7	0,54*	0,2	0,35	0,82	
	Bütirik Asit	7	2,11	0,7	1,53	3,22	
	Kaprılık Asit	7	0,41*	0,2	0,21	0,58	
	Oleik Asit	7	0,81*	0,4	0,42	1,29	<0,0001
	Bütirik+Kaprılık Asit	7	0,47*	0,3	0,29	0,94	
	Bütirik+Oleik Asit	7	1,11*	0,6	0,52	1,76	
	Kaprılık+Oleik Asit	7	0,59*	0,3	0,41	1,00	

(*Bütirik Asit grubuna göre anlamlı)

Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, Bütirik Asit grubunun leptin seviyesi değerleri Kontrol, Kaprılık Asit, Oleik Asit, Bütirik Asit+Kaprılık Asit, Bütirik Asit+Oleik Asit ve Kaprılık Asit+Oleik Asit gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p=0,0004$, $p<0,0001$, $p=0,0089$ ve $p<0,0001$). Bütirik Asit+Oleik Asit grubunun ortalama leptin seviyesi diğer gruplara göre (Bütirik asit grubu hariç) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Çizelge 3.4, Şekil 3.4).



Şekil 3. 4. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin leptin seviyesi üzerine etkisi (**p=0,0089, ***p=0,0001 ve ****p<0,0001).

3.5. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN GHRELİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

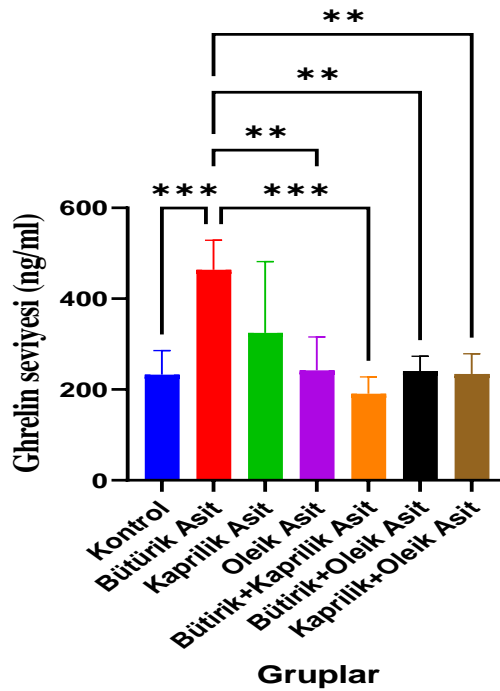
Gruplar ghrelin seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi (P=0,0001) (Çizelge 3.5, Şekil 3.5). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, Bütirik Asit grubunun ortalama ghrelin seviyesi Kontrol, Oleik Asit ve Bütirik Asit+Kaprilik, Bütirik Asit+Oleik Asit ve Kabrilik Asit+Oleik Asit gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, p=0,0010, p=0,0017, p=0,0001, p=0,0015 ve p=0,0011).

Çizelge 3. 5. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin ghrelin seviyesi üzerine etkisi
ghrelin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort (ng/ml)	SD	Min (ng/ml)	Maks (ng/ml)	P
Ghrelin	Kontrol	7	232,5*	53,3	181,1	294,8	0,0001
	Bütirik Asit	7	463,6	65,3	368,9	515,4	
	Kaprilik Asit	7	325,0	156,6	177,9	568,3	
	Oleik Asit	7	242,1*	73,8	139,4	335,8	
	Bütirik+Kaprilik Asit	7	191,0*	37,0	155,7	248,8	
	Bütirik+Oleik Asit	7	240,6*	32,7	205,1	278,0	
	Kaprilik+Oleik Asit	7	234,0*	44,5	165,8	278,0	

(*Bütirik Asit grubuna göre anlamlı)

Gruplar ayrıntılı incelendiğinde Kabriliik Asit grubunun ortalama ghrelin seviyesi değerleri Bütirik Asit grubuna göre daha düşük olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,1010) (Çizelge 3.5, Şekil 3.5). Benzer şekilde diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).



Şekil 3. 5. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin ghrelin seviyesi üzerine etkisi

p<0,005, *p=0,005 ve ***p<0,001)

3.6. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN VÜCUT AĞIRLIK DEĞİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

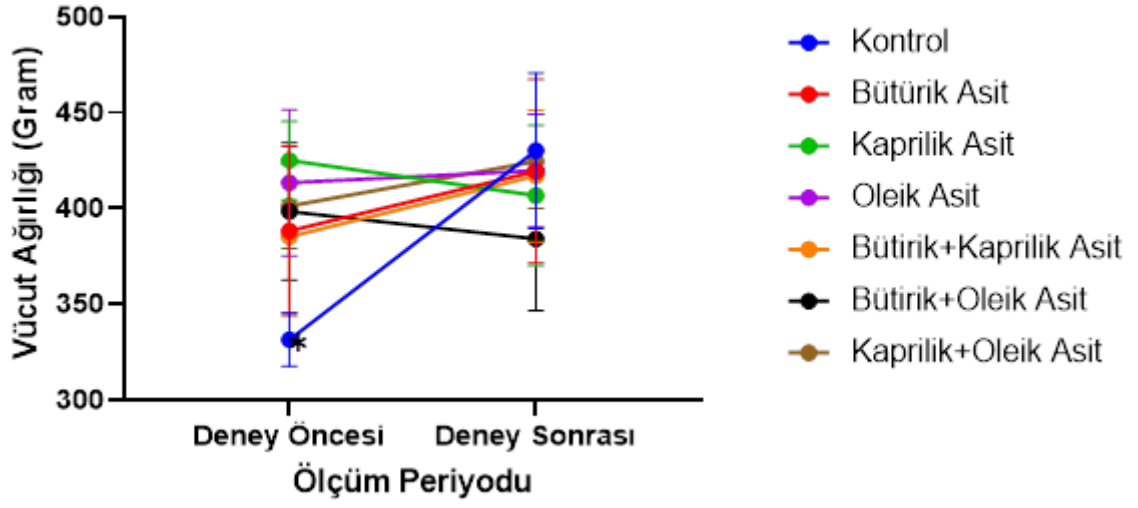
Gruplar kendi içinde deney öncesi ve deney sonrası ortalama ağırlıkları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0085$) (Çizelge 3.6, Şekil 3.6).

Çizelge 3. 6. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Grup	Zaman	Ortalama (g)	SD	Minimum (g)	Maksimum (g)	P
Kontrol	DÖ	331,4	13,9	315	347	0,0082
	DS	430,2	40,6	383	493	
Bütirik Asit	DÖ	388,2	44,3	315	436	0,7027
	DS	419,3	47,9	340	471	
Kaprilik Asit	DÖ	425,0	20,4	400	451	0,9174
	DS	406,8	36,6	355	457	
Oleik Asit	DÖ	413,4	38,2	357	453	0,999
	DS	419,8	29,4	389	457	
Bütirik+Kaprilik Asit	DÖ	385,2	39,7	321	428	0,6830
	DS	417,0	34,4	356	436	
Bütirik+Oleik Asit	DÖ	398,4	35,9	341	437	0,9935
	DS	384,0	37,3	333	431	
Kaprilik+Oleik Asit	DÖ	401,2	22,2	367	428	0,9082
	DS	424,6	24,6	392	461	

(DÖ: Deney Öncesi; DS: Deney Sonu)

Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde Kontrol grubunun deney sonrası ortalama ağırlık değerleri deney öncesi ortalama ağırlık değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,0002$). Diğer gruplarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 3. 6. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri

4. TARTIŞMA

Nesfatin-1, omentin, adropin, leptin ve ghrelin, peptit hormonlar olarak bilinen ve vücutta çeşitli biyolojik etkilere sahip olan moleküllerdir. Bunların yanı sıra, besinlerde bulunan farklı yağ asitleri de metabolik işlevleri etkileyebilir [49]. Kısa zincirli yağ asitleri, orta zincirli yağ asitleri ve uzun zincirli yağ asitleri vücutta farklı şekillerde metabolize edilirler ve çeşitli metabolik etkilere sahiptirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin, özellikle de kokusu ve tadı nedeniyle gıdalara eklenen orta zincirli trigliseritler gibi besin takviyelerinin, sağlıklı bir kilo kontrolüne ve metabolik sağlığa faydaları olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, KZYA, OZYA ve UZYA ile nesfatin-1, omentin, adropin, leptin ve ghrelin arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu araştırma, KZYA, OZYA ve UZYA uygulamasının serum nesfatin-1, omentin, adropin, leptin ve ghrelin seviyeleri üzerindeki etkilerini birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Sadece bütirik asit uygulanan grubun nesfatin-1 seviyesi CONT grubu hariç diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde sadece bütirik asit uygulanan grubun omentin, adropin, leptin ve ghrelin seviyesi diğer tüm gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunun deney sonrası ağırlık artışının deney öncesi ortalama ağırlık artışından daha yüksek olduğu saptanırken, diğer gruplarda artış olmasına rağmen anlamlılık göstermemiştir.

Öncü protein nükleobindin-2'den (NUCB2) türetilen nesfatin-1, 82 amino asitli bir peptitten oluşur [50]. Pankreas, duodenum ve yağ dokusu gibi periferik dokuların yanı sıra periferik ve merkezi sinir sistemi (arkuat, paraventriküler ve soliter çekirdekler) tarafından salgılanır [51], [52]. Nesfatin-1'in temel işlevlerinden biri, karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesidir [53]. Pre-proinsülin mRNA ifadesini uyarır ve glukoz kaynaklı insülin salınımını artırır. Nesfatin-1 aynı zamanda glukagon sekresyonunu da inhibe eder [54]. NUCB2/nesfatin-1 hücrelerinin, farelerde ve sıçanlarda pankreas β -adacıklarında lokalize olduğu gözlemlenmiştir [55]. Nesfatin-1'in pankreasın β -adacıklarından bu hücrelerin glukozu maruz kalmasına bir yanıt olarak salındığına inanılmaktadır [56]. Hiperglisemik hayvanlara intravenöz olarak enjekte edildiğinde, nesfatin-1 antihiperglisemik bir etki göstermiştir [57]. Bununla birlikte, sağlıklı hastalarda oral glukoz tolerans testi (OGTT), NUCB2/nesfatin-1 düzeylerini etkilemedi, bu da nesfatin-1'in endokrin bir etkiden çok pankreasın β -adacıkları çevresinde lokal bir

aktivitesi olduğunu düşündürebilir [54]. Nesfatin-1 ayrıca hipotalamus tarafından salgılanır ve böylece vücut ağırlığının düzenlenmesine ikincil olarak katkıda bulunan açlık ve tokluğun düzenlenmesini etkiler [50]. Yiyecek tüketiminden sonra nesfatin-1 konsantrasyonunda bir artış gözlemlenmiştir [53]. Nesfatin-1'in iştahı azaltarak ve tokluğu indükleyerek gıda alımını azaltabileceğine inanılmaktadır [58]. Öte yandan, azalmış nesfatin-1 düzeylerinin T2DM'de hiperfaji ile ilişkili olması muhtemeldir [51], [52]. Bu bulgular, nesfatin-1'in diğerlerinin yanı sıra anti-hiperglisemik ve anoreksijenik etkileri yoluyla metabolik regülasyonu önemli ölçüde etkileyebileceğini düşündürmektedir [57], [59].

Uzun zincirli bir trigliserit duodenal infüzyonunun sağlıklı genç erkeklerde ghrelin salgılanmasını güçlü bir şekilde baskıladığı bildirilmiştir [60], [61]. Sibiryaya mersin balıklarında yapılan çok yakın tarihli araştırmalar, aç kalmanın beyin ve karaciğerde NUCB2/nesfatin-1 mRNA düzeylerini azalttığını, beslenmeden 1 ve 3 saat sonra düzeylerin arttığını gösteren doğrulayıcı sonuçlar sağlamıştır [62]. Yüksek yağlı bir diyetin akut bolus alımı, farelerde serum NUCB2/nesfatin-1 düzeylerini önemli ölçüde yükseltmiştir [63].

Yetişkin farelerin 17 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenmeleri obeziteye neden oldu ve karaciğer, mide ve kalın bağırsakta NUCB2/nesfatin-1 serum konsantrasyonları ve NUCB2 mRNA ekspresyonu, kontrol diyeti uygulanan farelere kıyasla azalmıştır [63]. Fakat, pankreatik adacıklarda NUCB2 mRNA ve NUCB2/nesfatin-1 immünoaktivitesinin ekspresyonu diyetle ilgili obez erkek farelerde artarken [64], dişi farelerde plazma NUCB2/nesfatin-1 seviyeleri ve gastrik NUCB2 mRNA ekspresyonu üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir [65]. Bu veriler, kemirgenlerde kronik yüksek yağlı diyetin neden olduğu NUCB2/nesfatin-1 ekspresyonunda dokuya ve cinsiyete özgü bağımlı bir değişikliği düşündürmektedir. İnsanlarda, obezite dolaşımdaki NUCB2/nesfatin-1 düzeylerini yükseltir [66], [67] ve benzer şekilde midede NUCB2/nesfatin-1 immün ekspresyonunu artırırken [68], beyinde ise lateral hipotalamik alanda NUCB2/nesfatin-1'in azalmıştır [69]. Buna karşılık, yakın tarihli bir vaka kontrol çalışması, NUCB2/nesfatin-1 serum düzeylerinin obez ve diyabetik hastalarda normal kilolu sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir [70]. Bu bulguyla uyumlu olarak, birkaç çalışma obez [71] ve normal kilolu deneklerde [72] dolaşımdaki NUCB2/nesfatin-1 seviyeleri ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında negatif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, NUCB2/nesfatin-1 ekspresyonunun vücut

ağırlığındaki kronik değişikliklerle değiştiğini açıkça göstermektedir. Bununla birlikte, bunların klinik ortama karşı deneysel ortamda daha fazla gözlemlenip gözlemlenmediğini ve cinsiyet, yaş ve stresörlerin kafa karıştırıcı değişkenler olup olmadığını inceleyen daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6-9 ve 12-16 yaşındaki obez kızlarda, plazma NUCB2/nesfatin-1 seviyeleri normal kilolu kızlara göre daha düşüktü, bu da vücut ağırlığı/VKİ ile NUCB2/nesfatin-1 seviyeleri arasında negatif bir korelasyona olduğunu göstermektedir. Ek olarak, yaş ve VKİ için düzeltme yapıldıktan sonra NUCB2/nesfatin-1 konsantrasyonları ile insülin, homeostatik model değerlendirme (HOMA) ve leptin arasında daha büyük kız grubunda yağ kütlesi ile pozitif bir korelasyon varken, obez erkeklerde herhangi bir korelasyon bulunmadı [73]. Benzer şekilde başka bir çalışma, normal kilolu bir kontrol grubuyla karşılaştırıldığında obez ve aşırı kilolu çocuklar ve ergenlerde serum NUCB2/nesfatin-1 düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını gösterdi. Böylece, NUCB2/nesfatin-1 BMI ile negatif korelasyon gösterdi [74]. Buna karşılık, bir rapor, obez çocuk ve ergenlerde serum NUCB2/nesfatin-1 düzeylerinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir [71]. Obez çocuklarda açlık ve yemek sonrası durum arasında NUCB2/nesfatin-1 plazma düzeylerinde fark olmadığını gösteren çalışmalarda literatürde yer almaktadır [75]. Mevcut çalışmada KZYA olan bütirik asidin tek başına uygulanması nesfatin-1 seviyesini artırırken, OZYA ve UZYA ile kombine uygulanmasında ise nesfatin-1 seviyesi azalmıştır. Veriler birlikte ele alındığında, bazı tutarsızlıkları açıklamak için dikkate alınması gereken obezite koşulları altında dolaşımdaki NUCB2/nesfatin-1'in cinsiyete/toplumsal cinsiyete ve yaşa bağlı spesifik değişikliklerini göstermektedir.

Adropin, enerji homeostazı ile ilişkili gen tarafından kodlanan yeni bir düzenleyici proteindir [59]. Adropin, 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından tanımlanan enerji homeostazıyla ilişkili (Enho) gen tarafından kodlanan bir peptid hormondur [28]. Adropinin amino asit dizisi sıçanlar, fareler, insanlar ve domuzlardaki ile aynıdır [28]. Enho mRNA, beyinde ve karaciğerde yüksek oranda ifade edilir; bununla birlikte Enho mRNA ve/veya adropin peptidinin varlığı böbreklerde, kalpte ve kaslarda da tespit edilmiştir [76], [77]. Adropin dolaşımında da mevcuttur [78]. Adropinin biyolojik etkilerinin, G proteinine bağlı reseptör 19'un (GPR19) aktivasyonu yoluyla sağlandığı bulunmuştur [79]–[81]. Adropinin tanımlanmasından on yıldan fazla bir süre sonra, bu peptid hormonunun obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıklar üzerinde çok sayıda yararlı etkisini gösteren inandırıcı kanıtlar bulunmaktadır. Örneğin, adropinin aşırı

üretimini veya uygulanmasının, yağ açısından zenginleştirilmiş bir diyetle beslenen farelerde insülin duyarlılığını arttırdığı, hepatik steatozu azalttığı ve obezite gelişimini geciktirdiği bulunmuştur [28]. Tutarlı bir şekilde, farelerde adropin eksikliği bozulmuş insülin duyarlılığına, anormal glukoz metabolizmasına ve artmış adipoziteye yol açmaktadır [82]. Ayrıca, adropinin obez farelerde hepatik glukoz üretimini baskılayarak ve iskelet kasında glukoz oksidasyonunu teşvik ederek glukoz homeostazını modüle edebildiği bulunmuştur [83]–[85]. Ek olarak, birkaç çalışma, plazma adropin seviyesi ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında ters bir korelasyon gösterilmiştir [86]–[89]. Adropinin yüksek yağlı bir diyetle beslenen hayvanlarda artan adipoziteden koruma yeteneği ve BMI ile negatif korelasyonu, adropinin yağ dokusunun oluşumunu ve muhtemelen fonksiyonlarını modüle edebileceğini düşündürür. Aslında yakın zamanda, adropinin kemirgen beyaz preadipositlerinin çoğalmasını teşvik ederken, onların olgun adipositlere farklılaşmasını baskıladığını bildirdik [90]. Bununla birlikte, adropinin glikoz ve lipid metabolizması gibi olgun yağ hücresi fonksiyonları ve ayrıca endokrin aktivite üzerindeki doğrudan etkileri büyük ölçüde bilinmemektedir. Jasaszwili ve ark 2021 yılında kemirgenlerde yaptıkları çalışmada, adropinin kemirgen adipositlerinde lipid metabolizmasının ve adipokin ekspresyonunun kontrolünde rol oynayabileceğini göstermektedir. Adropin, sıçan adipositlerinde glikoz alımını etkilemeden lipogenezi baskılar. Ayrıca adropin, adiponektin mRNA ekspresyonunu uyarır ve resistin ve visfatin ekspresyonunu baskılar [91]. Obezite ile ilişkili olduğu ve insülin direnci, dislipidemi ve bozulmuş glukoz toleransının önlenmesinde yer aldığı gösterilmiştir [92]. T2DM'li hastalarda belirgin şekilde daha yüksek bir adropin seviyesi vardır [93]. Mevcut çalışmada KZYA olan bütirik asidin tek başına uygulanması adropin seviyesini artırırken, OZYA ve UZYA ile kombine uygulanmasında ise omentin seviyesi azalmıştır. İlgi veriler literatürde benzer çalışma olmaması nedeniyle karşılaştırılamamıştır.

Leptin, yağ hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur ve enerji dengesi, iştah kontrolü ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Leptin seviyeleri yüksek olduğunda, beyin tokluk hissini arttırarak iştahı bastırır ve enerji tüketimini arttırır. Bu nedenle, leptin direnci olan kişilerde kilo kontrolü daha zor olabilir [94]. Ancak, bütirik asidin leptin seviyelerini arttırdığı bazı hayvan çalışmaları sonuçlarına dayanarak, bu yağ asidinin insanlar üzerindeki etkileri hala net değildir. Ayrıca, bütirik asidin kilo kontrolü üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir [94]–[98]. Mevcut çalışmada sadece bütirik asit uygulanan gruplarda

leptin düzeyi literatürde olduğu yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, butirik asit ile leptin arasındaki ilişki, bağırsak sağlığı ve kilo kontrolü üzerindeki etkileri nedeniyle önemlidir. Ancak, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Omentin, 2005 yılında bir omental yağ cDNA kütüphanesinde tanımlandı [99], [100] ve ilk olarak intestinal Paneth hücrelerinde [101], [102] intelectin-1 ve intestinal laktoferrin reseptörü [102], [103] adıyla tanımlandı. Omentin, 313 amino asitten oluşur ve esas olarak visseral yağ dokusunda eksprese edilir. Daha spesifik olarak, subkutan adipoz dokudan ziyade visseral adipoz stromal vasküler hücrelerde eksprese edilir [100]. Omentin, 2 gen, omentin-1 ve omentin-2 tarafından kodlanır ve birincisi dolaşımdaki ana formdur. Uniprot kodu Q8WWAO ve gen bankası ifade numarası AY549722 olan Omentin-1 , omentin-2'den daha yoğun çalışılmıştır [104]. Moleküler ağırlığı 35 kDa olan hidrofilik bir protein olan omentin, deri altı yağ depolarında ve olgun adipositlerde az bulunur ve özellikle yağ depoları içindeki stromal vasküler hücrelerden salgılanır. Ayrıca endotel hücreleri, epikardiyal yağ, timus, ince bağırsak, kolon, etikülositler, yumurtalık, akciğerler ve plasenta gibi diğer dokularda da eksprese edilir [99], [100]. Omentin-1, galaktofuranozil kalıntılarına afinitesi olan yeni bir Ca²⁺ bağımlı lektin türüdür [99]. Bu nedenle, spesifik patojenlerin ve bakteriyel bileşenlerin tanınmasında rol oynayabilir [105]. Omentin-2, %83 amino asit özdeşliği ile omentin-1'in bir homologudur. Bu iki homologun genleri, birkaç popülasyonda tip-2 diabetes mellitus (T2DM) ile bağlantılı 1q22–q23 kromozomal bölgesinde birbirine bitişiktir [106]. Son çalışmalar, omentinin bozulmuş glukoz toleransına karşı koruyucu özelliklere sahip olabileceğini göstermiştir. Omentin, geliştirilmiş protein kinaz β (AKT) fosforilasyonu ve insülin sinyal iletimi yoluyla insan adipositleri tarafından in vitro glukoz alımını artırır [104]. Yağ dokusunda azalmış omentin ekspresyonu, aşırı kilolu ve obez kişilerde ve ayrıca insülin direnci, tip 2 ve 1 diyabetli hastalarda gözlenmiştir [107], [108]. Omentin, plazma glikozu ve HOMA-IR ile negatif korelasyon gösterir, bu da insülin duyarlılığını artırma kabiliyetini gösterir. Omentin metabolik sendrom ile anlamlı bir ters ilişki göstermiştir. Auget ve ark. düşük omentin konsantrasyonları ve bunun glikoz ve HOMA-IR değerleri ile korelasyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek MetS riski gözlemlemiştir [109]. Omentin, anti-enflamatuar, anti-aterojenik ve antidiyabetik özelliklere sahiptir, ancak aynı zamanda kan damarlarında vazodilatasyona neden olur ve CRP'nin neden olduğu anjiyogenezi azaltır [110], [111]. Kabiri ve ark, omentinin diyetle azaldığını ve zeytinyağından zengin bir diyetle arttığını ileri sürmüştür [16]. Başka bir

çalışma, UZYA'lerinin hipotalamik konsantrasyonunun, oreksijenik peptitlerin seviyesini azaltabileceğini bildirmişlerdir[112]. Sonuç olarak, gıda alımının ve karaciğer glikoz üretiminin inhibisyonu meydana gelir [113]. Bugüne kadar, diyet yağ asitlerinin türü ile omentinin serum seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı insan çalışması bulunmaktadır. De Souza Batista ve ark . omentin ve gen ekspresyonunun obeziteye bağlı olarak azaldığını ve omentin-1'in plazma seviyesinin obez olmayan katılımcılarla karşılaştırıldığında obez ve aşırı kilolu bireylerde belirgin şekilde azaldığını göstermişlerdir [114] . Benzer gözlemler diğer araştırmacılar tarafından bildirilmiştir [115], [116]. Mevcut çalışmada sadece bütirik asit uygulanan grubun ortalama serum seviyesi yükselirken, diğer yağ asitlerinin tek başlarına veya kombine uygulanması omentin serum seviyesini yükseltmemiştir. Kabiri ve ark [16] aksine oleik asit uygulanan grupların omentin seviyeleri kontrol grubuna benzer bulunmuştur. Sonuçlarımız ve önceki çalışmalar arasında gözlenen tutarsızlık, çalışmamızın sıçanlarda olması, insanlarda yapılan çalışmalarda yaş gruplandırma cinsiyet, fiziksel aktivite, belirli ilaçların kullanımı ve katılımcıların enflamatuar durumlarındaki farklılıklarla bağlantılı olabilir. Wilms ve ark tarafından yapılan bir araştırmaya göre, dolaşımdaki omentin seviyeleri egzersizle değişir ve ağırlıkta herhangi bir değişiklik olmasa bile artabilir [117]. Ayrıca, Tan ve ark . polikistik over sendromlu kadınlarda altı aylık metformin tedavisinin omentin düzeyini artırabildiğini göstermiştir [118]. Bu sonuçlara dayanarak omentin, adiponektinden sonra insülin duyarlılığını düzenleyen umut verici ikinci adipositokin olarak kabul edilebilir, ancak bunun klinik öneminin ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Ghreltin, esas olarak midenin P/D1 (insan) ve X/A benzeri (kemirgen) hücreleri tarafından üretilen ve en yerleşik işlevi gıda alımının uyarılmasıyla ilişkili olan 28 amino asitlik bir peptit hormonudur [68], [119]. Ghreltin geni, bir dizi işlemden geçen 117 amino asitlik bir pre-proghreltin peptidi kodlar. Pre-proghreltin önce bölünerek proghreltin üretilir ve daha sonra prohormon dönüştürücü enzim 1/3 (PC1/3) tarafından C-terminal Pro-Arg bölgesinde bölünerek olgun ghreltin peptidi üretilir [120]. Ghreltin ayrıca üçüncü serin kalıntısında asilasyona uğrayabilir. Bu asil modifikasyonu, asil ghreltin (AG) üretimi için temel ghreltin işleme enzimi olan ghreltin O-asiltransferaz (GOAT) tarafından katalize edilir [121], [122]. GOAT, asilasyon için çok çeşitli yağ asitlerini (C2-C16) kullanabilmesine rağmen, oktanoik asit, ghreltin aktivasyonu için ana asil donörüdür [123], [124]. Dolaşımdaki ghreltin seviyeleri öğünler arasında yükselir, açlık durumunda

zirve yapar ve yemekten sonraki bir saat içinde düşer [125]. Ghrelin, doğrudan fizyolojik açlık seviyesini yansıtmak yerine, hem insanlarda hem de farelerde genellikle bir yemek beklentisi sinyali, gıdanın sürüklenebileceği bir sirkadiyen saat olarak kabul edilir [126], [127]. Kaprilat, ghrelin'e bağlanır ve böylece onu aktive eder [128]. Ghrelin, beyindeki dopamin seviyelerini ve nöron aktivitesini modüle ederek yiyecek arama davranışlarını ve bir yemek beklentisini harekete geçirir. Benzer şekilde, yiyeceklerle ilgili ödülle aracılık eder, tat duyarlılığını artırır ve yüksek kalorili seçimlerin çekiciliğini artırır [119], [129], [130]. Ghrelin seviyeleri, normal yemek zamanından önce ritmik olarak artar [131] ve böylece yemek öncesi mide hareketliliğini ve mide asidi salgısını artırır [132]. Seviyeler ayrıca oruç sırasında yükselir ve yeniden beslenmeyle azalır [133]. Obeziteye, besin bolluğunu işaret etmek için dolaşımdaki ghrelin seviyelerinde azalma eşlik ederken [125], farelerde yüksek yağlı bir diyetle tetiklenen obezite, ghrelin direnci ile karakterize edilir [134] ayrıca iştahın düzensizliğine katkıda bulunur. Kaprilat, ghrelin'i aktive ederek açlık algısını (ve potansiyel olarak vücut ağırlığını) etkiler. Bununla birlikte, farklı çalışmalarda kaprilatın infüzyonu veya ağızdan verilmesi, sonraki gıda alımı [135], [136] ve ghrelin aktivasyonu [45], [137] üzerinde çelişkili sonuçlara yol açmıştır. Sousa ve ark, hepatik-portal oleik asidin, sıçanlarda hepatik-portal kaprilik asitten daha güçlü bir şekilde beslenmeyi engellediğini bildirmişlerdir [135]. Ghrelinoma PG-1 hücre hattındaki mekanik çalışmalar, ghrelin hücrelerinin dolaşımdan elde edilen uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu ile asil donörleri üretebilir [138]. Ek olarak, orta zincirli yağ asitlerinin artan alımı insanlarda [139], [140] ve kemirgenlerde AG düzeylerini uyarabilir [141]. Toplam ghrelinin %10'undan azı dolaşımda açılabilirken, %90'ı des-açıl ghrelin (DAG) olarak bulunur [142], [143]. DAG'nin biyolojik etkileri hakkında sınırlı bilgi mevcuttur, ancak DAG'nin çoğunlukla GHSR1a'dan bağımsız yollar ve henüz tanımlanamayan kendi reseptörünün aktivasyonu yoluyla AG etkilerini etkisiz hale getirdiğini gösteren kanıtlar vardır [144], [145]. C57BL/6J farelere yedi gün boyunca oral oleanolik asit (20 veya 40 mg/kg) uygulaması ghrelin seviyelerini ve vücut ağırlığı artışını azalttığını bildirmişlerdir [146]. 15 hiperlipidemik hasta ile yapılan bir çalışmada, dört haftalık OA uygulamasının TC, TG, LDL, glukoz ve insülin serum düzeylerinde azalmaya ve ayrıca leptin serum düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir [147]. Mevcut çalışmada sadece bütirik asit uygulanan grubun ortalama serum seviyesi yükselirken, diğer yağ asitlerinin tek başlarına veya kombine uygulanması omentin serum seviyesini yükseltmemiştir. Fakat kaprilik asit ve oleik asit uygulanan grupların serum

ghrelin seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık belirlenmemiştir.

Sonuç olarak, nesfatin-1, omentin, adropin, leptin ve ghrelin arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Farklı çalışmalar, farklı türdeki yağ asitlerinin özellikle kısa zincirli yağ asitlerinin tüketiminin Nesfatin-1, omentin, adropin ve ghrelin salınımını artırarak insülin duyarlılığına katkıda bulunabileceğini, leptin direncinin azaltılmasına yardımcı olabileceğini göstermektedir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Tek başına bütirik asit uygulamasının nesfatin1 seviyesini artırdığı görülmüştür.
2. Tek başına bütirik asit uygulamasının omentin seviyesini artırdığı görülmüştür.
3. Kaprilik asit ve oleik asit uygulaması omentin seviyesini artırmasına rağmen anlamlı bir fark bulunamamıştır.
4. Bütirik asit uygulamasının adropin seviyesini artırdığı görülmüştür.
5. Kaprilik asit ve kaprilik asit + bütirik asit uygulaması adropin seviyesini düşürmesine rağmen sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir.
6. Tek başına bütirik asit uygulamasının leptin seviyesini artırdığı görülmüştür.
7. Bütirik asit + oleik asit uygulaması leptin seviyesini yükseltmesine rağmen sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir.
8. Tek başına bütirik asit uygulamasının ghrelin seviyesini artırdığı görülmüştür.
9. Kaprilik asit uygulaması ghrelin seviyesini artırmasına rağmen sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir.
10. Her üç yağ grubu uygulamasının aşırı kilo alımı üzerine etkisi gözlemlenmemiştir.
11. Bütirik asit, kaprilik asit ve oleik asidin nesfatin, omentin, ghrelin, leptin ve adropin üzerindeki etkisi, hücresel düzeydeki mekanizmalarla açıklanabilir. Ancak, konu hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKÇA

- [1] A. Çağlar, O. Tomar, & T. Ekiz, "Butyric Acid: Structure, Properties and Effects on Health," *Kocatepe Veterinary Journal*, c. 10, sayı 3, ss. 213–225, 2017.
- [2] B. Yalçın & Ş. Ö. Özkaya, "Hindistan Cevizi Yağının Ağırlık Kaybına ve Kan Lipidlerine Etkileri," *Fenerbahçe University Journal of Health Sciences*, c. 2, sayı 2, ss. 531–538, 2022.
- [3] F. Armutcu *et al.*, "Zeytinyağı ve Sağlık: Biyoaktif Bileşenleri, Antioksidan Özellikleri ve Klinik Etkileri," *Konuralp Medical Journal*, c. 5, sayı 1, ss. 60–68, 2013.
- [4] E. Özata & M. Cömert, "Zeytinyağı ve Sağlıklı Yaşam," *Zeytin Bilimi*, c. 6, sayı 2, ss. 105–110, 2016.
- [5] T. Tekin, B. Cicek, & N. Konyaligil, "Regulatory peptide Nesfatin-1 and its relationship with metabolic syndrome," *Eurasian Journal of Medicine*, c. 51, sayı 3. AVES, ss. 280–284, Oct. 2019.
- [6] R. Dore, C. Schulz, L. Levata, & H. Lehnert, "Nesfatin-1: Functions and physiology of a novel regulatory peptide Review Nesfatin-1: functions and physiology of a novel regulatory peptide," *Article in Journal of Endocrinology*, 2016.
- [7] M. A. Schalla, S. Unniappan, N. W. G. Lambrecht, M. Mori, Y. Taché, & A. Stengel, "NUCB2/nesfatin-1 – Inhibitory effects on food intake, body weight and metabolism," *Peptides*, c. 128, ss. 170308, 2020.
- [8] S. Khalili, M. S. Khaniani, F. Afkhami, & S. M. Derakhshan, "NUCB2/Nesfatin-1: A Potent Meal Regulatory Hormone and its Role in Diabetes," *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, c. 18, sayı 2, ss. 105–109, 2017.
- [9] L. L. Senin *et al.*, "Regulation of NUCB2/nesfatin-1 production in rat's stomach and adipose tissue is dependent on age, testosterone levels and lactating status," *Molecular and Cellular Endocrinology*, c. 411, ss. 105–112, 2015.
- [10] H. Shimizu, M. Tanaka, & A. Osaki, "Transgenic mice overexpressing nesfatin/nucleobindin-2 are susceptible to high-fat diet-induced obesity," *Nutrition & Diabetes*, c. 6, ss. 201, 2016.
- [11] M. A. Schalla & A. Stengel, "Current understanding of the role of nesfatin-1," *Journal of the Endocrine Society*, c. 2, sayı 10, ss. 1188–1206, 2018.
- [12] T. J. Med Sci, S. Acar, G. Çatli, T. Küme, H. Tuhun, Ö. Gürsoy Çalan, K. Demir, E. Böber, & A. Abaci, "Turkish Journal of Medical Sciences Increased concentrations of serum nesfatin-1 levels in childhood with idiopathic chronic malnutrition".
- [13] T. Watanabe, K. Watanabe-Kominato, Y. Takahashi, M. Kojima, & R. Watanabe, "Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation," *Comprehensive Physiology*, c. 7, sayı 3, ss. 765–781, 2017.

- [14] Y.-L. Tan, X.-L. Zheng, & C.-K. Tang, “The protective functions of omentin in cardiovascular diseases,” *Clinica Chimica Acta*, c. 448, ss. 98–106, 2015.
- [15] G. Catli, A. Anik, A. Abaci, T. Kume, & E. Bober, “Low omentin-1 levels are related with clinical and metabolic parameters in obese children,” *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, c. 121, sayı 10, ss. 595–600, 2013.
- [16] A. Kabiri, M. J. Hosseinzadeh-Attar, F. Haghghatdoost, M. Eshraghian, & A. Esmailzadeh, “Impact of olive oil-rich diet on serum omentin and adiponectin levels: a randomized cross-over clinical trial among overweight women,” *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, c. 68, sayı 5, ss. 560–568, 2017.
- [17] M. Nosrati-Oskouie, G. Asghari, E. Yuzbashian, N. S. Aghili-Moghaddam, M. Zarkesh, M. Safarian, & P. Mirmiran, “Does Dietary Intake Impact Omentin Gene Expression and Plasma Concentration? A Systematic Review,” *Lifestyle Genomics*, c. 14, sayı 2, ss. 49–61, 2021.
- [18] J. M. Moreno-Navarrete, V. Cataln, F. Ortega, J. Gámez-Ambrosi, W. Ricart, G. Frühbeck, & J. M. Fernandez-Real, “Circulating omentin concentration increases after weight loss,” *Nutrition and Metabolism*, c. 7, sayı 1, ss. 1–6, 2010.
- [19] J. Lesná, A. Tichá, R. Hyšpler, F. Musil, V. Bláha, L. Sobotka, Z. Zadák, & A. Šmahelová, “Omentin-1 plasma levels and cholesterol metabolism in obese patients with diabetes mellitus type 1: impact of weight reduction,” *Nutrition & Diabetes 2015 5:11*, c. 5, sayı 11, ss. e183–e183, 2015.
- [20] I. Arslan, T. Ulas, E. Y. Karakas, M. Demir, M. A. Eren, A. Torun, & T. Sabuncu, “Comparative effectiveness of diet alone and diet plus metformin treatment on omentin levels in type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective randomized trial,” *Periodicum Biologorum*, c. 119, sayı 1, ss. 9–15, 2017.
- [21] D. Antonio de Luis, O. Izaola, D. Primo, & R. Aller, “Modifications of serum levels of omentin-1 and other cardiovascular risk factors following weight loss secondary to a Mediterranean hypocaloric diet,” *Clinical Nutrition*, c. 37, sayı 6, ss. 2280–2283, 2018.
- [22] F. Zabetian-Targhi, K. Mirzaei, S. A. Keshavarz, & A. Hossein-Nezhad, “Modulatory Role of Omentin-1 in Inflammation: Cytokines and Dietary Intake,” <https://doi.org/10.1080/07315724.2015.1126207>, c. 35, sayı 8, ss. 670–678, 2016.
- [23] J. Bienertová-Vašků *et al.*, “The prediction role of indexes of circulating adipokines for common anthropometric and nutritional characteristics of obesity in the obese Central European population,” *Eating Behaviors*, c. 15, sayı 2, ss. 244–251, 2014.
- [24] W. -h Feng *et al.*, “Correlated Increase of Omentin-1 and Adiponectin by Exenatide, Avandamet and Dietary Change in Diet-Induced Obese Rats (exenatide / avandamet / dietary change / obesity / adipokines),” *Folia Biologica (Praha)*, c. 59, ss. 217–224, 2013.
- [25] G. Goodarzi, A. Shirgir, S. Alavi, & A. Khoshi, “Effect of insulin-glucose metabolism compared with obesity on adipose omentin gene expression in different models of diabetic C57BL/6 mice,” *Diabetology and Metabolic Syndrome*, c. 11, sayı 1, ss. 1–8, 2019.

- [26] “The interactive effect of aerobic-resistance training and estrogen therapy on metabolic syndrome indices and omentin-1 - Physiology and Pharmacology.”
- [27] H. Zhang & N. Chen, “Adropin as an indicator of T2DM and its complications,” *Food Science and Human Wellness*, c. 11, sayı 6, ss. 1455–1463, 2022.
- [28] K. G. Kumar *et al.*, “Identification of Adropin as a Secreted Factor Linking Dietary Macronutrient Intake with Energy Homeostasis and Lipid Metabolism,” *Cell Metabolism*, c. 8, sayı 6, ss. 468–481, 2008.
- [29] F. Gao *et al.*, “Enho Mutations Causing Low Adropin: A Possible Pathomechanism of MPO-ANCA Associated Lung Injury,” *EBioMedicine*, c. 9, ss. 324–335, 2016.
- [30] S. Fujie, N. Hasegawa, T. Kurihara, K. Sanada, T. Hamaoka, & M. Iemitsu, “Association between aerobic exercise training effects of serum adropin level, arterial stiffness, and adiposity in obese elderly adults,” *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, c. 42, sayı 1, ss. 8–14, 2017.
- [31] M. Jasaszwili, M. Billert, M. Z. Strowski, K. W. Nowak, & M. Skrzypski, “Adropin as A Fat-Burning Hormone with Multiple Functions—Review of a Decade of Research,” *Molecules 2020, Vol. 25, Page 549*, c. 25, sayı 3, ss. 549, 2020.
- [32] M. Zarrati, M. Raji Lahiji, E. Salehi, B. Yazdani, E. Razmpoosh, R. Shokouhi Shoormasti, & F. Shidfar, “Effects of Probiotic Yogurt on Serum Omentin-1, Adropin, and Nesfatin-1 Concentrations in Overweight and Obese Participants Under Low-Calorie Diet,” *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, c. 11, sayı 4, ss. 1202–1209, 2019.
- [33] S. Ghoshal *et al.*, “Adropin: An endocrine link between the biological clock and cholesterol homeostasis,” *Molecular Metabolism*, c. 8, ss. 51–64, 2018.
- [34] O. Kutlu *et al.*, “Serum Adropin Levels Are Reduced in Adult Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease,” *Medical Principles and Practice*, c. 28, sayı 5, ss. 463–469, 2019.
- [35] O. Gruzdeva, D. Borodkina, E. Uchasova, Y. Dyleva, & O. Barbarash, “Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis,” *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, c. 12, ss. 191, 2019.
- [36] A. G. Izquierdo, A. B. Crujeiras, F. F. Casanueva, & M. C. Carreira, “Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later?,” *Nutrients 2019, Vol. 11, Page 2704*, c. 11, sayı 11, ss. 2704, 2019.
- [37] M. S. Poetsch, A. Strano, & K. Guan, “Role of Leptin in Cardiovascular Diseases,” *Frontiers in Endocrinology*, c. 11, ss. 354, 2020.
- [38] M. Obradovic, E. Sudar-Milovanovic, S. Soskic, M. Essack, S. Arya, A. J. Stewart, T. Gojobori, & E. R. Isenovic, “Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication,” *Frontiers in Endocrinology*, c. 12, 2021.
- [39] I. Kasacka, M. Arciszewski, & W. Lebkowski, “Extraordinary level of hormone and number of ghrelin cells in the stomach and duodenum of an obese woman,” *Acta Histochemica*, c. 116, sayı 1, ss. 230–234, 2014.
- [40] Y. Akalu, M. D. Molla, G. Dessie, & B. Ayelign, “Physiological Effect of Ghrelin on Body Systems,” *International Journal of Endocrinology*, c. 2020, 2020.
- [41] S. Inoue, K. Suzuki, Y. Komori, Y. Morishita, K. Suzuki-Utsunomiya, K. Hozumi,

- S. Inokuchi, & T. Sato, “Persistent inflammation and T cell exhaustion in severe sepsis in the elderly,” *Critical Care*, c. 18, sayı 3, ss. 1–13, 2014.
- [42] M. Nunez-Salces, H. Li, C. Feinle-Bisset, R. L. Young, & A. J. Page, “The regulation of gastric ghrelin secretion,” *Acta Physiologica*, c. 231, sayı 3, 2021.
- [43] S. Baldi *et al.*, “Free Fatty Acids Signature in Human Intestinal Disorders: Significant Association between Butyric Acid and Celiac Disease,” *Nutrients* 2021, Vol. 13, Page 742, c. 13, sayı 3, ss. 742, 2021.
- [44] S. A. Kaczmarek, A. Barri, M. Hejdysz, & A. Rutkowski, “Effect of different doses of coated butyric acid on growth performance and energy utilization in broilers,” *Poultry Science*, c. 95, sayı 4, ss. 851–859, 2016.
- [45] F. Lemarié, E. Beauchamp, S. Dayot, C. Duby, P. Legrand, & V. Rioux, “Dietary caprylic acid (C8:0) does not increase plasma acylated ghrelin but decreases plasma unacylated ghrelin in the rat,” *PLoS ONE*, c. 10, sayı 7, 2015.
- [46] M. A. Altinoz, A. Ozpinar, & T. N. Seyfried, “Caprylic (Octanoic) Acid as a Potential Fatty Acid Chemotherapeutic for Glioblastoma,” *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, c. 159, ss. 102142, 2020.
- [47] C. Santa-María, S. López-Enríquez, S. Montserrat-de la Paz, I. Geniz, M. E. Reyes-Quiroz, M. Moreno, F. Palomares, F. Sobrino, & G. Alba, “Update on Anti-Inflammatory Molecular Mechanisms Induced by Oleic Acid,” *Nutrients* 2023, Vol. 15, Page 224, c. 15, sayı 1, ss. 224, 2023.
- [48] E. Piccinin, M. Cariello, S. De Santis, S. Ducheix, C. Sabbà, J. M. Ntambi, & A. Moschetta, “Role of Oleic Acid in the Gut-Liver Axis: From Diet to the Regulation of Its Synthesis via Stearoyl-CoA Desaturase 1 (SCD1),” *Nutrients* 2019, Vol. 11, Page 2283, c. 11, sayı 10, ss. 2283, 2019.
- [49] S. L. Yun, Y. K. A. W. C. Jin, M. Kim, S. Yasue, J. S. Hee, H. Masuzaki, S. P. Kyong, & B. K. Jae, “Dysregulation of adipose glutathione peroxidase 3 in obesity contributes to local and systemic oxidative stress,” *Molecular Endocrinology*, c. 22, sayı 9, ss. 2176–2189, 2008.
- [50] T. Boutsikou, D. D. Briana, M. Boutsikou, G. Kafalidis, D. Piatopoulou, S. Baka, D. Hassiakos, D. Gourgiotis, & A. Malamitsi-Puchner, “Cord blood nesfatin-1 in large for gestational age pregnancies,” *Cytokine*, c. 61, sayı 2, ss. 591–594, 2013.
- [51] F. K. Kucukler, U. Gorkem, Y. Simsek, R. Kocabas, S. Gulen, & S. Guler, “Low level of Nesfatin-1 is associated with gestational diabetes mellitus,” *Gynecological Endocrinology*, c. 32, sayı 9, ss. 759–761, 2016.
- [52] J. Sun, D. Zhang, J. Xu, C. Chen, D. Deng, F. Pan, L. Dong, S. Li, & S. Ye, “Circulating FABP4, nesfatin-1, and osteocalcin concentrations in women with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis,” *Lipids in Health and Disease*, c. 19, sayı 1, ss. 199, 2020.
- [53] R. Mierzyński, E. Poniedziałek-Czajkowska, D. Dłuski, J. Patro-Małysza, Ż. Kimber-Trojnar, M. Majsterek, & B. Leszczyńska-Gorzela, “Nesfatin-1 and Vaspin as Potential Novel Biomarkers for the Prediction and Early Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus,” *International Journal of Molecular Sciences*, c. 20, sayı 1, ss. 159, 2019.
- [54] A. Stengel, M. Mori, & Y. Taché, “The role of nesfatin-1 in the regulation of food intake and body weight: recent developments and future endeavors,” *Obesity*

Reviews, c. 14, sayı 11, ss. 859–870, 2013.

- [55] M. Aslan, O. Celik, N. Celik, I. Turkcuoglu, E. Yilmaz, A. Karaer, Y. Simsek, E. Celik, & S. Aydin, “Cord blood nesfatin-1 and apelin-36 levels in gestational diabetes mellitus,” *Endocrine*, c. 41, sayı 3, ss. 424–429, 2012.
- [56] Y. Zhang, J. Lu, S. Zheng, J. Yan, L. Chen, X. Liu, W. WU, & F. Wang, “Serum levels of nesfatin-1 are increased in gestational diabetes mellitus,” *Gynecological Endocrinology*, c. 33, sayı 8, ss. 621–624, 2017.
- [57] Y. Su, J. Zhang, Y. Tang, F. Bi, & J.-N. Liu, “The novel function of nesfatin-1: Anti-hyperglycemia,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, c. 391, sayı 1, ss. 1039–1042, 2010.
- [58] S. Aydin, “Multi-functional peptide hormone NUCB2/nesfatin-1,” *Endocrine*, c. 44, sayı 2, ss. 312–325, 2013.
- [59] M. Ruszała, A. Pilszyk, M. Niebrzydowska, Ż. Kimber-Trojnar, M. Trojnar, & B. Leszczyńska-Gorzela, “Novel Biomolecules in the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus 2.0,” *International Journal of Molecular Sciences*, c. 23, sayı 8, ss. 4364, 2022.
- [60] C. Feinle-Bisset, M. Patterson, M. A. Ghatei, S. R. Bloom, & M. Horowitz, “Fat digestion is required for suppression of ghrelin and stimulation of peptide YY and pancreatic polypeptide secretion by intraduodenal lipid,” *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, c. 289, sayı 6, ss. E948–E953, 2005.
- [61] C. Posovszky & M. Wabitsch, “Regulation of Appetite, Satiation, and Body Weight by Enteroendocrine Cells. Part 1: Characteristics of Enteroendocrine Cells and Their Capability of Weight Regulation,” *Hormone Research in Paediatrics*, c. 83, sayı 1, ss. 1–10, 2015.
- [62] X. Zhang *et al.*, “The inhibitory effect of NUCB2/nesfatin-1 on appetite regulation of Siberian sturgeon (*Acipenser baerii* Brandt),” *Hormones and Behavior*, c. 103, ss. 111–120, 2018.
- [63] H. Mohan, N. Ramesh, S. Mortazavi, A. Le, H. Iwakura, & S. Unniappan, “Nutrients Differentially Regulate Nucleobindin-2/Nesfatin-1 In Vitro in Cultured Stomach Ghrelinoma (MGN3-1) Cells and In Vivo in Male Mice,” *PLoS ONE*, c. 9, sayı 12, ss. e115102, 2014.
- [64] R. Gonzalez, B. K. Reingold, X. Gao, M. P. Gaidhu, R. G. Tsushima, & S. Unniappan, “Nesfatin-1 exerts a direct, glucose-dependent insulinotropic action on mouse islet β - and MIN6 cells,” *The Journal of endocrinology*, c. 208, sayı 3, ss. R9–R16, 2011.
- [65] S. J. Kentish, H. Li, C. L. Frisby, & A. J. Page, “Nesfatin-1 modulates murine gastric vagal afferent mechanosensitivity in a nutritional state dependent manner,” *Peptides*, c. 89, ss. 35–41, 2017.
- [66] M. Ramanjaneya *et al.*, “Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: A novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity,” *Endocrinology*, c. 151, sayı 7, ss. 3169–3180, 2010.
- [67] B. K. Tan, M. Hallschmid, W. Kern, H. Lehnert, & H. S. Randeve, “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,” *The Journal of Clinical Endocrinology &*

Metabolism, c. 96, sayı 4, ss. E669–E673, 2011.

- [68] A. Stengel *et al.*, “Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects.,” *Histochemistry and cell biology*, c. 139, sayı 6, ss. 909–18, 2013.
- [69] A. Psilopanagioti, S. Nikou, & H. Papadaki, “Nucleobindin-2/Nesfatin-1 in the Human Hypothalamus Is Reduced in Obese Subjects and Colocalizes with Oxytocin, Vasopressin, Melanin-Concentrating Hormone, and Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript.,” *Neuroendocrinology*, c. 108, sayı 3, ss. 190–200, 2019.
- [70] S. Samani, “Serum Nesfatin-1 Level in Healthy Subjects with Weight-Related Abnormalities and Newly Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes Mellitus; a Case-Control Study,” *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, c. 15, sayı 1, ss. 69–73, 2019.
- [71] G. M. Anwar, G. Yamamah, A. Ibrahim, D. El-Lebedy, T. M. Farid, & R. Mahmoud, “Nesfatin-1 in childhood and adolescent obesity and its association with food intake, body composition and insulin resistance,” *Regulatory Peptides*, c. 188, ss. 21–24, 2014.
- [72] T. Tsuchiya *et al.*, “Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males.,” *Clinical endocrinology*, c. 73, sayı 4, ss. 484–90, 2010.
- [73] O. de Dios, L. Herrero, T. Gavela-Pérez, L. Soriano-Guillén, & C. Garcés, “Sex-specific association of plasma nesfatin-1 concentrations with obesity in children.,” *Pediatric obesity*, c. 14, sayı 12, ss. e12567, 2019.
- [74] S.-H. Kim, M. B. Ahn, W. K. Cho, K. S. Cho, M. H. Jung, & B.-K. Suh, “The relation of serum nesfatin-1 level with anthropometric and metabolic parameters in children and adolescents: A prospective observational study.,” *Medicine*, c. 98, sayı 19, ss. e15460, 2019.
- [75] A. Anık, G. Çatlı, A. Abacı, T. Küme, & E. Bober, “Fasting and postprandial levels of a novel anorexigenic peptide nesfatin in childhood obesity.,” *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, c. 27, sayı 7–8, ss. 623–8, 2014.
- [76] S. Aydin *et al.*, “Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes,” *Molecular and Cellular Biochemistry*, c. 380, sayı 1–2, ss. 73–81, 2013.
- [77] A. A. Butler *et al.*, “Low plasma adropin concentrations increase risks of weight gain and metabolic dysregulation in response to a high-sugar diet in male nonhuman primates,” *Journal of Biological Chemistry*, c. 294, sayı 25, ss. 9706–9719, 2019.
- [78] A. Neethu, K. Jayashree, G. Senthilkumar, K. Ramesh Babu, & M. Vadivelan, “Circulating adropin and vascular endothelial growth factor receptor-2 levels in age-related macular degeneration and T2DM patients—A cross-sectional study,” *Journal of Family Medicine and Primary Care*, c. 9, sayı 9, ss. 4875, 2020.
- [79] L. M. Stein, G. L. C. Yosten, & W. K. Samson, “Adropin acts in brain to inhibit water drinking: potential interaction with the orphan G protein-coupled receptor, GPR19,” *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, c. 310, sayı 6, ss. R476–R480, 2016.

- [80] A. Rao & D. R. Herr, "G protein-coupled receptor GPR19 regulates E-cadherin expression and invasion of breast cancer cells," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, c. 1864, sayı 7, ss. 1318–1327, 2017.
- [81] D. Thapa, M. W. Stoner, M. Zhang, B. Xie, J. R. Manning, D. Guimaraes, S. Shiva, M. J. Jurczak, & I. Scott, "Adropin regulates pyruvate dehydrogenase in cardiac cells via a novel GPCR-MAPK-PDK4 signaling pathway," *Redox Biology*, c. 18, ss. 25–32, 2018.
- [82] D. Kaushik & A. Kumar, "Anticonvulsant activity of alcoholic extract of bark of *Pinus roxburghii* Sarg." ... *Med/Zhong Xi Yi Jie He* ..., 2012. Accessed: Mar. 29, 2016. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/profile/Pawan_Kaushik4/publication/230860711_Anticonvulsant_activity_of_alcoholic_extract_of_bark_of_Pinus_roxburghii_Sarg/links/0c96053aa676f94c35000000.pdf
- [83] D. Thapa *et al.*, "Adropin reduces blood glucose levels in mice by limiting hepatic glucose production," *Physiological Reports*, c. 7, sayı 8, ss. e14043, 2019.
- [84] S. Gao, S. Ghoshal, L. Zhang, J. R. Stevens, K. S. McCommis, B. N. Finck, G. D. Lopaschuk, & A. A. Butler, "The peptide hormone adropin regulates signal transduction pathways controlling hepatic glucose metabolism in a mouse model of diet-induced obesity," *Journal of Biological Chemistry*, c. 294, sayı 36, ss. 13366–13377, 2019.
- [85] S. Gao *et al.*, "Regulation of Substrate Oxidation Preferences in Muscle by the Peptide Hormone Adropin," *Diabetes*, c. 63, sayı 10, ss. 3242–3252, 2014.
- [86] W. Lian, X. Gu, Y. Qin, & X. Zheng, "Elevated Plasma Levels of Adropin in Heart Failure Patients," *Internal Medicine*, c. 50, sayı 15, ss. 1523–1527, 2011.
- [87] O. Sayın, Y. Tokgöz, & N. Arslan, "Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease," *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, c. 27, sayı 5–6, ss. 479–484, 2014.
- [88] H. Yu, P. Zhao, M. Wu, J. Liu, & W. Yin, "Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction," *Regulatory Peptides*, c. 190–191, ss. 46–49, 2014.
- [89] H. Zang, F. Jiang, X. Cheng, H. Xu, & X. Hu, "Serum adropin levels are decreased in Chinese type 2 diabetic patients and negatively correlated with body mass index," *Endocrine Journal*, c. 65, sayı 7, ss. 685–691, 2018.
- [90] M. Jasaszwili, T. Wojciechowicz, M. Billert, M. Z. Strowski, K. W. Nowak, & M. Skrzypski, "Effects of adropin on proliferation and differentiation of 3T3-L1 cells and rat primary preadipocytes," *Molecular and Cellular Endocrinology*, c. 496, ss. 110532, 2019.
- [91] M. Jasaszwili, E. Pruszyńska-Oszmałek, T. Wojciechowicz, M. Z. Strowski, K. W. Nowak, & M. Skrzypski, "Adropin Slightly Modulates Lipolysis, Lipogenesis and Expression of Adipokines but Not Glucose Uptake in Rodent Adipocytes," *Genes*, c. 12, sayı 6, ss. 914, 2021.
- [92] K. G. Kumar *et al.*, "Identification of Adropin as a Secreted Factor Linking Dietary Macronutrient Intake with Energy Homeostasis and Lipid Metabolism," *Cell Metabolism*, c. 8, sayı 6, ss. 468–481, 2008.
- [93] M. Topuz, A. Celik, T. Aslantas, A. K. Demir, S. Aydin, & S. Aydin, "Plasma

- Adropin Levels Predict Endothelial Dysfunction Like Flow-Mediated Dilatation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus,” *Journal of Investigative Medicine*, c. 61, sayı 8, ss. 1161–1164, 2013.
- [94] G. Den Besten, K. Van Eunen, A. K. Groen, K. Venema, D. J. Reijngoud, & B. M. Bakker, “The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism,” *Journal of Lipid Research*, c. 54, sayı 9, ss. 2325–2340, 2013.
- [95] E. S. Chambers *et al.*, “Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults,” *Gut*, c. 64, sayı 11, ss. 1744–1754, 2015.
- [96] Y. J. Zhang, S. Li, R. Y. Gan, T. Zhou, D. P. Xu, & H. Bin Li, “Impacts of gut bacteria on human health and diseases,” *International Journal of Molecular Sciences*, c. 16, sayı 4, ss. 7493–7519, 2015.
- [97] J. M. Friedman, “The function of leptin in nutrition, weight, and physiology,” *Nutrition Reviews*, c. 60, sayı 10 I, ss. 1–14, 2002.
- [98] P. D. Cani, R. Bibiloni, C. Knauf, A. M. Neyrinck, & N. M. Delzenne, “Changes in gut microbiota control metabolic diet-induced obesity and diabetes in mice,” *Diabetes*, c. 57, sayı 6, ss. 1470–81, 2008.
- [99] A. Schäffler, M. Neumeier, H. Herfarth, A. Fürst, J. Schölmerich, & C. Büchler, “Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue,” *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Structure and Expression*, c. 1732, sayı 1–3, ss. 96–102, 2005.
- [100] R. Z. Yang *et al.*, “Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: Possible role in modulating insulin action,” *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, c. 290, sayı 6, ss. E1253–E1261, 2006.
- [101] Y. A. Suzuki, K. Shin, & B. Lönnerdal, “Molecular Cloning and Functional Expression of a Human Intestinal Lactoferrin Receptor,” *Biochemistry*, c. 40, sayı 51, ss. 15771–15779, 2001.
- [102] T. Komiya, Y. Tanigawa, & S. Hirohashi, “Cloning of the Novel Gene Intelectin, Which Is Expressed in Intestinal Paneth Cells in Mice,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, c. 251, sayı 3, ss. 759–762, 1998.
- [103] J.-K. Lee, J. Schnee, M. Pang, M. Wolfert, L. G. Baum, K. W. Moremen, & M. Pierce, “Human homologs of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin XL35,” *Glycobiology*, c. 11, sayı 1, ss. 65–73, 2001.
- [104] B. K. Tan, R. Adya, & H. S. Randeve, “Omentin: A Novel Link Between Inflammation, Diabesity, and Cardiovascular Disease,” *Trends in Cardiovascular Medicine*, c. 20, sayı 5, ss. 143–148, 2010.
- [105] L. GERWICK, G. CORLEYSMITH, & C. BAYNE, “Gene transcript changes in individual rainbow trout livers following an inflammatory stimulus,” *Fish & Shellfish Immunology*, c. 22, sayı 3, ss. 157–171, 2007.
- [106] P. J. Havel, “Update on Adipocyte Hormones,” *Diabetes*, c. 53, sayı suppl_1, ss. S143–S151, 2004.
- [107] J. M. Moreno-Navarrete, F. Ortega, A. Castro, M. Sabater, W. Ricart, & J. M.

- Fernández-Real, “Circulating Omentin as a Novel Biomarker of Endothelial Dysfunction,” *Obesity*, c. 19, sayı 8, ss. 1552–1559, 2011.
- [108] H. Sell, J. Laurencikiene, A. Taube, K. Eckardt, A. Cramer, A. Horrigs, P. Arner, & J. Eckel, “Chemerin Is a Novel Adipocyte-Derived Factor Inducing Insulin Resistance in Primary Human Skeletal Muscle Cells,” *Diabetes*, c. 58, sayı 12, ss. 2731–2740, 2009.
- [109] J. Zhou, L. Chan, S. Z.-C. vascular pharmacology, & undefined 2014, “Omentin: linking metabolic syndrome and cardiovascular disease,” *ingentaconnect.com*, c. 12, ss. 136–143, 2014. Accessed: Jun. 16, 2023. [Online]. Available: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cvp/2014/00000012/00000001/art00017>
- [110] K. Bozaoglu, K. Bolton, J. McMillan, P. Zimmet, J. Jowett, G. Collier, K. Walder, & D. Segal, “Chemerin Is a Novel Adipokine Associated with Obesity and Metabolic Syndrome,” *Endocrinology*, c. 148, sayı 10, ss. 4687–4694, 2007.
- [111] H. O. El-Mesallamy, M. O. El-Derany, & N. M. Hamdy, “Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease,” *Diabetic Medicine*, c. 28, sayı 10, ss. 1194–1200, 2011.
- [112] M. Rahmanian, N. Lotfi Yaghin, & M. Alizadeh, “Blood Level of 2-arachidonoyl Glycerol (2-AG), Neuropeptide Y and Omentin and Their Correlation with Food Habits in Obese Women,” *Galen Medical Journal*, c. 9, ss. e1721, 2020.
- [113] T. K. T. Lam, G. J. Schwartz, & L. Rossetti, “Hypothalamic sensing of fatty acids,” *Nature Neuroscience*, c. 8, sayı 5, ss. 579–584, 2005.
- [114] C. M. de Souza Batista *et al.*, “Omentin Plasma Levels and Gene Expression Are Decreased in Obesity,” *Diabetes*, c. 56, sayı 6, ss. 1655–1661, 2007.
- [115] J. Oświęcimska *et al.*, “Serum omentin levels in adolescent girls with anorexia nervosa and obesity.,” *Physiological research*, c. 64, sayı 5, ss. 701–9, 2015.
- [116] T. Auguet *et al.*, “New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women,” *BMC Medical Genetics*, c. 12, sayı 1, ss. 60, 2011.
- [117] B. Wilms, B. Ernst, R. Gerig, & B. Schultes, “Plasma Omentin-1 Levels are Related to Exercise Performance in Obese Women and Increase Upon Aerobic Endurance Training,” *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, c. 123, sayı 03, ss. 187–192, 2015.
- [118] B. K. Tan, R. Adya, S. Farhatullah, J. Chen, H. Lehnert, & H. S. Randeva, “Metformin Treatment May Increase Omentin-1 Levels in Women With Polycystic Ovary Syndrome,” *Diabetes*, c. 59, sayı 12, ss. 3023–3031, 2010.
- [119] A. N. Calder, T. Yu, N. S. Dahir, Y. Sun, & T. A. Gilbertson, “Ghrelin Receptors Enhance Fat Taste Responsiveness in Female Mice,” *Nutrients*, c. 13, sayı 4, ss. 1045, 2021.
- [120] X. Zhu, Y. Cao, K. Voodg, & D. F. Steiner, “On the Processing of Proghrelin to Ghrelin,” *Journal of Biological Chemistry*, c. 281, sayı 50, ss. 38867–38870, 2006.
- [121] J. Yang, M. S. Brown, G. Liang, N. V. Grishin, & J. L. Goldstein, “Identification of the Acyltransferase that Octanoylates Ghrelin, an Appetite-Stimulating Peptide

- Hormone,” *Cell*, c. 132, sayı 3, ss. 387–396, 2008.
- [122] M. A. Bednarek *et al.*, “Structure–Function Studies on the New Growth Hormone-Releasing Peptide, Ghrelin: Minimal Sequence of Ghrelin Necessary for Activation of Growth Hormone Secretagogue Receptor 1a,” *Journal of Medicinal Chemistry*, c. 43, sayı 23, ss. 4370–4376, 2000.
- [123] H. Hosoda, M. Kojima, T. Mizushima, S. Shimizu, & K. Kangawa, “Structural Divergence of Human Ghrelin,” *Journal of Biological Chemistry*, c. 278, sayı 1, ss. 64–70, 2003.
- [124] H. Ohgusu, K. Shirouzu, Y. Nakamura, Y. Nakashima, T. Ida, T. Sato, & M. Kojima, “Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) has a preference for n-hexanoyl-CoA over n-octanoyl-CoA as an acyl donor,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, c. 386, sayı 1, ss. 153–158, 2009.
- [125] D. E. Cummings, “Roles for Ghrelin in the Regulation of Appetite and Body Weight,” *Archives of Surgery*, c. 138, sayı 4, ss. 389, 2003.
- [126] D. E. Cummings, J. Q. Purnell, R. S. Frayo, K. Schmidova, B. E. Wisse, & D. S. Weigle, “A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans,” *Diabetes*, c. 50, sayı 8, ss. 1714–1719, 2001.
- [127] D. L. Drazen, T. P. Vahl, D. A. D’Alessio, R. J. Seeley, & S. C. Woods, “Effects of a Fixed Meal Pattern on Ghrelin Secretion: Evidence for a Learned Response Independent of Nutrient Status,” *Endocrinology*, c. 147, sayı 1, ss. 23–30, 2006.
- [128] A. Gregor, S. Auernigg-Haselmaier, S. Trajanoski, J. König, & K. Duszka, “Colonic Medium-Chain Fatty Acids Act as a Source of Energy and for Colon Maintenance but Are Not Utilized to Acylate Ghrelin,” *Nutrients*, c. 13, sayı 11, ss. 3807, 2021.
- [129] J. J. Cone, J. D. Roitman, & M. F. Roitman, “Ghrelin regulates phasic dopamine and nucleus accumbens signaling evoked by food-predictive stimuli,” *Journal of Neurochemistry*, c. 133, sayı 6, ss. 844–856, 2015.
- [130] K. Duszka, A. Gregor, M. W. Reichel, A. Baierl, C. Fahrngruber, & J. König, “Visual stimulation with food pictures in the regulation of hunger hormones and nutrient deposition, a potential contributor to the obesity crisis,” *PLOS ONE*, c. 15, sayı 4, ss. e0232099, 2020.
- [131] V. Ott, M. Friedrich, J. Zemlin, H. Lehnert, B. Schultes, J. Born, & M. Hallschmid, “Meal anticipation potentiates postprandial ghrelin suppression in humans,” *Psychoneuroendocrinology*, c. 37, sayı 7, ss. 1096–1100, 2012.
- [132] V. St-Onge, A. Watts, & A. Abizaid, “Ghrelin enhances cue-induced bar pressing for high fat food,” *Hormones and Behavior*, c. 78, ss. 141–149, 2016.
- [133] M. Tschöp, D. L. Smiley, & M. L. Heiman, “Ghrelin induces adiposity in rodents,” *Nature*, c. 407, sayı 6806, ss. 908–913, 2000.
- [134] F. Naznin, K. Toshinai, T. M. Z. Waise, C. NamKoong, A. S. Md Moin, H. Sakoda, & M. Nakazato, “Diet-induced obesity causes peripheral and central ghrelin resistance by promoting inflammation,” *Journal of Endocrinology*, c. 226, sayı 1, ss. 81–92, 2015.
- [135] U. JAMBORDESOUZA, L. BENTHEM, D. ARSENIJEVIC, A. SCHEURINK, W. LANGHANS, N. GEARY, & M. LEONHARDT, “Hepatic-portal oleic acid

- inhibits feeding more potently than hepatic-portal caprylic acid in rats,” *Physiology & Behavior*, c. 89, sayı 3, ss. 329–334, 2006.
- [136] U. L. Jambor de Sousa, M. Arnold, W. Langhans, N. Geary, & M. Leonhardt, “Caprylic acid infusion acts in the liver to decrease food intake in rats,” *Physiology & Behavior*, c. 87, sayı 2, ss. 388–395, 2006.
- [137] S. Janssen, J. Laermans, H. Iwakura, J. Tack, & I. Depoortere, “Sensing of Fatty Acids for Octanoylation of Ghrelin Involves a Gustatory G-Protein,” *PLoS ONE*, c. 7, sayı 6, ss. e40168, 2012.
- [138] C. Ikenoya *et al.*, “ β -Oxidation in ghrelin-producing cells is important for ghrelin acyl-modification,” *Scientific Reports*, c. 8, sayı 1, ss. 9176, 2018.
- [139] Y. Yoshimura *et al.*, “GHRELIN ACTIVATION BY INGESTION OF MEDIUM-CHAIN TRIGLYCERIDES IN HEALTHY ADULTS: A PILOT TRIAL,” *Journal of Aging Research and Lifestyle*, c. 7, ss. 1–6, 2018.
- [140] J. Ashitani, N. Matsumoto, & M. Nakazato, “Effect of octanoic acid-rich formula on plasma ghrelin levels in cachectic patients with chronic respiratory disease,” *Nutrition Journal*, c. 8, sayı 1, ss. 25, 2009.
- [141] Y. Nishi *et al.*, “Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin,” *Endocrinology*, c. 146, sayı 5, ss. 2255–64, 2005.
- [142] A. Shlimun & S. Unniappan, “Ghrelin O-acyl transferase: Bridging ghrelin and energy homeostasis,” *International Journal of Peptides*, c. 2011, 2011.
- [143] M. Patterson, K. G. Murphy, C. W. le Roux, M. A. Ghatei, & S. R. Bloom, “Characterization of Ghrelin-Like Immunoreactivity in Human Plasma,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, c. 90, sayı 4, ss. 2205–2211, 2005.
- [144] A.-L. Poher, M. H. Tschöp, & T. D. Müller, “Ghrelin regulation of glucose metabolism,” *Peptides*, c. 100, ss. 236–242, 2018.
- [145] P. J. D. Delhanty, S. J. Neggers, & A. J. van der Lely, “MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Ghrelin: the differences between acyl- and des-acyl ghrelin,” *European Journal of Endocrinology*, c. 167, sayı 5, ss. 601–608, 2012.
- [146] J. M. Castellano, S. Ramos-Romero, & J. S. Perona, “Oleanolic Acid: Extraction, Characterization and Biological Activity,” *Nutrients*, c. 14, sayı 3, ss. 623, 2022.
- [147] H.-Q. LUO *et al.*, “Lipid-lowering effects of oleanolic acid in hyperlipidemic patients,” *Chinese Journal of Natural Medicines*, c. 16, sayı 5, ss. 339–346, 2018.

7. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı :Seda ŞAHİN

Yabancı Dili :İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Fizyoloji Anabilim Dalı	Düzce Üniversitesi	2023
Lisans	Beslenme ve Diyetetik	Erciyes Üniversitesi	2012
Lise		Akçakoca Anadolu Lisesi	2008