
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN SIÇANLARDA ARALIKLI AÇLIK VE BATI TARZI DİYETİNİN HASTALIK BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Enes Bahadır KILIÇ

DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ARALIK 2024

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Enes Bahadır KILIÇ

12/12/2024

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN SIÇANLARDA ARALIKLI AÇLIK VE BATI TARZI DİYETİNİN HASTALIK BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(Doktora Tezi)

Enes Bahadır KILIÇ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralık 2024

ÖZET

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dikkat süresinin kısalığı, aşırı hareketlilik ve dürtüsellikle karakterize bir nöro-gelişimsel bozukluktur. Bu çalışmada, zaman kısıtlı beslenme (günlük 8 saatlik standart yem tüketimi) ve batı tarzı diyetin (%15,8 protein, %39,1 yağ, %45,1 karbonhidrat) DEHB üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 40 erkek Wistar albino ratın 30'unda 6-Hidroksi Dopamin (6-OHDA) yöntemiyle DEHB oluşturulmuş, hastalık davranış testleriyle doğrulanmıştır. İki haftalık doğrulama sürecinin ardından, DEHB grupları batı tarzı diyet (BTD), zaman kısıtlı beslenme (TRF) ve hiperaktif kontrol (HK) olarak ayrılmış, diğer 10 rat kör kontrol (KK) grubunu oluşturmuştur. Sekiz haftalık beslenme süreci sonunda BTD grubunun ağırlık (422,1 ± 55,03 g) ve BKİ değerleri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulunmuş, TRF grubunun Lee İndeksi ve BKİ'si deney sonunda en yüksek değerlere ulaşmıştır ($p<0,05$). Açık alan testlerinde, BTD grubu diğer gruplara kıyasla en fazla mesafe kat etmiş (23,1 ± 0,49 m) ve merkeze giriş sayıları ile merkezde geçirilen süre açısından TRF ve KK gruplarından anlamlı şekilde farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Yükseltilmiş artı labirent testlerinde, TRF ve HK gruplarının açık kollarda daha fazla zaman geçirdiği ve BTD grubundan daha fazla giriş yaptığı gözlenirken, KK grubu en erken açık kola giriş yapan grup olmuştur ($p<0,05$). LABORAS testlerinde, BTD grubunun lokomotor süre (39,33 ± 19,81 dk) ve şaha kalkma sayısının en yüksek olduğu, buna karşın deney süresince lokomosyon süresinin azaldığı görülmüştür. TRF grubunda tımarlanma sayısı azalırken, HK grubunda bu sayı artış göstermiştir ($p<0,05$). Yem tüketimi açısından BTD grubunun sürekli artış gösterdiği, TRF grubunun ise son haftalarda düşüş eğiliminde olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında anlamlı fark oluşmuştur ($p<0,05$). Sonuç olarak batı tarzı diyetin DEHB belirteçlerini artırdığı, zaman kısıtlı beslenmenin ise semptomları hafiflettiği ancak hastalığı tamamen ortadan kaldırmadığı tespit edilmiştir.

Bilim Kodu	:	1007
Anahtar Kelimeler	:	Dikkat Eksikliği, Hiperaktivite Bozukluğu, Batı Tipi Diyet, Zaman Kısıtlı Beslenme, Davranış Testleri
Sayfa Adedi	:	148
Tez Danışmanı	:	Prof. Dr. Eda KÖKSAL

COMPARISON OF THE RELATIONSHIP BETWEEN INTERMITTENT FASTING AND WESTERN-STYLE DIET WITH DISEASE MARKERS IN RATS WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

(PhD Thesis)

Enes Bahadir KILIÇ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

December 2024

ABSTRACT

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by short attention spans, hyperactivity, and impulsivity. This study aimed to compare the effects of time-restricted feeding (TRF, standard diet consumption limited to an 8-hour daily window) and a Western-style diet (WSD, comprising 15.8% protein, 39.1% fat, and 45.1% carbohydrates) on ADHD. A total of 40 male Wistar albino rats were included in the study, of which ADHD was induced in 30 rats using the 6-Hydroxydopamine (6-OHDA) method and confirmed through behavioral tests. Following a two-week verification period, the ADHD-induced rats were divided into three groups: WSD, TRF, and hyperactive control (HC), while the remaining 10 rats formed the naïve control (NC) group. At the end of the 8-week feeding period, body weight (422.1 ± 55.03 g) and body mass index (BMI) values were significantly higher in the WSD group compared to the other groups, whereas the TRF group exhibited the highest Lee Index and BMI values by the end of the experiment ($p<0.05$).
In the open field test, the WSD group covered the greatest distance (23.1 ± 0.49 m) and showed significant differences in the number of entries into the center zone and time spent in the center compared to the TRF and NC groups ($p<0.05$). In the elevated plus maze test, the TRF and HC groups spent more time and made more entries into the open arms than the WSD group, while the NC group was the first to enter an open arm ($p<0.05$). LABORAS tests revealed that the WSD group exhibited the highest locomotion time (39.33 ± 19.81 min) and rearing frequency, although a decline in locomotion time was observed over the experimental period. In contrast, the TRF group showed a decrease in grooming behavior, whereas this behavior increased in the HC group ($p<0.05$). Regarding food intake, the WSD group displayed a continuous increase throughout the study, while the TRF group demonstrated a declining trend in later weeks, with significant differences observed between the groups ($p<0.05$). In conclusion, the Western-style diet was found to exacerbate ADHD-related markers, while time-restricted feeding alleviated symptoms, albeit without eliminating the disorder.

Science Code : 1007
Keywords : Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Western-Style Diet, Time-Restricted Feeding, Behavioral Tests
Page Number : 148
Supervisor : Prof. Dr. Eda KÖKSAL

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca her an desteğini ve anlayışını esirgemeyen, değerli fikirleriyle yol gösteren, yepyeni bakış açıları kazanmama yardım eden, her zaman yanımda olduğunu hissettiren çok değerli tez danışmanım sayın Prof. Dr. Eda KÖKSAL'a,

Tez konum hakkında değerli önerilerini benden esirgemeyen ve çalışmamın planlanmasında, olgunlaştırılmasında ve ilerlemesinde gösterdikleri özen ve sabır için değerli tez izleme komitesi üyeleri Prof. Dr. Gül KIZILTAN ve Prof. Dr. Saniye BİLİCİ hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca maddi ve manevi katkılarını esirgemeyen, her daim yanımda olan ve fikirleriyle yeni bakış açıları kazanmama yardım eden Gaziantep Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanı sayın Prof. Dr. Şenay GÖRÜCÜ YILMAZ'a,

Tez araştırmam süresince çalıştığım ve fiziki şartların en iyi şekilde sağlanması için bana her zaman yardımcı olan Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin (GAÜNDAM) değerli çalışanlarına,

Doktora sürecimin tamamında yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen değerli iş arkadaşlarım Gaziantep Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü hocalarına,

Doktora sürecimin her anında bana desteğini her zaman hissettiren yol arkadaşım ve eşim Mine ÖZOVACI KILIÇ'a teşekkür ederim.

Ayrıca doktora eğitimim ve tez yazımım boyunca varlığıyla bana güç veren biricik kızım İpek Duru KILIÇ'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ x

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xi

RESİMLERİN LİSTESİ xiii

SİMGELER VE KISALTMALAR xiv

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu 5

2.1.1. Tarihçe 5

2.1.2. Epidemiyoloji 6

2.1.3. Etiyoloji 7

2.1.4. Tedavi 10

2.2. Batı Tipi Diyet 12

2.2.1. İnsülin direnci 13

2.2.2. Oksidatif stres 14

2.2.3. Bağırsak bariyer bütünlüğü 15

2.2.4. Kronik inflamasyon 16

2.3. Aralıklı Açlık Beslenme Modeli 17

2.3.1. Aralıklı Açlığın Fizyolojisi 20

2.3.2. Aralıklı açlık ve beyin sağlığı 21

2.4. Beslenme ve DEHB İlişkisi 22

Sayfa

2.4.1. Sinaptik Plastisite 23
2.4.2. Dopamin metabolizması 23
2.5. DEHB Hayvan Modelleri 25
2.5.1. Genetik modeller 26
2.5.2. Farmakolojik modeller 28
2.5.3. Çevresel modeller 29
2.6. Hayvan Çalışmalarında Batı Tipi Diyet Modeli 30
2.7. Hayvan Çalışmalarında Aralıklı Açlık Modelleri 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 33
3.1. Deney Protokolü 33
3.2. Ön Çalışma Protokolü 33
3.3. Ana Çalışma Protokolü 35
3.3.1. Ağırlık ve boy ölçümü 38
3.3.2. Doğrulama prosedürleri 39
3.3.3. Açık alan testi uygulaması 40
3.3.4. Yükseltilmiş artı labirent testi 43
3.3.5. LABORAS^{TM} uygulaması 45
3.3.6. Beslenme deneyleri 47
3.3.7. Deneyin sonlandırılması 49
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi 50
4. BULGULAR 51
4.1. Doğrulama Deneyleri 51
4.2. Beslenme Protokolü Süreci 59
5. TARTIŞMA 93
5.1. Hastalık Modeli Oluşumu ve Doğrulama Protokolü 93
5.2. Beslenme Protokolü 96

Sayfa

5.3. Çalışmada Karşılaşılan Güçlükler 104
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 105
6.1. Antropometrik Ölçümler: 105
6.2. Açık Alan Testi: 106
6.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi: 107
6.4. LABORAS™ Testi: 108
6.5. Yem ve Su Tüketimleri: 110
6.6. Öneriler 110
KAYNAKLAR 113
EKLER 131
EK-1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası 132
EK-2. Hayvan Deneyleri Etik Kurul Onayı 134
EK-3. Hayvan Deneyleri Ön Çalışma Onayı 135
EK-4. 6-OHDA Uygulama Prosedürü 136
EK-5. Beyin Görüntüleme Prosedürü 145
ÖZGEÇMİŞ 147

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 2.1. Günümüzde uygulanan popüler aralıklı açlık modelleri 18

Çizelge 3.1. Standart Yem ve Batı Tipi Yem Karşılaştırması 48

Çizelge 4.1. Başlangıç ve doğrulama sırasında ratların antropometrik ölçümlerinin ortalama ve standart sapma değerleri 52

Çizelge 4.2. Haftalara göre deneklerin tükettikleri yem miktarlarının (g/gün) ortalama ve standart sapma değerleri 52

Çizelge 4.3. Haftalara göre deneklerin tükettikleri su miktarlarının (mL/gün) ortalama ve standart sapma değerleri 53

Çizelge 4.4. Deneklerin deney aşamalarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alım miktarları 55

Çizelge 4.5. Açık alan testi doğrulama sonuçları 56

Çizelge 4.6. Yükseltilmiş artı labirent testi doğrulama sonuçları 57

Çizelge 4.7. LABORAS^{TM} doğrulama sonuçları 58

Çizelge 4.8. Deney boyunca ratların antropometrik ölçümlerinin ortalama ve standart sapma değerleri 60

Çizelge 4.9. Deney boyunca deneklerin vücut ağırlığı değişim yüzdelerinin ortalama ve standart sapma değerleri 63

Çizelge 4.10. Beslenme Protokolü süresince elde edilen açık alan testi verileri 65

Çizelge 4.11. Beslenme Protokolü süresince elde edilen yükseltilmiş artı labirent testi verileri 71

Çizelge 4.12. Beslenme protokolü süresince elde edilen LABORAS^{TM} verileri 76

Çizelge 4.13. Deneklerin günlük yem tüketimi, enerji ve besin ögeleri alımı ile açık alan testlerinin ilişkisi 85

Çizelge 4.14. Deneklerin günlük yem tüketimi, enerji ve besin ögeleri alımı ile yükseltilmiş artı labirent testlerinin ilişkisi 87

Çizelge 4.15. Deneklerin günlük yem tüketimi, enerji ve besin ögeleri alımı ile LABORAS verilerinin ilişkisi 89

Çizelge 4.16. Deneklerin günlük yem tüketimi, enerji ve besin ögeleri alımı ile antropometrik ölçümlerinin ilişkisi 91

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 3.1. Ön çalışma protokolü 35

Şekil 3.2. Ana çalışma protokolü zaman çizelgesi 36

Şekil 3.3. Ana Çalışma Protokol Özeti 37

Şekil 4.1. Haftalara göre deneklerin tükettikleri yem miktarlarının (g/gün) ortalama değişimi 54

Şekil 4.2. Haftalara göre deneklerin tükettikleri su miktarlarının (mL/gün) ortalama değişimi 54

Şekil 4.3. Ratların deney süresince ağırlık (g) ölçümleri grafiği 61

Şekil 4.4. Ratların deney süresince boy uzunluğu (cm) ölçümleri grafiği 61

Şekil 4.5. Ratların deney süresince Lee İndeksi (g/cm^3) ölçümleri grafiği 62

Şekil 4.6. Ratların deney süresince BKİ (g/cm^2) ölçümleri grafiği 62

Şekil 4.7. Deney boyunca açık alandaki mobilite yüzdeleri 66

Şekil 4.8. Deney boyunca açık alandaki katedilen mesafe ortalamaları 67

Şekil 4.9. Deney boyunca açık alandaki merkeze ilk giriş süresi (sn) ortalamaları 67

Şekil 4.10. Deney boyunca açık alandaki merkezde katedilen mesafe ortalamaları 68

Şekil 4.11. Deney boyunca açık alandaki ortalama hız (cm/s) 68

Şekil 4.12. Deney boyunca açık alandaki merkeze giriş sayısı (n) 69

Şekil 4.13. Deney boyunca açık alanda dış bölgede geçirilen zaman (sn) 69

Şekil 4.14. Deney boyunca yükseltilmiş artı labirent testindeki ortalama hız değişimi (cm/s) 72

Şekil 4.15. Deney boyunca yükseltilmiş artı labirent testi açık kolda geçirilen süre ortalamaları (dk) 73

Şekil 4.16. Deney boyunca yükseltilmiş artı labirent testinde açık kola ilk giriş süreleri (sn) 73

Şekil 4.17. Deney boyunca yükseltilmiş artı labirent testinde açık kola giriş sayıları (n) 74

Şekil 4.18. Deney boyunca yükseltilmiş artı labirent testinde toplam hareket süreleri (dk) 74

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.19. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde tanımlanamayan süreler (sn)..... 78

Şekil 4.20. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde lokomotor aktivite süreleri (dk)... 78

Şekil 4.21. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde immobilite süreleri (sn)..... 79

Şekil 4.22. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde şaha kalkma süresi (sn)..... 79

Şekil 4.23. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde tımarlanma süresi (sn)..... 80

Şekil 4.24. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde lokomosyon sayısı (n)..... 80

Şekil 4.25. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde immobilite sayısı (n)..... 81

Şekil 4.26. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde şaha kalkma sayısı (n)..... 81

Şekil 4.27. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde tımarlanma sayısı (n)..... 82

Şekil 4.28. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde maksimum hız değerleri ortalamaları (mm/s)..... 82

Şekil 4.29. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde yer değiştirme hız değerleri ortalamaları (mm/s)..... 83

Şekil 4.30. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde ortalama hız değerleri ortalamaları (cm/s)..... 83

Şekil 4.31. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde katedilen mesafe ortalamaları (m).... 84

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 3.1. Sıçanlarda ağırlık ve boy ölçümleri 39

Resim 3.2. Açık alan test düzeneği ve kamera kayıt görüntüsü..... 40

Resim 3.3. Deney süresince açık alan testi ayak izi örnekleri 41

Resim 3.4. Deney süresince açık alan ısı yolu örnekleri 42

Resim 3.5. Artı labirent test düzeneği ve kamera kayıt görüntüsü 43

Resim 3.6. Deney süresince yükseltilmiş artı labirent testi ayak izi örnekleri 44

Resim 3.7. Deney süresince yükseltilmiş artı labirent testi ısı yolu örnekleri 45

Resim 3.8. LABORAS Platformları 46

Resim 3.9. LABORAS hareket ve keşif çıktısı örneği 47

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	**Açıklama**
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
dk	Dakika
g	Gram
mm	Milimetre

Kısaltmalar	**Açıklama**
6-OHDA	6-Hidroksi Dopamin
ADF	Alternatif Gün Orucu (Alternate Day Fasting)
ADHD	Attention Deficit and Hyperactivity Disorders
ADMF	Modifiye Alternatif Gün Orucu (Alternate Day Modified Fasting)
Akt	Protein Kinaz B
AMP	Adenozin Mono Fosfat
AMPK	AMP İle Aktive Edilmiş Protein Kinaz
ANOVA	Varyans Analizi (Analysis of Variance)
AP	Anterioposterior
ASRS	Erişkin DEHB Kendi Bildirim Ölçeği (Adult ADHD Self-Report Scale)
ATP	Adenozin Tri Fosfat
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotropik Faktör (Brain- Derived Neurotrophic Factor)
BHB	β-hidroksibutirat
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BTD	Batı Tipi Diyet Grubu

Kısaltmalar	Açıklama
CaKM - II	Kalsiyum/Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz II (Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II)
COX-2	Siklooksijenaz-2 (Cyclooxygenase-2)
CREB	cAMP Tepki Elemanı Bağlayıcı Protein (cAMP Response Element-Binding Protein)
DA	Dopamin
DAT – 1	Dopamine Transporter 1
DAT-KO	Dopamine Transporter Knockout
DBH	Dopamin Beta Hidroksilaz
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DRD4	Dopamin Reseptörü D4 Geni
DSM	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
DV	Dorsoventral
EPM	Yükseltilmiş Artı Labirent (Elevated Plus Maze)
ESS	Enterik Sinir Sistemi
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
GAÜN–HADYEK	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
GAÜNDAM	Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi
GSK3β	Glikojen Sentaz Kinaz 3β
HFD	High Fat Diet (Yüksek Yağlı Diyet)
HK	Hiperaktif Kontrol Grubu
HMG - CoA	3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA
IF	Aralıklı Açlık (Intermittent Fasting)
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (Insulin-Like Growth Factor 1)
IL – 1	İnterlökin – 1
IL – 6	İnterlökin – 6

Kısaltmalar	Açıklama
IPAN	İntrinsik Primer Afferent Nöron
i.c.	İntracisternal
i.p.	İntraperitoneal
KK	Kör Kontrol Grubu
LABORAS™	Laboratuvar Hayvanları Davranış Gözlem, Kayıt ve Analiz Sistemi (Laboratory Animal Behavior Observation, Registration and Analysis System)
LPHN3 – KO	Latrophilin 3 - knock out
MDA	Malondialdehit
ML	Mediolateral
MPH	Methylphenidate (Metilfenidat)
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
mTOR	Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi (Mammalian Target of Rapamycin)
NA	Noradrenalin
NAT	Noradrenalin Transporter
NK1 – KO	Neurokinin 1 Receptor Knockout
OF	Açık Alan Testi (Open Field Test)
PFK	Prefrontal Korteks
PGC1α	Peroksizom Çoğaltıcıyla Aktive Edilen Reseptör Gama Koaktivatör 1-Alfa (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha)
PGE	Prostoglandin E
ROS	Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species)
SD	Standart Sapma (Standard Deviation)
SHR	Kendiliğinden Hipertansif Sıçan (Spontaneously Hypertensive Rat)
SNAP-25	Sinaptosomal İlişkili Protein 25 (Synaptosomal-Associated Protein 25)

Kısaltmalar	Açıklama
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı (Statistical Package for the Social Sciences)
STS	Steroid Sülfataz (Steroid Sulfatase)
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör – α
TRF	Zaman Kısıtlı Beslenme (Time Restricted Feeding)
TRF	Zaman Kısıtlı Beslenme Grubu
VAD	Vücut Ağırlığı Değişimi

1. GİRİŞ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), okul öncesi çocuklarda başlayıp erişkinlikte de devam edebilen, aşırı hareketlilik, kısalmış sürdürülebilir dikkat süresi ve dürtüsellikle karakterize bir bozukluktur. Çocuklarda en sık görülen psikiyatrik bozukluk olmakla birlikte tedavi edilmediğinde bireyin eğitim hayatı başta olmak üzere ruhsal ve sosyal gelişimini olumsuz etkileyebilmektedir [1]. DEHB küçük çocukları ve ergenleri etkileyen en yaygın ve en çok araştırılmış nörogelişimsel bozukluklardan biri olmasına rağmen, halen bozukluğun altta yatan etiyolojisi hakkında araştırılması gereken pek çok konu vardır. Hastalığın yüksek derecede kalıtsal olduğu kabul edilmekle birlikte çevresel ve nörolojik faktörler de etiyolojide rol oynamaktadır [2]. Hastalığın genetik altyapısına bakıldığında DEHB'nin genetik açıdan multifaktöriyel bir hastalık olduğunu, genetiğinde tek bir genin bu hastalığa sebep olmadığı, çok sayıda genin kümülatif etkisiyle genetik zeminin oluştuğunu ve sürece çevresel faktörlerin de dahil olduğunu işaret etmektedir [3]. Bunun yanında nörolojik olarak bakıldığında beynin prefrontal korteks (PFK) olarak adlandırılan ön kısmının DEHB semptomları ile alakalı olduğu görülmüştür. PFK düşünme, organize etme, dikkati sürdürme, öğrenme vb davranışlardan sorumlu beyin bölgesidir. [4]. Burada yer alan sinir hücreleri arasında dopamin (DA) ve noradrenalin (NA) nörotransmiterlerinin sinaptik aralıkta azalması ve dolayısıyla postsinaptik aktivitenin olumsuz etkilendiği görülmüştür [5]. Çevresel faktörler açısından bakıldığında gebelik veya çocukluk travmalarının/duygu durum bozukluklarının hastalığın etiyolojisine etki ettiği düşünülmektedir [2]. Hastalığın tedavisinde genetik faktörlere müdahale günümüz şartlarında mümkün olmadığından nörolojik açıdan sıkça gözlenen ve özellikle erişkin dönemde sosyal hayatı olumsuz etkileyen uykusuzluk, yüksek kaygı düzeyi gibi yan etkilerine rağmen ilaç tedavisi, çevresel faktörler açısından da beslenme tedavisini de içeren davranışsal terapiler tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. [6].

Günümüzde beslenme örüntülerine bakıldığında besin ögesi bakımından sağlıksız olan batı tipi diyet (BTD) olarak da tanımlayabileceğimiz işlenmiş besinlerden ve doymuş yağdan zengin besin tüketiminin ciddi oranda arttığı görülmektedir. Batı tipi beslenmenin en önemli özelliği rafine şeker, ultra işlenmiş besinler ile yapay gıda katkı maddelerinin ve doymuş yağ gibi sağlıksız ögelerin diyetin içerisinde çok miktarda bulunmasıdır. Günümüz endüstriyel toplumunda bu tip beslenmenin pratik nedenlerden dolayı tüketimi artmaktadır. Bu tarz

beslenmenin metabolik etkilerinin yanında bilişsel aktiviteyi de olumsuz etkilediğine dair çeşitli yayınlar bulunmaktadır [7]–[10]. Sağlıksız beslenmenin inflamasyonu artırarak özellikle hipokampüs bölgesinde sinaptik aktivite ve impuls iletim hızını azalttığı bilinmektedir [11]. Dolayısıyla erken dönemde DEHB hastalığına veya hastalığın semptomlarının artmasına yol açabilmektedir [12]. Öte yandan aralıklı açlık diyetlerinin (zaman kısıtlı beslenme, günaşırı oruç tutma vb) bu olumsuzlukları gidermeye yardımcı olarak hormonal direnci regüle ettiği ve bu yolla sinaptik plastisiteyi artırdığı öngörülmektedir [13], [14].

Bu çalışmada hayat boyu devam etme potansiyeli bulunan DEHB hastalığında, sürdürülebilir yaşam tarzı değişikliği yoluyla hastalığın tedavisine katkı vermek amaçlanmaktadır. Bu bağlamda DEHB'de davranışsal terapiler kapsamında değerlendirilen beslenme tedavisinin bir parçası olarak, son yıllarda giderek daha popüler hale gelen aralıklı açlık beslenme modellerinden biri olan zaman kısıtlı beslenme ele alınacaktır. Ayrıca batı tarzı beslenme modelinin bu hastalığın belirteçleri üzerinde olumsuz etkisi olduğu düşünüldüğü için zaman kısıtlı beslenme modeli ile karşılaştırması yapılarak tedavi olanaklarına katkı sağlanması hedeflenmektedir. Bu çalışmada batı tipi diyetin sıçanlarda insan örüntüsünü taklit eden özel olarak hazırlanmış yem kullanarak hastalığa etkisinin incelenmesi ve zaman kısıtlı beslenme modelinin sıçanlarda modellenmesi yoluyla bu diyetin tedaviye katkısı araştırılmıştır. Yapılan literatür araştırmalarında bahsi geçen diyet modellerinin DEHB hastalığı üzerindeki karşılaştırmalı etkilerinin gözlemlendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmalarda genel olarak beslenme/besin çeşitleri üzerinde durulmuştur [15]–[18]. Bu nedenlerden dolayı bu çalışmanın amacı batı tipi diyetin ve zaman kısıtlı beslenme modelinin sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) üzerindeki etkilerini karşılaştırarak, alternatif beslenme yaklaşımlarının hastalık belirtilerine olan katkısını değerlendirmektir.

Çalışma hipotezleri:

H1: Batı tarzı beslenme modeli, DEHB hastalığına sahip sıçanlarda, dürtüsellik ve dikkatsizlik semptomlarını arttırır.

H2: Zaman kısıtlı beslenme modeli, DEHB hastalığına sahip sıçanlarda dikkatsizlik ve dürtüsellik semptomlarını azaltır.

H3: Batı tarzı beslenme modeli, DEHB hastalığına sahip sıçanların hiperaktivite semptomlarını artırır.

H4: Zaman kısıtlı beslenme modeli DEHB hastalığına sahip sıçanların hiperaktivite semptomlarını azaltır.

H5: Batı tarzı beslenme modeli sıçanlarda obeziteye sebep olur.

H6: Batı tarzı beslenme modeli sıçanlarda yem ve su tüketimini artırır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DEHB üç temel semptom üzerinde şekillenen klinik olarak heterojen görünümlü nörogelişimsel bir bozukluktur. Bu semptomlar aşırı hareketlilik, dikkatsizlik ve dürtüsel davranışlardır [19]. Çocukluk çağında en sık rastlanan psikiyatrik bozukluk olan DEHB genelde erken dönemde teşhis edilebilmektedir [20]. Çocuktaki yaşa uygun olmayan aşırı hareketlilik, zayıf ve bozulmuş bilişsel dürtüsellik, unutkanlık, planlama eksiklikleri ve dikkatin kısa sürmesi gibi semptomlar genel klinik tabloyu oluşturmaktadır [21].

Dünya genelinde DEHB prevalansının %5 civarında olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar hastalığın prevalansı sayısal olarak düşük gibi görünse de toplumsal olarak ciddi sonuçları olabilmektedir. Bu sonuçlar arasında zayıf akademik performans, işsizlik, planlama eksiklikleri, bir işi uzun süre yürütememe, yüksek kaygı seviyesi, duygulanım bozuklukları ve antisosyal kişilik bozuklukları gibi öyküler sayılabilir [22]. Hastalığın ilk tanımlandığı yıllarda ilerleyen yaşla birlikte belirtilerin azaldığı veya kaybolduğu yönündeki görüş hakimken son yıllarda hastalığın yetişkinlikte de devam ettiği görülmektedir [23].

2.1.1. Tarihçe

DEHB ilk olarak yaklaşık yüzyıl önce çocukluk döneminde daha çok erkeklerde görülen sonrasında kızlarda daha baskın hale gelen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. İlk yıllarda beyin hasarı ile ilişkilendirilirken sonraki yıllarda gelişimsel anomali olduğu yönünde tanımlamalar yapılmıştır. Altmışlı yıllarda yaşa uygun olmayan hiperaktiflik DEHB için temel tanı kriteri olmuştur [19].

Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) uzun yıllardır diğer psikiyatrik hastalıklar gibi DEHB hastalığı için de tanı kriterleri yayınlamaktadır. Bilimsel olarak sınıflandırılması ilk kez DSM-II (1968) ile olmuş ve bu sistemde “Çocukların ve Ergenlerin Hiperkinetik Reaksiyonu” tam adıyla rehberde yer almıştır. 1980 yılında yayımlanan DSM-III’e göre ise “Hiperaktivite’nin eşlik ettiği ve etmediği Dikkat Eksikliği Bozukluğu” olmak üzere iki alt tip olarak tanımlanmıştır. 1987 yılındaki gözden geçirmede “Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite

Bozukluğu (DEHB)" terimi ilk kez kullanılmıştır. 1994 yılında yayımlanan DSM-IV'te ise "DEHB – Dikkat Eksikliğinin Ağırlıklı Olduğu Tip", "DEHB – Bileşik Tip" ve "DEHB – Hiperaktivitenin Ağırlıklı Olduğu Tip" olmak üzere üç alt tip tanımlanmıştır. Çocukluk çağı DEHB'sinin ileriki yaşlarda devam ettiği yönündeki tartışmaların son yıllarda ağırlık kazanmasıyla birlikte 2013 yılında DSM-V tanı kriterleri güncellenmiştir [24]. Önceki kriterlerde çocukluk öyküsü 7 yaşından önceki dönemi kapsarken şu anda 12 yaşından öncesini de kapsayacak şekilde çocukluk ve ergenlik dönemi birlikte sorgulanmaktadır [25]. 2017 yılında güncellenen DSM-V ASRS [Adult Attention Deficit and Hyperactivity Disorders (ADHD) Self-Report Scale] Tarama Ölçeği Soruları DSM-5 temelli 4 sorudan (İnsanların doğrudan size söylediklerine odaklanmakta zorluk çekiyor musunuz?, Oturmanız beklenirken koltuğunuzdan kalkıyor musunuz?, Kendinize ayıracak vaktiniz varken gevşemek ve rahatlamakta zorluk çekiyor musunuz?, Konuşmalarda insanların cümlelerini bitirmesini beklemeden sözünü kesiyor musunuz?) ve DSM-5 tabanlı olmayan 2 sorudan (İşleri son dakikaya kadar erteliyor musunuz? Hayatınızda düzeni sağlamak ve ayrıntılarla ilgilenmek için yardıma ihtiyacınız var mı?) oluşmaktadır. Buna göre en az 4 belirtinin olması durumunda DEHB tanısı koyulabilmektedir [26].

2.1.2. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarının en sık görülen türlerinden olan DEHB prevalansının çocuk ve ergenlerde %3-7.3 arasında olduğu bildirilmiştir. Prevalanslar arasındaki farkın bölgeye ve veri toplama yöntemine göre değiştiği bildirilmektedir. Bu bağlamda son yıllarda yapılan meta analizlere dayanarak çocukluk çağının başlangıç olarak alındığı çalışmalarda bu oran %2.7 iken çocukluk çağının başlangıç olarak alınmadığı çalışmalarda bu oranın %7 seviyesinde olduğu saptanmıştır [21], [27], [28].

Önceki yıllarda genel kanı DEHB'nin bir çocukluk çağı hastalığı olduğu ve yetişkinlikte birçok semptomun ortadan kaybolduğu düşünülürken son yıllarda yapılan kapsamlı izlem çalışmaları bunun doğru olmadığını göstermiştir. Vakaların yaklaşık %15'inde semptomların aynen devam ettiği, %40-60'ında ise bazı kısmi remisyonda semptomlarının devam ettiği bildirilmiştir. Yine de özellikle 2013 yılı öncesi takip çalışmalarında eski tanı kriterlerinin kullanılmış olması sebebiyle kısmi semptomların görüldüğü bireylerin tüm semptomlara sahip olabileceği vurgulanmıştır. [23], [26].

Epidemiyolojik çalışmalar cinsiyet farklılığının da DEHB üzerinde etkili olabileceğini bildirmiştir. Klinik temelli çalışmalarda kız: erkek oranı 1:5 – 1:9 seviyelerinde iken toplum temelli çalışmalarda bu oran 1:3 seviyelerindedir. Klinik çalışmalarda bu oranın daha fazla olması erkek bireylerde özellikle çocukluk döneminde semptomların daha belirgin görünmesinden ve kliniğe kızlara göre daha fazla başvuru olmasından kaynaklandığı yönünde görüş mevcuttur. Ayrıca ilerleyen yaşlarda bu farkın azaldığı ve erişkinlik döneminde ortadan kalktığı düşünülmektedir [29].

2.1.3. Etiyoloji

DEHB etiyolojisi hakkında literatür incelendiğinde etiyolojisinin hala tam olarak aydınlatılamadığı ve altta yatan sebeplerin karmaşık olduğu görülmektedir. Genetik, nörolojik ve çevresel etmenlerden etkilenen heterojen yapıda bir psikiyatrik bozukluk olduğu görülmektedir. Bu nedenle spesifik bir tanım yapılamasa da olası nedenler genetik, nörolojik ve çevresel etmenler başlıkları altında açıklanmıştır [30].

Genetik faktörler

DEHB etiyolojisinde en sık araştırılan konu başlığı hastalığın genetik olup olmadığıdır. Evlat edinme, ikiz çalışmaları vb çalışmalarla hastalığın %80 civarında kalıtsal olduğu belirtilmiştir. Birçok meta analizde bu bulguları desteklemektedir [21], [27], [31]. DEHB genetiği ile ilişkili çalışmalar ikiz ve aile çalışmaları, evlat edinme çalışmaları ve moleküler genetik çalışmalar olarak sınıflandırılmış ve yıllardır en sık çalışılan konu başlığı olmuştur [32], [33]. Aile çalışmalarında ebeveynlerde DEHB öyküsünün olmasının çocuklarda ortaya çıkma riskini 8 kat artırdığı belirtilmiştir. Kardeş çalışmalarında riskin 3 kat olduğu, ikiz çalışmalarında ise tek ve çift olma durumlarına göre riskin değiştiği ve benzer oranların bulunduğu belirtilmektedir [34], [35]. Yapılan çalışmalar henüz tam kesinlikle genetik etmenleri açıklayamasa da üzerinde konsensus oluşan bazı aday genler vardır. Önceki yıllarda yapılan bir genom çalışmasında 6q, 7p, 11q, 5p13, 17p, 12q kromozomlarının hastalıkla ilişkisi saptanmış fakat net sonuçlar elde edilememiştir [36], [37].

Yapılan birçok moleküler genetik çalışma dopaminerjik ve noradrenerjik sistemdeki işlev bozukluğuna odaklanmıştır. Bu alanda gerçekleştirilen aday gen çalışmalarında; D2, D3, D4 ve D5 gen (DRD2-3-4-5) reseptörleri ve dopamin taşıyıcıları (DAT1 – Dopamin Transporter

1), dopamin beta hidroksilaz enzimi (DBH) gibi dopamin sistemiyle ilişkili bazı aday genler belirlenmiştir. Bunlardan üzerinde çok sayıda araştırma yapılan ve olumlu bulguların elde edildiği genler DRD4 ve DAT1 genleridir. Ancak toplum bazlı çalışmalarda DAT1 geninin DEHB ile ilişkisi doğrulanamamıştır. DRD4 aleninin ise DEHB alt tipleri ile ilişkisi tam olarak açıklanamamaktadır [3], [38].

Nörolojik faktörler

DEHB çalışmalarının odaklandığı diğer bir başlık nörolojik faktörlerdir. Beyin görüntüleme ve sinirsel iletim çalışmaları ile DEHB etiyolojisi açıklanmaya çalışılmaktadır. Yapılan birçok çalışma beynin birçok bölümü ile DEHB ilişkisinin olabileceğini ama özellikle prefrontal korteksin (PFK) DEHB ile ilişkisinin olduğunu belirtmektedir [2]. PFK beyinde yürütücü işlevler olarak adlandırılan faaliyetlerin yerine getirilmesinden sorumludur. Diğer beyin bölgeleri ile olan geniş sinirsel ağları bu faaliyetleri yerine getirmesine yardımcı olur. Bunlar planlama, organizasyon, dikkati sürdürme, dikkatin yönlendirilmesi, koordinasyon gibi yaşamsal bütünlüğe katkıda bulunan faaliyetlerdir [27].

DEHB'li bireylerde yapılan beyin görüntüleme faaliyetlerinde PFK'da saptanan yapısal anormalliklerin ortak olduğu görülmüştür. İlk tespitlerden biri yürütücü işlevleri etkileyen beyaz ve gri cevherin hem hacminin hem işlevinin azalmasıdır [4]. Beyindeki hacimsel farklılaşmanın DEHB kliniğiyle ilişkili olduğu ve hastalığın derecesiyle pozitif ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca tespit edilen anatomik değişimlerin tedavi edilmeyen grupta daha belirgin olduğu, yaş ve tedaviyle birlikte azaldığı gösterilmiştir. Tüm bu bulgular ışığında bilişsel kontrole aracılık eden frontostriatal bağlantılardaki bu disfonksiyonun DEHB için anatomik bir belirteç olabileceği öne sürülmektedir [39].

DEHB hastalığının patofizyolojik nedenleri arasında DA ve NA sistemleri birincil neden olarak gösterilmektedir. İlgili çalışmalarda striatum, nükleus akumbens, frontal korteks gibi beynin önemli bölgelerin de dopamin salınımı ve emiliminde bozukluklar olduğu öne sürülmektedir [40]. DA ve NA nörotransmitterleri optimum sinaptik akış ile PFK işlevlerinin düzgün bir şekilde yerine getirilmesini sağlar. DEHB bireylerde yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında DA'nın presinaptik nöronlarda yoğunluğunun arttığı ve postsinaptik nörona yeterince DA ulaşmadığı görülmüştür [41].

Düzensiz DA durumu, aktivasyon geri besleme sistemlerine bağlıdır. DA'nın salgılandığı nöronların plazma membranında bulunan DAT glikoproteinleri aracılığıyla geri besleme sistemi düzenlenir. Presinaptik hücrelerde yüksek yoğunluklu DA konsanstrasyonu sonucu sinaptik aralığa salınan çok sayıda DA postsinaptik hücreler tarafından yeterince alınmadığından DAT glikoproteinleri vasıtasıyla sinaptik aralıktaki DA'lar presinaptik hücreye geri alınır. Bu durum sinaptik aralıkta DA eksikliğine yol açar. Noradrenalin de DA ile benzer şekilde çalışır. Salınan NA, noradrenalin taşıyıcısı (NAT) tarafından postsinaptik reseptörler tarafından yakalanamadan yeniden alınıp, depolama ve gelecekteki salınım için presinaptik nörona taşınır. Dolayısıyla sinaptik aralıktaki artmış DA ve NA seviyeleri DAT ve NAT'ların daha fazla aktive olmasına neden olur. Bu nedenle presinaptik nörondaki bozulmuş DA - NA seviyesi, dürtüsel davranışlar ve diğer DEHB semptomatik davranışlarını ortaya çıkarır [42].

Çevresel faktörler

DEHB here ne kadar kalıtsal olarak kabul edilse de çevresel faktörlerin göz ardı edilmemesi gerekir. Yapılan çalışmalar %10 ila 40 arasında çevresel faktörlerin DEHB etiyolojisinde önemli olduğunu göstermiştir [2].

DEHB'in temelde bir çocukluk çağı hastalığı olduğu göz önüne alındığında çevresel faktörlerin de prenatal dönem ve bebeklik çağı döneminde etkili olduğu söylenebilir. Kabul edilen görüş riskin prenatal dönemle ilgili olabileceğidir.[30], [43].

Prenatal dönemde annede enfeksiyon, sigara, alkol ve madde kullanımı, parasetamol ve valproat gibi bazı ilaçların kullanımı, annede stres ve kaygı, maternal hipotiroidizm, obezite, hipertansiyon, ileri anne yaşı, düşük folik asit düzeyi gibi prenatal etkenler; prematür doğum, düşük doğum ağırlığı ve neonatal komplikasyonlar gibi etkenler çevresel etiyolojide yer almaktadır. DEHB ile en çok ilişkili çevresel faktörün prematürite olduğu düşünülmektedir. Öte yandan emzirmenin DEHB ile ilişkili olabileceği varsayılmaktadır. Yeteri kadar anne sütü alamayan bebeklerde ilerleyen yıllarda DEHB görülme riskinin yüksek olabileceğine dair görüşler mevcuttur. Mamayla beslenen çocuklarda DEHB görülme sıklığının anne sütü ile beslenenlere göre daha yüksek olduğunu ve daha uzun süre anne sütü alanlarda riskin daha az olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [44], [45].

Psikososyal yönden bakıldığında çocuk esirgeme kurumunda kalan çocuklarda sosyal etkileşim eksikliğine bağlı olarak DEHB görülme sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Psikososyal eksikliğin beyin hacminde azalmaya sebep olabileceği bunun da dikkati yöneten merkezlerin fonksiyonlarında bozulmaya sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu duruma benzer şekilde ailesiyle yaşayan çocuklarda da aile içi huzursuzluk, şiddet, anne-babada psikopatolojik öyküler gibi durumlarında DEHB riskini artırabileceği veya ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir [46].

Çevresel toksinler açısından bakıldığında da DEHB ile ilişkili olabilecek çalışmalar mevcuttur. Kurşun, bisfenol A vb toksik maddelerin DEHB ile ilişkili merkezlerde sinaptik aralıkta nörotransmiterler ile yarışmalı inhibisyona sebep olarak DEHB riskini artırabileceği düşünülmektedir [47].

2.1.4. Tedavi

DEHB hastalığının bireyi ve toplumu ne derecede olumsuz etkilediği çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bu kanıtlar tedavi gerekliliği açısından yeterli gerekçeyi sunmaktadır. Yıllar süren çalışmalar neticesinde DEHB tedavisi için iki yönlü tedavinin olduğu vurgulanmıştır. Bunlar farmakolojik ve non farmakolojik yöntemlerdir. Farmakolojik yöntemler çeşitli yolaklara etki eden ilaç tedavilerini içerirken non-farmakolojik yöntemler psikososyal destekler, neurofeedback yaklaşımı, bilişsel terapiler, diyet müdahaleleri ve son yıllarda etkinliği tartışılan koçluk programlarıdır [31], [48].

Farmakolojik tedavi

Farmakolojik yöntemler yıllardır etkinliği kanıtlanmış ana tedavi unsurudur. Kısa dönemde etki göstermesi ve anlamlı sonuçlar göstermesi açısında klinikte kabul görmektedir. Çeşitli etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilecek olan ilaç tedavisinde yanıt büyük oranda olumlu olmasına rağmen bireysel intolerans veya çok sayıda olumsuz denilebilecek yan etkilerin olması ilaç tedavisinin ilk seçenek olup olmaması konusunda tartışma yaratmaktadır. Yapılan birçok gözden geçirme çalışması kısa dönemli sonuçların varlığını kabul etmekle birlikte %10-30 arasında ilaç tedavisine yanıt alınamadığını belirtmiştir [49]–[51].

DEHB'te ilaç tedavisinin etkinliği ve yolakları konusunda kapsamlı tartışmalar olsa da genel olarak sinaptik yolaklar üzerinden etki ederler. Çok çeşitli ilaç grupları bulunmakla birlikte metilfenidat (MPH), atomoksetin, amfetamin ve diğer etken maddeli ilaçlar olarak sıralama yapılabilir. Sayılan etken maddeli ilaçların çoğu psikostimülan ilaç sınıfına girmektedir. Etkinliği kanıtlanan etken maddeli ilaçların etki mekanizmaları sinaptik aralıktaki fonksiyonlarına göre değişmektedir. Metilfenidat; sinaptik aralıkta DAT ve NAT'lara bağlanarak geri alımı inhibe eder. Böylece sinaptik aralıktaki DA ve NA moleküllerinin sayısını artırarak postsinaptik alımı destekler. Ülkemizde kullanımı serbest olan tek DEHB ilacı metilfenidat etken maddeli ilaçlardır. Amfetamin; DAT ve NAT'lara yerleşerek yarışmalı inhibisyona sebep olurlar. Ayrıca presinaptik DA ve NA reseptörlerine tutunarak geri alımı engellerler. Uyarıcı ve bağımlılık yapıcı olması, ayrıca yasaklı maddelerle ilişkilendirilmesi bu etken maddeli ilacın kullanımı konusunda endişe verici olabilmektedir. Bu yüzden birçok ülkede kullanımı yasaklanmıştır. Atomoksetin daha çok NAT'lara bağlanarak etki eder. Bu etken maddeli ilacın etkinliği metilfenidat ile benzerdir. DAT moleküllerinin kısıtlı olduğu bazı beyin bölgelerinde DA'ler NAT'lar vasıtasıyla taşınabilmektedir. Atomoksetin bu gibi yerlerde de NAT'ları inhibe ederek etkinlik gösterebilmektedir. Klonidin, guanfacine gibi etken maddeli ilaçların sayılabileceği diğer ilaç grubu ise post sinaptik reseptörlerle etkileşime girerek aktive olmasını sağlarlar [52].

Non-farmakolojik tedavi

Farmakolojik tedavinin yanı sıra sürekli ilaç kullanımının olumsuz etkileri, tedaviye yeterli yanıtın olmaması gibi durumlarda non-farmakolojik tedaviler ön plana çıkmaktadır. Son yıllarda birçok kılavuz ilaç tedavisine ek bir tedavi olması gerektiğini hatta mümkünse ilk sırada bu tedavilerin gelmesi gerektiğini söylemektedir [52]. Bununla birlikte yapılan birçok meta analiz ve araştırma çalışmalarının sonuçları halen tartışmalıdır. Bu yüzden ilaç dışı tedavinin etkinliği konusunda henüz fikir birliğine varılamamaktadır. Çalışma sonuçlarının topluca değerlendirmeye müsait olmaması, kontrol koşullarının farklı olması, tedavi süreçleri arasında farklılıklar bulunması gibi nedenler bu konudaki yorumları güç duruma sokmaktadır [50], [51], [53]

Bu tip zorluklara rağmen günümüzde aile ve okul temelinde verilebilecek bilişsel davranışçı terapilerin alternatif veya yardımcı tedavi olabileceği rehberlerde belirtilmektedir. Bu terapi

yönteminde aile içi iletişimden sosyal etkileşime kadar birçok noktada DEHB'li bireye yol gösterilerek yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır [54].

Bunun yanında yıllardır araştırılan fakat kesin sonuçların elde edilemediği diyet müdahaleleri alternatif tedaviler içerisinde düşünülmektedir. Vitamin, mineral desteği, farklı diyet tipleri vb çeşitli uygulamalar olmasına rağmen henüz kapsamlı bir yargıya ulaşılamamıştır. Güncel konsensus salisilatlar, yapay renk ve yapay tat sağlayan katkı maddelerini içermeyen ve n-3 ağırlıklı çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin bir diyet yaklaşımı olmasına rağmen bireysel uyum ve sürecin yönetimi konusundaki sınırlılıklardan dolayı diyet tedavisinin etkinliği halen sorgulanmaya devam etmektedir [55].

Son yıllarda tartışılan meditasyon, yoga, koçluk, egzersiz gibi yöntemlerin yanı sıra neurofeedback tedavi yaklaşımı da güncel tartışmalar arasına girmiştir. Bilgisayar temelli bir tedavi yaklaşımı olan neurofeedback yöntemi hakkında yeterli kanıt bulunmazken egzersizin DEHB için iyi bir non-farmakolojik tedavi olabileceği görüşü önem kazanmıştır [31], [52].

2.2. Batı Tipi Diyet

Obezite, hiperkolesterolemi, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklara sebep olan en büyük faktörlerden birisi de diyet örüntüsüdür. Amerika başta olmak üzere pek çok batılı ülke toplumları tarafından tüketilen sağlıksız beslenmeyi tanımlamak için ortaya atılan terim Batı Tipi Diyettir [56]. Bu terim dinamizmin yoğun olduğu sosyal yaşama sahip toplumlarda hızlıca hazırlanmaya ve tüketilmeye müsait "fast food" kavramı başlığında değerlendirilen besinleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Genel olarak çok miktarda işlenmiş kırmızı et, rafine şekerler, yüksek yağlı yiyecekler ve rafine tahıllar içeren diyet tipi bu terimi ifade eder. Dolayısıyla meyve, sebze, lif ve kaliteli protein kaynaklarını içeren Akdeniz Diyeti gibi diyet örüntülerinin tersi bir özelliğe sahiptir. Batı tipi diyet n-3 yağ asitlerinden zengin sağlıklı bir diyete kıyasla daha fazla oranda doymuş yağ asitleri ve trans yağ asitleri içerir. Hamburger, sosisler, salamlar, cipsler, tuzlu ve kavrulmuş yağlı tohumlar, kola vb. birçok besin ve besin grubu bu diyet örüntüsünde yer almaktadır. Bu diyetlerin uzun süreli tüketimleri obezite gibi hastalıkların yanında beyin için önemli olan n-3 gibi diyet bileşenlerini az miktarda içermesinden dolayı beyin aktiviteleri için de olumsuz durum teşkil etmektedir [57].

Freeman ve arkadaşları (2014) yaptıkları derleme çalışmasında geriye dönük batı tipi beslenme ve bilişsel durum ile alakalı birçok çalışma incelenmiştir. Buna göre hem hayvan hem insan çalışmalarında yüksek yağlı diyet tüketenlerin bilişsel performanslarının azaldığına dair kanıtlar mevcuttur. DEHB özelinde ise bilişsel işlevlerin azalması hastalık semptomlarını arttıran bir durumdur. Batı tipi beslenmenin bilişsel sistem üzerindeki olası mekanizmaları olarak insülin direnci, artmış oksidatif stres, kronik inflamasyon, barsak bariyer bütünlüğünün bozulması ve değişmesi olarak açıklanmaktadır. Bu faktörlerin hepsi veya birkaçının artmış olması bilişsel performansta ciddi düşüşlere sebep olabilmektedir [58].

2.2.1. İnsülin direnci

Glikoz beyin ve nöronal veziküllerden insülin salınımı için çok önemli bir enerji kaynağıdır. İnsülin, beyin ve periferdeki nöronları etkileyebilen, kan şekerinin düzenlenmesi ve enerji metabolizması gibi birçok biyolojik işlevi olan düşük molekül ağırlıklı bir protein olan aktif maddedir. İnsülin sıklıkla periferik dokular başta olmak üzere kan şekeri regülasyonu göreviyle tanımlanır. Fakat araştırmalar göstermiştir ki insülin sadece kan şekeri düzenleyici değil aynı zamanda beyin ve bilişsel aktiviteler için de önemli bir hormondur. Özellikle yaşlı bireylerde olmak üzere bilişsel fonksiyonlarda çok önemli roller oynamaktadır. Bahsi geçen görevlerine ek olarak sinir hücresi büyümesi ve nörotransmitter salınımını düzenler [59].

İnsülin direnci hedef organlar üzerindeki duyarlılığın azalması anlamına gelir. Bu da hiperinsülinemi ile karakterize bir bozukluktur. Uzun süreli hiperinsülinemi kan beyin bariyeri ve beyin insülin aktivitesine zarar vermektedir. Bu maruziyet tıpkı periferik damarlardaki hasara benzer şekilde beyinde nöronal dejenerasyona sebep olarak geri dönüşümsüz zararlar verebilir. Bu noktada insülin direnci daha çok Alzheimer hastalığının sebepleri arasında gösterilse de DEHB özelinde bu hastalığa sahip bireylerin bilişsel aktivitelerine zarar vererek semptomları artırıcı özellik göstermektedir [60].

İnsülin ayrıca DEHB için çok önemli olan sinaptik plastisite üzerinde de etkilere sahiptir. Artan sayıda kanıtlar bu durumu desteklemektedir. İnsülin duyarlılığının optimal seviyede olması hipokampal sinaptik aktiviteyi destekleyerek işlevlerin düzenli olarak yürütülmesini sağlar. Bozulmuş insülin yolağının kognitif fonksiyonları olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Hipokampal bölgenin bulunduğu telensefalon bölümünde var olan bir insülin direncinin Akt/mTOR/GSK3β (protein kinaz B/memeli hücre hedefli rapamisin protein kompleksi/glikojen sentaz kinaz 3 beta)

yollarının başarısız aktivasyonuna yol açtığı ve azalmış postsinaptik yoğunluk ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [61] [62].

Araştırmalar batı tipi diyetin içerdiği yüksek yağ ve şeker içeriğinin insülin direncinin en önemli tetikleyicileri olduğunu göstermiştir. Sadece yüksek yağlı olması değil aynı zamanda içeriğindeki yüksek şeker oranı da dahil edildiğinde bu diyetlerin tehlikesinin dikkate alınması gerektiği belirtilmektedir [63], [64].

2.2.2. Oksidatif stres

Fast food besin tüketimi önceki açıklanan metabolizmalarla birlikte insan vücudunda oksidatif stresi de tetikleyen önemli olgulardan birisidir. Yüksek yağ ve şeker alımı orta ve uzun vadede antioksidan/oksidan dengeyi bozarak oksidatif stresi artırıcı rol oynamaktadır. Bunun sebebi işlenmiş ürünlere kronik maruziyet olarak açıklanabilir. Öte yandan DEHB özelinde düşünüldüğünde oksidatif stresin tetikleyici bir unsur olmaktan çok nedenler yumağının bir elemanı olduğunu söylemek daha doğru olacaktır. Yapılan bir meta analize göre antioksidan metabolizmada DEHB ve kontrol gruplarında farklılığın olmadığını gösterilmiştir. Fakat dikkat çeken nokta ROS üretim hızının kontrol gruplarına nazaran daha fazla olmasıdır [65]. Örneğin bir vaka kontrol araştırmasında yaşları 6 ila 12 arasında değişen DEHB'li ve normal çocuklarda yapılan araştırmalarda ilginç sonuçlar göze çarpmaktadır. Plazma lipid antioksidanları (retinol, alfa-tokoferol vb.), plazma malondialdehit (MDA), plazma sitokinleri ve idrar 8-hidroksi-2'deoksiguanozin seviyeleri ve daha birçok oksidan/antioksidan maddeler karşılaştırılmıştır. DEHB'li çocuklarda oksidan üretiminde anlamlı bir artış söz konusu iken toplam oksidan/antioksidan dengesinde sınırda bir anlamlılık gözlendiği bildirilmiştir. Yani oksidatif hasar artmasına karşın antioksidan faaliyetlerde de benzer bir artış hızı fakat bir miktar daha az olduğu bildirilmiştir [66]. Yapılan çalışmalardan çıkan ortak sonuca göre DEHB'li bireylerin oksidatif stres yükünün daha fazla olduğu kabul edilen bir gerçek olmasına rağmen antioksidan dengenin çok değişmediği bu hasara bağlı olarak antioksidan üretimde de artış olduğu gözlenmiştir. Diğer bir taraftan bu dengenin normal bireylere göre daha hassas olduğu ve kolayca bozulmaya müsait olması da bildirilen konular arasındadır. Örneğin, DEHB tedavisinde kullanılan MPH etken maddeli ilaçların uzun süreli kullanımı sonucu tiyobarbitürik asit türevi reaktif moleküllerin arttığı ve sıçanlarda striatum bölgesinde DNA hasarını artırdığına dair kanıtlar mevcuttur. Sonuç olarak oksidatif stres yükünün toplamda artmış olması DEHB'li bireyler için risk faktörü olmaktadır [67], [68].

2.2.3. Bağırsak bariyer bütünlüğü

Mikrobiyota, barsak epitelinde yer alan bakteri popülasyonun genel adıdır. Disbiyozis ise bu popülasyonda yararlı bakterilerin zararlı bakterilere oranının olumsuz yönde değişimi olarak adlandırılabilir. Çok hassas bir yapıya sahip bu bütünlük beslenme alışkanlıklarıyla şekillenir. Batı tipi diyet tüketimi buradaki antiinflamatuar bakteri popülasyonunun azalmasına sebep olmaktadır [69].

Yüksek yağlı diyet (HFD), jejunal mikrobiyota bileşiminde değişikliklere yol açar, bu da yağ emme kapasitesinde artışa neden olur ve mikrobiyal ürünlere yanıt olarak enterositlerde triasilgliserol oluşumunu uyarır. Safra asitlerinin de bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli bir etkisi vardır. İnce bağırsakta, bakteriler safra asitlerini dekonjuge ederek, kolonik metabolizmaya girişe imkân sağlarlar. Bu, mikrobiyota bileşimini olumsuz yönde değiştirerek ve bir inflamatuar sürecin kurulmasına yol açabilir. Bu süreç, diyet lipidlerinin çözünürlüğünü ve emilimini değiştirebilir ve safra atılımını dışkıda artırabilir [70]. Karbonhidratlar açısından bakıldığında ise sindirilebilir diyet karbonhidratlarının çoğu ince bağırsakta kullanılır ve emilirken, sindirilemeyen karbonhidratlar (lifler) kolona ulaşır. Burada metabolik son ürünler için aside dayanıklı anaerobik bakteriler tarafından fermente edilir [71], [72]. İnce bağırsakta bulunan basit şekerler, monosakkaritleri tespit eden L hücreleri tarafından eksprese edilen tatlı tat reseptörü tip 1 tarafından tespit edilir. Prevotella, Streptococcus ve Veillonellaceae gibi hızlı büyüyen bakteriler, basit şekerleri ve amino asitleri verimli bir şekilde kullanarak barsak geçirgenliğini hızlı bir şekilde artırır [73]. Basit şekerlerin aşırı tüketimi, ince bağırsağın karbonhidrat emme kapasitesini aşabilir ve bu da distal ince bağırsak ve kolonda bakteri üremesi için kolayca erişilebilir substratlar sağlar [74]. Ayrıca, yüksek karbonhidratlı diyetler, glisemik indeksten bağımsız olarak distal kolonda normalde bulunmayan fekal sakkarolitik bakterilerde artış meydana getirerek mikrobiyal çeşitlilikte ciddi bir kayba neden olur [75], [76].

Gastrointestinal sistem, bağışıklık hücreleri, nöronlar ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki bir iletişim kontrol noktasıdır. Mikrobiyota-bağırsak-beyin arasındaki çift yönlü iletişim, sempatik ve parasempatik sistemleri içeren otonom sinir sistemi aracılığıyla gerçekleşir. Bu süreç enterik sinir sistemi (ESS), merkezi sinir sistemi (MSS) ve hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin de katılımı ile gerçekleşir [63], [77]. MSS'den bağırsak duvarına yönelen efferent sinyaller, periferik gastrointestinal fonksiyonları değiştirerek, bağırsak hormonlarının, nörotransmitterlerinin ve immün faktörlerinin salınımını değiştirerek, bağırsak mikrobiyotasının

bileşimini değiştirebilir. Öte yandan, lümen kaynaklı afferent sinyaller ise vagus siniri ve gangliyonları, spinal duyu nöronları ve intrinsik primer afferent nöronlar (IPAN'lar) aracılığıyla MSS'ye iletir ve direkt veya dolaylı olarak nöropeptidlerin ve bağırsak hormonlarının üretimini veya salınımını kontrol eder. Vagus siniri, parasempatik sinir sisteminin ana bileşenidir ve %80 afferent ve %20 efferent liflerden oluşur. Mikrobiyota metabolitlerini algılayabilir ve öğünle ilişkili sinyalleri MSS'ye, özellikle medulla oblongata'daki tractus solitarius çekirdeğine aktarabilir [78]–[80]. Bu sinyallerin düzensizliği veya bozulmuş olan dengesi bilişsel aktiviteleri etkileyen iletim yollarına da etki eder. Afferent sinyallerin aşırı iletimi beyindeki hassas nörotransmitter salınımını olumsuz yönde etkileyerek dirence sebebiyet verir. Bu da DEHB bireyler açısından semptomları artırıcı bir nitelik taşımaktadır [81].

2.2.4. Kronik inflamasyon

IL-1, IL-6 ve TNF-a, hem sistemik olarak hem de beyinde birçok uyarana karşı inflamatuar yanıtı düzenleyen proinflamatuar sitokinlerden bazılarıdır. En önemlisi, bu sitokinlerin ayrıca kan beyin bariyerini geçtiği kanıtlanmıştır. Proinflamatuar sitokinler ayrıca beyin parankimi içindeki hücreler tarafından, özellikle mikroglial hücreler, astrositler ve kan beyin bariyerinin endotelyal hücreleri tarafından da üretilebilmektedir [82].

IL-1 ve IL-6 reseptörleri beynin her yerinde bulunur ancak özellikle hipokampusta yoğun bir şekilde bulunurlar. Bu yönüyle öğrenme ve hafıza yolaklarının kritik bir bileşenidir. Proinflamatuar sitokinlerin hipokampal devre ve biliş üzerinde doğrudan zararlı etkileri olduğu kemirgenlerde yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir [83]–[85]. Bu inflamasyon sürecinin diğer faktörlerin sabit olması kaydıyla yüksek yağlı bir diyete bağlı olarak incelendiği çok sayıda kemirgen çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalarda artmış mikroglial aktivite, proinflamatuar mediyatörlerin artmış ekspresyonu, azalmış beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF) seviyeleri gözlenmiştir. Yapılan çalışmalardan ortaya çıkan sonuçların tutarlı olduğu ve ortak özelliklerinin beyindeki inflamatuar süreci artırarak hafıza, biliş ve lokomotor aktiviteler başta olmak üzere hipokampal süreçleri olumsuz etkilediği ortaya konulmuştur [86]–[89].

Özet olarak yağ ve basit şekerleri aşırı içeren batı tipi diyetin aşırı tüketimi disbiyozise sebep olabilir ve bağırsak geçirgenliğini artırarak ve mukus tabakasını incelterek zararlı mikroorganizma istilasını kolaylaştırır. Bu durum ise inflamasyonu tetikleyerek merkezi sinir

sistemi ve vagal afferent sinir sinyalleri ile etkileşim yoluyla mikroglial aktivasyonu ve nörolojik inflamasyonu artırabilir [90].

2.3. Aralıklı Açlık Beslenme Modeli

Aralıklı Açlık [Intermittent Fasting (IF)] beslenme modeli, son dönemlerde büyük ilgi görmektedir. Oruç, dünya genelinde farklı kültürel veya dini nedenlerle uygulanan en eski geleneklerden biridir [91]. Ayrıca geçmişte hastalıkların tedavisinde de kullanıldığı bilinmektedir. Hipokrat, "Hasta olduğunuzda yemek yemek, hastalığınıza besin vermek anlamına gelir" şeklinde yazarak orucun tıbbi önemine işaret etmiştir. Antik Yunanlılar, orucun zihinsel kapasiteyi artırıcı bir etkisi olduğuna inanmışlardır. Plutarkhos, "Bugün oruç tutmak, ilaç kullanmaktan daha iyidir" demiştir. Bazı önemli tarihsel figürler de orucun sağlığa olan katkılarını vurgulamışlardır. Philip Paracelsus, "Oruç en büyük ilaçtır, içimizdeki hekimdir" ifadesiyle orucun önemini belirtmiştir. ABD'nin kurucu babalarından Benjamin Franklin, orucun dinlenmek ve sağlıklı kalmak için en iyi ilaç olduğunu belirtmiştir. Genel olarak oruç, ruhsal nedenlerle sıklıkla uygulanan bir gelenek olup, hemen hemen tüm büyük dinlerin bir parçası olarak varlığını sürdürmektedir [13].

IF beslenme modeli sıklıkla enerji kısıtlamasıyla benzer özelliklere sahip bir beslenme modeli olarak algılanabilmektedir. Dolayısıyla aradaki farkların anlaşılması önemlidir. Enerji kısıtlamasında malnütrisyona sebep olmayacak şekilde günlük enerji alımı %20-40 oranından azaltılırken çoğu IF protokolünde enerji kısıtlamasına (bazı modeller hariç) gidilmez. Her iki beslenme modeli de uzun vadede insan hayatını uzatmayı ve metabolik sağlık profilini yükseltmeyi amaçlar. Ayrıca her iki beslenme modeli uzun vadede ortalama enerji alımını azaltırlar [92]–[94]

Enerji kısıtlamasının ortalama yaşam süresini uzattığı ve vücut ağırlığının azalmasına sebep olduğu kanıtlanmış bir durumdur. Şişman bireyler üzerinde yapılmış kısa vadeli enerji kısıtlamasının (6 ay) birçok kardiyovasküler risk faktörünü, insülin duyarlılığını ve mitokondriyal işlevi önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Dolayısıyla enerji kısıtlamasının ağırlık kaybına ek olarak sağlık üzerinde bir dizi olumlu etkiye sebep olabileceği düşünülmektedir. Buna rağmen yapılan klinik çalışmalarda uzun süren enerji kısıtlamasının bireyler tarafında sürdürülebilir olmadığı ifade edilmiştir. Bunun sebebinin lezzetli besinlerin varlığına bağlı olarak genel iştahın artması, çevresel yiyecek ödüllerinin artması, yiyeceğe

kolayca erişim ve sürekli enerji takibi gibi durumlar olduğu ileri sürülmektedir [93], [95]. Diğer yandan IF, belli bir süre boyunca (12 saat ila birkaç gün arası) çok az enerji alımı (500 kkal) veya enerji alımı olmayan dönemler halinde yapılan yeme düzenini ifade eder. IF modellerinin popüler olmasının en büyük nedenlerinden birisinin geleneksel enerji kısıtlamasına benzer sağlık etkileri olduğu düşünülmektedir [96].

Geleneksel enerji kısıtlamalı diyetler de dahil olmak üzere ağırlık kaybı ve diğer sağlık etkileri için ortaya atılan birçok diyet modelinde enerji ve besin ögesi alımlarının bireyler tarafından dikkatlice takip edilmesi ve bazı besinlere sınırlı erişimin olması gerekmekteydi. Her ne kadar IF modellerinde de bazı besin sınırlamaları olsa da (işlenmiş gıdalar gibi) enerji kısıtlamasına göre daha az karmaşık, enerji hesabı gerektirmeyen ve bireyin belli saatler içerisinde rahatça yemek yemesini sağlayabilen bir beslenme şekli olması bu diyet modellerinin popülerliğini arttırmaktadır [97].

Bunun yanı sıra yapılan birçok araştırma enerji kısıtlaması ile benzer oranlarda ağırlık kaybına ve olumlu kardiyometabolik verilere sahip olduğunu ortaya koymuştur [98]–[100].

Uygulama açısından bakıldığında ise değişen günümüz şartlarına göre bilinen/standart IF modellerinin yanında farklı IF yaklaşımları da geliştirilmiştir [101]. Son yıllarda literatürde yer alan IF modelleri Çizelge 2.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Günümüzde uygulanan popüler aralıklı açlık modelleri

Dini oruçlar	Ramazan
	Yom kippur
	Ortodoks oruçları
	Diğer dini oruçlar
Alternatif gün orucu	Alternatif gün açlık
	Alternatif gün modifiye açlık
	5:2 diyeti
	Modifiye edilmiş periyodik oruç
Zaman kısıtlı beslenme	TRF (zaman kısıtlı beslenme)
	B2 diyeti (iki büyük ana öğün)

Dini Oruçlar: En bilinen uygulaması Ramazan orucu olan bu yaklaşım, genellikle uzun yıllar süregelen geleneklere dayalı dini bir ritüel olarak kabul edilen açlık şeklidir. Ramazan orucunda güneş doğuşu ve batışı arasında yeme ve içme (su dahil) tamamen kısıtlanır. Ortodoks oruçlarından biri olan Pesketaryen orucunda ise gündüz saatlerinde sadece su içmeye izin verilirken yemek tamamen kısıtlanır. Benzer şekilde diğer dini oruçlarda senenin belli zamanlarında gündüz saatlerinde belli beslenme kısıtlılıklarına sahip olabilmektedir [102].

Alternatif Gün Açlıkları: Bu oruç çeşidi genel olarak 24 saatlik açlık düzenlerine sahip birkaç farklı türü olan oruç çeşididir. En çok uygulanan şekli Alternatif Gün Açlığı [Alternative Day Fasting (ADF)] ile 5:2 diyetidir [13].

- *Alternatif Gün Açlığı:* 24 saatlik açlık sonrası 24 saat ad libitum beslenme şekline sahip olan diyet modelidir. Genellikle açlık sürelerinde su ve kahve içmek serbesttir [103].
- *5:2 Diyeti:* Haftanın 2 günü 24 saatlik açlık süresinin olduğu diğer günler ise değişkenlik göstermekle birlikte serbest enerji tüketiminin olduğu beslenme şeklidir [95].
- *Alternatif Gün Modifiye Açlığı:* Alternative Day Modified Fasting (ADMF) olarak literatürde yer bulan bu beslenme şeklinde 24 saat açlık periyodunda zorlanan kişiler için açlık periyotlarında 500 kcal veya enerji gereksiniminin %25'i kadar beslenmeye izin veren beslenme düzenidir [104].
- *Modifiye Edilmiş Periyodik Açlık:* Bu açlık rejimi diğer beslenme modellerine göre daha az popüler olmakla birlikte literatürde rastlanmaktadır. Bu beslenme modelinde art arda 5 gün boyunca malnütrisyona sebep olmadan bitkisel bazlı ve çok düşük enerjili bir diyet planı (gereksinimin % 25-30'u) uygulanır. Ardından 10 gün boyunca serbest beslenme yapılır. Hedefe göre bu döngü sürdürülür [105].

Zaman Kısıtlı Beslenme: En popüler bir diğer aralıklı açlık beslenme modellerinden birisi olan zaman kısıtlı beslenmede gün içerisinde belli bir beslenme zamanı belirlenerek (genellikle 6 - 8 saat) bu saatler içerisinde ad libitum beslenmeye izin verilir. Bu zamanların dışında kalan sürelerde ise (16 - 18 saat) su haricinde beslenme kısıtlanır. Son yıllarda literatürde rastlanan bir diğer TRF şekli de B diyeti olarak adlandırılan günde sadece iki büyük öğün içeren beslenme planıdır. TRF kadar popüler olmasa da gün için de kahvaltı ve akşam yemeklerinin günlük enerji ihtiyacının yarısını içerecek şekilde iki büyük öğün şeklinde hazırlanarak tüketilmesi ve geri kalan sürelerde beslenmenin yapılmamasına dayalı

bir diyet planıdır [13], [101], [106]. Bahsi geçen diyet modellerinin kendi içinde avantaj-dezavantajları bulunmakla birlikte uygulama esnasında bireysel ihtiyaçlar gözetilerek uygulanması gereklidir [107].

2.3.1. Aralıklı açlığın fizyolojisi

Aralıklı oruç beslenme planlarının temel amacı ve hedefi vücut protein dokuları korunurken enerji harcaması için kullanılacak substratın glukozdan yağa doğru geçişinin sağlanmasıdır. Bu sayede daha esnek bir diyet uygulama şansı olabilmektedir [108]. Literatürde son yıllarda sağlanan uzlaşı göz önüne alındığında yaklaşık 12 saatlik açlıktan sonra plazma yağ asit seviyelerinde önemli artışların başladığı ve 24 saatlik açlık süresine kadar hızlı bir şekilde bu artışın sürdüğü kaydedilmiştir [109].

Memelilerde açlık durumunda karaciğer açlığın fizyolojisinden sorumlu temel organdır ve glukozun depolandığı glikojenin ana kaynağıdır. Açlık süresi arttıkça serum glukoz ve hepatik glikojen seviyeleri 12-24 saat içinde düşer. Çoğu dokuda enerji kaynağı olarak nonhepatik glukoz, adipozit kökenli keton cisimleri ve serbest yağ asitleri kullanılır. Beyin, glukozla birlikte keton cisimlerinden β-hidroksibütirat ve asetatı kullanır. Keton cisimleri, ketojenik amino asitlerin metabolizması ve karaciğer hücrelerinde asetil-CoA'lardan β-oksidasyon yoluyla üretilir. Bu süreçte kullanılan asetil-CoA'lar, yağ asitlerinden oluşan adipozitlerden gelir. Hepatik glikojen tükendikten sonra beyin, keton cisimleri, gliserol ve glukozu enerji kaynağı olarak kullanır. Bu süreçte beyin, yağ dokudan üretilen gliserolü ve amino asitlerle glukoneojenez yoluyla üretilen glukozu kullanır [110].

Bu süreç 1963 yılında Randle ve ark. tarafından glukoz-yağ asidi döngüsü olarak adlandırılmıştır. Buna göre açlık dönemlerinde glukoz ve yağ asitleri bir dizi rekabete girerek metabolizmanın enerji ihtiyacı için kullanılırlar. Bu rekabet yeme döngüsüne göre düzenlenir. Normalde gün içinde glukoz temel enerji kaynadığıdır. Yemeklerden sonra glukoz enerji için temel substrat iken yağlar ve fazla alınan karbonhidratlar trigliserit olarak adipoz dokuda depolanır. Uzun süreli açlıklarda bu trigliseritler enerji için kullanılmak üzere substrat sağlarlar. Bunlar yağ asitleri ve gliserollerdir. Karaciğer yağ asitlerini keton cisimcikleri denilen enerji substratlarına dönüştürür (β-hidroksibütirat, asetat ve aseton) ve bunlar açlık sırasında beyin dahil bir çok dokuda kullanılır [111]. Bu süreci belirleyen en önemli döngü beslenme düzenidir. Beslenme esnasında ve hemen sonrasında insülin anahtar

hormondur. Bu süreçte ana yakıt glukozdur. Açlık dönemlerinde ise anahtar hormon glukagondur ve ilk olarak karaciğerdeki glikojen depolarını kullanmak üzere salgılanır. Metabolik döngünün değişmesi bu glikojen depolarının tükenip yağ asitlerinin metabolize edilmeye başladığı negatif enerji dengesi noktasıdır [112]. Bu durum genellikle yemek yedikten 12 saat sonra ortaya çıkar. bu dönemde yağ mobilizasyonunda artış ve lipid ve kolesterol dengesinde önemli değişimler meydana gelir [113].

2.3.2. Aralıklı açlık ve beyin sağlığı

Beyin, bedenin sadece %2'sini oluşturmasına rağmen, vücudun dinlenme halindeki metabolizmasının %25'ini harcar. Enerji tüketimi çoğunlukla sinyallerle ilgilidir; geri kalan kısım ise protein dönüşümü, nükleotidler, fosfolipidler gibi temel hücresel aktivitelerde kullanılır. Genellikle, normal beslenme durumunda, beyin için en önemli enerji kaynağı glukozdur ve bu, oksijenin büyük bir kısmının glukozun oksidasyonunda kullanıldığı anlamına gelir. Ancak, yiyecek eksikliği durumunda, beden ve beyin için enerji kaynakları büyük ölçüde değişir ve glukoz yerine ketonlara doğru bir metabolik değişim yaşanır [112].

Oruç koşullarında nöronlar çeşitli moleküler ve hücresel adaptasyonlara katılır. Ana hücresel enerji kaynağı olarak glikozdan keton cisimciklerine geçiş sırasında, metabolik anahtara yanıt olarak nöronlarda çoklu sinyal yolları uyarılır, hücresel stres direncini, sinaptik plastisiteyi ve nörojenezi arttırır. Kısaca anlatmak gerekirse açlık durumunda, kan şekerinin düşmesiyle birlikte yağlar serbest yağ asitlerine dönüşerek lipoliz sürecine girer. Bu yağlar daha sonra karaciğere taşınır ve β-oksidasyon sürecinde ketonlara dönüşerek asetil CoA ve HMG-CoA ara aşamalarından geçerek asetoasetat ve β-hidroksibutirat (BHB) son ürünlerini açığa çıkarırlar. BHB ve AcAc, beyne ve nöronlara aktarılır. Karaciğerde metabolize olan ketonlara ek olarak, astrositler nöronlar için BHB üretebilme yeteneğine sahiptir, bu da önemli bir yerel BHB kaynağı sağlar. Glikozun azalması ve ketonların artması, nöronlardaki AMP: ATP (adenozin mono fosfat/adenozin tri fosfat) oranını düşürür, bu da AMPK (AMP ile aktive edilmiş protein kinaz) ve CaKMII (kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz ıı) kinazlarını aktive eder ve CREB (cAMP tepki elemanı bağlayıcı protein) ile PGC1α'yı harekete geçirerek otofajiyi tetikler. Açlık sırasında düşen glikoz seviyeleri, mTOR yolunu azaltarak otofajiye neden olur. BHB, BDNF ifadesini düzenleyebilir ve bu da mitokondriyal biyojenez, sinaptik plastisite ve hücresel stres direncini destekleyebilir. Ayrıca, aralıklı oruç, dolaşımdaki insülin seviyelerinin azalmasına yol açarak nöroplastisiteyi ve metabolik ile

oksidatif streslere karşı korumayı artırır. Dolayısıyla aralıklı açlığın kısa vadede hemen etkileri görülmese bile uzun vadede beyin sağlığı için koruyucu olabileceği düşünülmektedir [14], [114].

2.4. Beslenme ve DEHB İlişkisi

Çocukluk çağı başta olmak üzere sık görülen psikiyatrik rahatsızlıklardan biri olan DEHB hastalığında genetik ve çevresel faktörlerin kombine etkisi olduğu için her hastada semptomlar farklı düzeylerde olabilmektedir. Dolayısıyla farmakolojik tedaviye olan yanıt da her hastada farklıdır. Günümüzde etkinliği kanıtlanmış farmakolojik tedaviler bazı bireylerde ciddi yan etkilere sebep olurken uzun vadeli ilaç kullanımı da ayrıca endişe yaratmaktadır [27], [115]. Bundan dolayı son yıllarda farmakolojik tedaviye ek olarak veya tek başına bir tedavinin mümkün olup olmayacağı araştırılmaktadır. Bu bağlamda özellikle mikrobiyota ve beyin arasında doğrudan bir bağlantı olduğu da göz önüne alındığında bu yeni tedavi yaklaşımının beslenme temelli olabileceği düşünülmektedir. Aslında bu konuda hastalığın ilk tanımlamasının yapıldığı yıllara kadar giden geçmişe yönelik kısıtlı bir literatür mevcuttur. Fakat bu çalışmalar genelde kapsamlı araştırmalar olmaktan ziyade tek besin odaklı veya eliminasyon diyeti şeklinde yapılan araştırmalardır. Öte yandan çalışmaların yapıldığı yıllar ile günümüz koşulları arasındaki farkların göz ardı edilmemesi gerekmektedir [116].

Beslenme ve beyin ilişkisi yıllardır araştırma konusu olmasına rağmen üzerinde hala büyük tartışmalar bulunmaktadır. Besinlerin beyni direk etkilediğine dair tam bir fikir birliği olmamasına rağmen beslenme şeklinin önemine sıkça dikkat çekilmektedir. Yıllardır yapılan araştırmalar sonucu bilinen en önemli gerçek kalp için sağlıklı olanın beyin içinde sağlıklı olduğudur. Bu nedenle kardiyovasküler açıdan ve ağırlık yönetimi açısından genel olarak sağlıklı olan bir diyet insülin direnci de göz önünde bulundurulduğunda beyin için de sağlıklı olabilir görüşü ağır basmaktadır [117].

DEHB ve beslenme arasında doğrudan bir ilişki yerine belli şartlar altında ilişki olduğunu söylemek daha doğru olacaktır. Bilindiği üzere DEHB hastalığının en büyük nedeni genetik geçişli olmasıdır. Dolayısıyla DEHB ve beslenme ilişkisi bu hastalığa sahip bireyler özelinde daha fazla anlam taşımaktadır. Kötü/yetersiz beslenme DEHB'e neden olur hipotezi yerine

DEHB hastalığı olan bireylerde yetersiz/kötü beslenme DEHB semptomlarını artırabilir hipotezi daha yerinde olacaktır [118]

Beyin ve beslenme kavramı DEHB özelinde bir arada düşünülecek olursa üzerinde durulması gereken kavramlar sinaptik plastisite ve dopamin metabolizmasıdır.

2.4.1. Sinaptik plastisite

Beyinde bulunan hipokampüs bölgesi öğrenme, hafıza ve nörojenez konusunda görevli temel merkezidir. Buradaki yapısal ve fonksiyonel sinaptik aktivitenin artması başta öğrenme olmak üzere temel beyin aktivitelerinin sağlıklı bir şekilde işlemesi için önemlidir [119]. Yeni doğan döneminde 2 yaşın sonlarına doğru inşan beyninde çok sayıda nöron bulunurken yaşam tarzına, öğrenme süreçlerine ve birçok dış etkene göre nöronlar özelleşerek kişisel kimlikleri oluştururlar (sinaptik budanma) [120]. Zamanla azalan nöronlardan geriye kalanlar ise bilişsel aktiviteler için temel oluştururlar. Sinapslardaki esnekliğin yeterli olması bilişsel aktivitelerde optimum sürecin sağlanması için hayati öneme sahiptir. Sinaptik esneklik BDNF, proinflamatuar sitokinler, insülin direnci gibi birçok faktörden kolaylıkla etkilenen hassas bir yapıya sahiptir. Daha genel pencereden bakıldığında ise yaşam tarzı, genetik yapı, yaşanılan sosyal çevre ve beslenme bu aktiviteye doğrudan etki eden faktörlerdir [121]. Dolayısıyla beslenmenin sinaptik plastisiteye olan etkisi göz ardı edilmemelidir. Diyette yapılan değişiklikler ile hipokampüste yapısal ve fonksiyonel plastisite arttırılabilir, nörotrofik faktörlerin ekspresyonunda artış olabilir, sinaptik fonksiyonun korunması sağlanabilir ve yetişkin nörojenezi yoluyla bozulmuş bilişsel işlev önemli ölçüde durdurulabilir [122]. Enerji kısıtlaması, aralıklı açlık gibi diyet müdahalelerinin, beyin plastisitesini artıracağına yönelik bulgular bazı çalışmalarda belirtilmiştir [123], [124]

2.4.2. Dopamin metabolizması

Nöronal sinyalleşmeye, aksonlar ve dendritler arasındaki sinapslarda nörotransmiterlerin salınması aracılık eder. Beyinde birçok nörotransmiter türü ve diğer sinyal veren maddeler vardır: amino asitler [glutamat, γ-aminobütirik asit (GABA), glisin], katekolaminler (dopamin, norepinefrin), monoaminler (serotonin, asetilkolin), biyojenik aminler (ör. histamin) ve bir dizi peptik maddeler sinyalizasyon aktivatörleri olarak sayılabilir [125].

Her bir sinyalizasyon ürünün salgılanması için belli bazı uyaranlar gerekir. Ödül beklentisi, haz ihtiyacı, açlık, korku, panik vb uyaranlar bunlar arasındadır. Ödül beklentisi, haz verici faaliyetler vb. davranışlar hedonik davranışlar olarak adlandırılmaktadır. Dopamin ise bu hedonik davranışlar ile uyarılan çok önemli bir nörotransmiterdir. Hedonik aktivitenin kişideki haz seviyesine göre uyarılma miktarı fazla olabilmektedir [126].

Nörotransmiterlerin sentezi, alımı ve rejenerasyonu arasındaki hassas denge kolayca bozulmaya müsaittir ve dengesiz olan bu nörotransmiterler, nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde ana hedeflerden birini oluşturur. Dopamin ve norepinefrin metabolizması ise DEHB etiyolojisinde en önemli nörotransmiter konumundadır. Dopamininin ve onun benzeri etkilere sahip diğer nörotransmiter olan norepinefrinin düzgün iletilmemesi, aşırı veya eksik iletilmesi, post – sinaptik nöronlar tarafından yeterince algılanmaması gibi durumlar sonucu DEHB semptomlarının açığa çıkması bilinen bir durumdur. Presinaptik nöronlarda aşırı DA ve NA bulunması, sinaptik plastisitenin bozukluğu sonucu dengesiz veya yetersiz iletim gibi durumlar bu katekolaminlerin metabolizmasını olumsuz etkilemektedir [42].

Dopamin metabolizmasında aşırı birikim ilk başta ele alınan faktördür. Dopamin ile alakalı herhangi bir aktiviteden sonra eğer bu aktivite uzun süre devam ederse hücre içi dopamin miktarı normalden hızlı miktarda artar. Bu aşırı artış bir süre sonra post – sinaptik nöronlarda insülin direncine benzer bir mekanizma ile dirence sebep olarak dopamin iletiminde sorunlara yol açmaktadır. Sinaptik boşluklarda biriken DA ve NA pre-sinaptik nöronlar tarafından geri alınarak salgılandığı hücre içi miktarı daha da artırırlar. Bu döngünün devamı yürütücü bilişsel aktivitelerde olumsuzluklara sebep olur. Son yıllarda beslenme özelinde yapılan çalışmalar aşırı şeker alımının dopamin metabolizmasında ödül sistemini aktive ettiği ve hücre içi aşırı birikime yol açtığını göstermektedir. Özellikle fast food beslenme tarzında sıkça karşımıza çıkan yoğun enerji içeren besinlerden zengin bir beslenme tarzı şeker alımını daha da artırmaktadır. Bilinmesi gereken bir nokta ise şeker alımında akut olarak artışın bu bozukluğa sebep olduğu değil sürekli hale gelmesi sonucu ortaya çıkacağıdır. Dolayısıyla özellikle DEHB olan çocuklarda bozulmuş ödül sisteminden dolayı daha fazla şeker tüketme isteği bununla açıklanmaktadır [127] Bu durum tek bir noktadan bakış açısı sağlıyormuş gibi gözükse bile yapılan birçok çalışmada ve meta analizde fast food tüketiminin DEHB semptomlarını artırdığı gözlenmiştir [12], [128], [129].

2.5. DEHB Hayvan Modelleri

DEHB hastalığının gözlenmesi için hayvan modeli kurgulanırken bazı şartların sağlanması gerekir. Çünkü henüz insanlarda dahi temelleri tam olarak anlaşılamamış bir hastalığın hayvan modellemesinin yapılması doğal olarak kolay değildir. DEHB'nin karmaşıklığı klinik öncesi modellerin geliştirilmesini zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, hayvan modelleri DEHB'nin karakteristik semptomlarının izole edilmesine ve bunların hücresel/moleküler düzeyde gözlemlenmesine yardımcı olabileceğine dair görüşler vardır. Bu modeller, araştırmacıların kontrollü deneyler yapmasına ve DEHB'nin altında yatan nedenleri araştırmak ve potansiyel ilaç hedeflerini veya tedavilerini test etmek için belirli beyin bölgelerini veya nörotransmiter sistemlerini manipüle etmesine olanak tanır. Ayrıca çoğu DEHB hastası bireyin takibinde uygulaması zor çevresel şartların hayvan modellerinde tamamen kontrol altında olması bu çalışmaların değerini gösteren bir diğer etkendir. Ancak, bu modellerin değerli bilgiler sağlamasına rağmen, DEHB'nin karmaşık ve heterojen doğasını ideal olarak taklit etmediklerini ve dikkatli bir şekilde yorumlanmaları gerektiğini belirtmek önemlidir. Ayrıca DEHB çok faktörlü bir hastalık olduğundan çevresel ve epigenetik faktörlerin eş zamanlı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Dolayısıyla yapılacak çalışmaya göre model uygulamak büyük önem arz etmektedir [130], [131].

DEHB'nin kesin etiyolojisi henüz bilinmediğinden, hastalığın patogenezinde yer alan olası mekanizmayı incelemek ve yeni terapötik hedefler bulmak için semptomatik karakterizasyona dayalı çok sayıda hayvan modeli geliştirilmiştir. DEHB hayvan modelinde hastalığın taklit edilebilmesi için aşağıdaki kriterlerin karşılanması gerekir [1].

- Görünüş Geçerliliği: Bu kriter insandaki semptomlarla hayvan modeli arasındaki semptomatik benzerlikleri dikkate alır. İdeal bir DEHB hayvan modeli hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkat eksikliği gibi temel semptomları yansıtmalıdır.
- Tahmin Geçerliliği: Hastalığın tedavisinde kullanılan farmakolojik, psikolojik ve/veya cerrahi tedavilere verilen benzer tepkileri dikkate alır. DEHB hayvan modellerinde tahmin geçerliliği, insanlarda etkili olan ilaçlarla semptomların azalması olarak gösterilebilir (örneğin, metilfenidat).
- Yapısal Geçerlilik: Bu kriter bozukluğun semptomlarını indükleyen etiyoloji veya temel patofizyolojik mekanizmalardaki benzerlikle ilgilidir. DEHB’’nin etiyolojisi hala tam olarak bilinmediği için, varsayılan hayvan modellerinin yapı geçerliliği her zaman sınırlı

olacaktır. Bununla birlikte, DEHB genellikle monoaminerjik sistemdeki işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, DEHB hayvan modellerinde yapı geçerliliği, monoaminerjik sistemlerdeki değişiklikleri göstererek kısmen sağlanabilir.

Sonuç olarak DEHB hayvan modelleri, hiperaktif, dürtüsel ve/veya dikkat eksikliği gibi davranışları sergilemeli (görünüş geçerliliği); metilfenidat, amfetamin ve/veya atomoksetin tedavisine yanıt vermeli (tahmin geçerliliği); ve monoaminerjik sistemde bazı değişiklikler göstermelidir (yapısal geçerlilik) [19], [132], [133].

Yukarıda bahsi geçen kriterleri sağlayan ve son yıllarda DEHB hayvan modeli çalışmalarında sıklıkla kullanılan çeşitli modeller geliştirilmiştir. Bu modeller genetik, farmakolojik ve çevresel olmak üzere üç temel başlıkta değerlendirilmektedir [131].

2.5.1. Genetik modeller

Spontan hipertansif rat (SHR): DEHB araştırmalarında uzun yıllardır en sık kullanılan hayvan modeli olarak literatürde yer edinmiştir. Genetik olarak oluşturulmuş SHR modeli, başlangıçta hipertansiyon araştırmaları amacıyla ortaya çıkmasına rağmen, DEHB'nin özelliklerini incelemek için önemli bir model olarak önerilmiştir. Bu deneklerde gözlenen davranışsal değişiklikler, DEHB semptomlarına benzerlik gösterir ve bu durum, SHR modelinin DEHB üzerine yapılan araştırmalarda kullanılabilirliğini desteklemektedir. Bu modelde, DEHB'nin tipik semptomları olan azalmış bekleme süresi, dürtüsellik ve öğrenme eksikliği gibi durumlar gözlenmiştir. Bunlar, modelin DEHB'i incelemek için iyi bir yüz geçerlilik modeli olduğunu göstermektedir [134]. SHR'lerdeki beyin bölgelerindeki değişiklikler, frontostriatal sistemin işlev bozukluğuyla ilişkilendirilmiştir. Örneğin, dopamin salınımındaki anormalliklerin DEHB'de etkilenen beyin bölgelerinde gözlenen değişikliklerle benzer olduğu görülmüştür. Ayrıca, SHR'lerde nörotransmiter reseptörlerindeki değişiklikler de bu modelin DEHB'e benzer özellikler sergilemesine neden olmaktadır. SHR'lerdeki prefrontal korteks üzerindeki NA salınımındaki artış, kontrol deneklerine kıyasla dikkat çekicidir [6]. Ayrıca, NA salınımının alfa2-otoreseptörü tarafından inhibe edilememesi, SHR'lerde noradrenerjik iletimin genel olarak arttığını göstermektedir. Bu durumun modelin yapı ve öngörü geçerliliği açısından da destekleyici olduğu düşünülmektedir. Ancak, hipertansiyon bu modelin dikkate alınması gereken farklı bir özelliğidir. Hipertansiyon, DEHB ile doğrudan ilişkili olmayabilir ancak, yüksek kan

basıncının bazı davranışsal değişikliklerle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Böylece, hipertansiyonun beyinde işlev bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir [135] Sonuç olarak, SHR modeli, DEHB araştırmalarında yararlı bir model olarak görülmekle birlikte hipertansiyonun bu model üzerindeki etkisi ve DEHB ile ilişkisi halen araştırılması gereken bir konudur [136].

Dopamin taşıyıcı knock out (DAT-KO) Transgenik Fare Modeli: DAT'LAR sinaptik aralıkta dopaminleri temizleyen önemli bir taşıyıcıdır. Genetik çalışmaların neticesinde dopamin taşıyıcılarını eksprese eden genlerin elimine edildiği fare modelinin DEHB modellemesi için geçerli olabileceği tezi öne sürülmüştür [137]. DAT-KO (Dopamine Transporter Knock Out) modelinde normal farelere göre sinaptik aralıkta yaklaşık beş kat daha fazla dopamin olduğu belirtilmiştir. Bu modelde farelerin doğrudan DEHB semptomları gösterdiği dürtüsellik ve hiperaktivitenin yoğun olduğu, dopamin metabolizması açısından DEHB ile benzer özellikler gösterdiği ve psikostimülanlara karşı olumlu reaksiyon gösterdiği bildirilmiştir [138]. Modelin geçerlilik açısından tek dezavantajı insanlarda DAT miktarının azalmaması, aksine yetişkinlerin ve çocukların striatumunda artış görüldüğü bildirilmiştir. Öte yandan bu modelin oluşturulması ciddi bir bütçe gerektirmesi açısından küçük çaplı araştırmalar için uygulanabilir olduğu söylenemez [139], [140].

Coloboma mutant fareler ve diğer modeller: DEHB hastalığının genetik yatkınlığının olması ve çevresel etkilerle olan yakın ilişkisi nedeniyle hayvan modellemelerinde daha spesifik gen hedeflemesi ile model oluşumunun sağlanabileceği bildirilmiştir [19]. Bu bağlamda en sık karşılaşılan başka bir genetik model Coloboma Mutant Fare modelidir. SNAP-25 Mutant fareler olarak da literatürde rastlanmaktadır. Coloboma Mutant Fare modelinin prensibi, nötron ışınlamasıyla fare suşunun geliştirilmesine dayanır. Bu süreç, kromozomun belli bir bölümünde mutasyona neden olur sinaptosomal-assosie protein 25 kDa (SNAP25) başta olmak üzere yaklaşık 20 genden sorumlu olan bir düzensizliğe yol açar. Bu durum, farede dehb belirtilerini yansıtmaktadır. SNAP25 nörotransmitter salınımında ve hücre zarı protein taşımasında önemli rolleri olan bir gen bölgesidir. Dolayısıyla burada meydana gelen polimorfizm nöronal işlevler üzerinde önemli anomalilere sebep olur [130]. Öte yandan bu modelin bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Örneğin metilfenidat tedavisi diğer modellere göre yetersiz kalabilmektedir. Yüksek doz amfetamin tedavisi ile belli bir iyileşme sağlanmaktadır. Ayrıca insan DEHB nedenleri arasında SNAP25 polimorfizminin yaygınlığı konusunda net bir bilgi olmaması bu modelin geçerliliği hakkında soru işaretlerine sebep

olmaktadır [141]. Bu modellere ek olarak literatür incelendiği zaman Latrophilin 3 - knock out (LPHN3-KO), The neurokinon 1 - knock out (NK1-KO), Steroid Sülfataz Aktivasyon Modeli (STS) gibi birkaç farklı model görülmektedir. Benzer şekilde bu modellerde spesifik genetik çalışmalar neticesinde ortaya koyulmakla birlikte kendi içinde geçerlilikleri henüz kesin olarak doğrulanmamıştır. Her model kendi içinde önceden bahsi geçen 3 kriteri karşılama konusunda yetersiz kalabilmektedir. Dolayısıyla bu modeller ile alakalı daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır [1], [19], [130]

2.5.2. Farmakolojik modeller

6-hidroksidopamin (6-OHDA): 6-OHDA, beyindeki dopamini büyük ölçüde azaltan bir nörotoksin olarak bilinir. Uzun yıllardır sıklıkla Parkinson hastalık modeli oluşturmak için kullanılan 6-OHDA Shaywitz ve arkadaşları tarafından ortaya konan model ile DEHB oluşumu için de kullanılmaya başlanmıştır. Desipramin ile önceden tedavi edilmiş yenidoğan sıçan yavrularına intrasisternal olarak uygulandığında (noradrenerjik nöronları korumak için), erkek ve dişi sıçanlarda 2 ila 4 haftalıkken daha fazla dolaşma ile belirginleşen hiperaktivite gözlemlenmiştir [142]. Bu zaman diliminde, kompanse edici olarak striatal dopamin D2 ve D4 reseptör sayısında artış ölçüldüğü tespit edilmiştir Daha sonraki çalışmalarda, yenidoğan döneminde 6-OHDA'nın aynı zamanda erkek ve dişi genç sıçanlarda dürtüsel davranışların arttığı ve yükseltilmiş T labirentinde mekansal ipuçlarıyla kriterlere ulaşmak için daha fazla deneme gerektiren dikkat eksikliği sergilediği görülmüştür. Bu noktada 6-OHDA maruziyetinin Parkinsondan ayrılmasını sağlayan kısım enjeksiyonun yenidoğan ve genç yaşta yapılması gerekliliğidir. Öte yandan yaşa ve cinsiyete bağlı olarak uygulanması gereken doz değişmektedir. Uygulanan dozun miktarı hakkında kesin bir sınır olmamakla birlikte 6 - 10 günlük standart uygulama dozu üzerinden ön çalışma ile gerekli dozun tespit edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Modelin geçerli olması için ise ortalama 1 hafta içerisinde dopamin tükenmesinin %55 veya daha fazla olması gerektiği bilgisine yer verilmektedir [143]

Doğum öncesi nikotin maruziyeti: DEHB üzerine yapılan meta-analizlerde hamilelikte sigara kullanan annelerin çocuklarında DEHB prevalansının daha yaygın olması hayvan modellerinde de nikotin maruziyetinin kullanılabileceğini düşündürmüştür. Bunun için önceleri sigara dumanı kullanılırken bunun etkili olmadığı saptanmıştır. Bunun yerine içme suyuna nikotin koyarak model oluşturulabilmiştir. Dolayısıyla sigara dumanı kullanılsaydı

çevresel bir model olarak değerlendirilirken içme suyuna katılmasından dolayı farmakolojik müdahale kategorisinde değerlendirilmektedir [130], [144], [145]. Doğum öncesi nikotine maruziyet plasental fonksiyonu azaltarak hastalık oluşumuna neden olur. Uterusa giden kan akışı yavaşlar, fetal besinleri ve oksijeni azaltarak fetal büyümeyi geciktirir. Nikotin fetal beyindeki nikotinik asetilkolin reseptörlerine direk etki ederek anormal hücre çoğalmasına neden olur. Bu anormal hücre çoğalması dopamin ve noradrenalin kaynaklı yanıtların azalmasına ve bu katekolaminlerinde aşırı çoğalması neden olması açısından görünüş geçerliliğini sağlamaktadır. Ayrıca bu hayvan modelinde MPH tedavisine yanıtın semptomları azaltması yapı geçerliliğini de sağlamaktadır [146]. Modelin uygulama kolaylığı avantaj sağlasa da nikotinin miktarı, hamile deneklerin yaşı ve ağırlığı açılarından uygulamada belli bir standardizasyon yoktur. Ön çalışma ile bu standardizasyonun sağlanması gerekir. Ayrıca nikotin maruziyet modelinde plasental fonksiyon bozukluklarından kaynaklı hipoksi, malnütrisyon vb. bilişsel ve davranışsal gerilemeler görülebilmektedir. Dolayısıyla diğer modellere nazaran kullanımı azalmıştır [147].

2.5.3. Çevresel modeller

Ağır metal maruziyeti: Ratlarda hamilelik döneminde düzenli olarak kurşun, kadmiyum gibi ağır metallere maruz kalınması yavruların gelişimsel olarak DEHB semptomları sergilemesine neden olmaktadır. 1974 yılında Goldberg ve ark. tarafından ortaya atılan modele göre neonatal dönemde içme suyuna karıştırılmış ağır metallerin (250 - 1000 ppm arası) gelişimsel dönemde hiperaktivite semptomlarına neden olduğu belirtilmiştir. Anne karnında beyin gelişimi döneminde maruz kalınan metallerin serotonin ve dopamin döngüsünü kırdığı ve reseptör sayısında ciddi bir azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir [131], [143]

Neonatanal Hipoksi: Sıçanlarda doğumdan 30 saat sonra 25 dk boyunca nitrojen gazı verilmesi ile indüklenen serebral hipoksi DEHB ile benzer davranışsal özellikler göstermektedir. Bunun en belirgin örneği özellikle 30 - 40 günlük iken açık alan testinde ciddi hiperaktivite ile öğrenmede kalıcı eksiklikler olmasıdır. Bu değişikliğin monoaminerjik sistemdeki değişikliklerle alakalı olduğu düşünülmektedir. Maruziyetten yaklaşık 20 dk sonra serebral kortekste norepinefrin ile striatumda dopamin miktarında azalma gözlenir. Bu model ile oluşturulan DEHB farmakolojik ajanlar ile tedavi edildiğinde hiperaktivitede

azalma gözlenirken öğrenme ve bellek performansları üzerinde yeterli değişimin gözlenmediği bildirilmiştir [148].

X ışını hasarı: Yenidoğan 2 - 15 günlük sıçanlarda X ışını modeli, doğrudan sıçan yavrularına X ışını uygulanmasının davranışsal eksikliklere yol açtığı teorisine dayanmaktadır. Radyasyon sonucu hipokampüste nöronların azalması sonucu DEHB benzeri davranışlar sergilendiği bildirilmiştir. Ayrıca bu semptomların farmakolojik ajanlarla azaltıldığı görülmüştür. Fakat bu modelin insan benzeri nörolojik yolaklarla benzerlikler içermemesi ve pratikte uygulamanın zorlukları nedeni ile tercih edilme sıklığı azalmıştır [19].

2.6. Hayvan Çalışmalarında Batı Tipi Diyet Modeli

Obezitenin araştırılmasında kullanılan diyetle indüklenen obezite modelleri araştırmacılar arasında oldukça popüler olan çalışma tasarımlarından biridir. Geçmiş yıllarda çalışmacılar sıklıkla yüksek yağlı diyetle indüklenen obezite modellerinin Batı Tipi Diyet modeli olduğunu düşünürken son yıllarda bu eğilim değişmektedir. Bunun nedeni yüksek yağlı diyetlerin % 40 - 60 oranında yağ içeriğine sahip olması ve birçok farklı çalışmada bu yağ içeriğinin bileşiminin farklı olmasıdır. Özellikle yüksek yağlı diyet modelinde standart bir örüntünün bulunmaması çalışmaların standardizasyonu açısından sorun teşkil etmektedir [149]. Ayrıca batı tipi diyet olarak adlandırılan fast food beslenme tarzının yüksek yağ içeriğinden ziyade doymuş ve trans yağ içeriğinin zengin olduğu ve diyetin yağ oranının % 60'a ulaşmadığı belirtilmektedir. Fast food beslenmede karbonhidrattan gelen enerjinin daha yüksek olduğu ve karbonhidrat türünün daha belirleyici olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber yüksek yağlı kemirgen diyet modellerinde yağın yüzdesi ve içeriğine bağlı olarak metabolik göstergelerde farklılıklar olduğu bildirilen konular arasındadır [150]. Batı tipi beslenmeyi taklit etmek adına kafeterya diyeti adı verilen başka bir diyet modeli önerilmiştir. Bu modelde standart yem ile birlikte tuz, şeker, enerji açısından zengin olan ve lezzetli besinlerin (kek, sucuk, yer fıstığı, gofret, kraker vb.) kemirgenlere verilmesi esastır. Önerildikten sonra batı tipi beslenme modeli olarak ciddi ilgi görse de yemle birlikte verilen besinlerin herhangi bir standardının olmaması, yerel faktörlere uygun besinlerin seçilmesi ve her kemirgenin bu besini tercih etmemesi modelin kısa zamanda sorgulanmasına yol açmıştır. Belirtilen sınırlılıklardan dolayı daha standardize bir diyet modeli ortaya konulmuştur. Buna göre tamamen pelet yem olarak içeriği önceden belirlenmiş ve Batı Tipi Beslenmenin genel olarak içeriğini yansıtan "Batı Tipi Diyet" modeli kemirgenler için

kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre yağ içeriği %20 -25, protein içeriği %18 ve karbonhidrat içeriği daha çok basit şekere dayanan ve posası %2 olan bir diyet modeli kemirgen çalışmalarında önerilmektedir [151], [152].

2.7. Hayvan Çalışmalarında Aralıklı Açlık Modelleri

Kemirgen çalışmalarında aralıklı açlık modellerinin belirlenmesi birçok açıdan önemli olmakla birlikte model oluşturulurken kemirgenlerin fizyolojik özelliklerinin göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir. Kemirgenler ad libitum beslenmesine rağmen noktürnal canlılar olmaları dolayısıyla geceleri daha aktiflerdir. Dolayısıyla gece beslenmeleri daha yoğun olmaktadır. İnsan aralıklı açlık modelleri çeşitlilik gösterse de hayvanlar çalışmalarında benzer çeşitlilik tavsiye edilmemektedir. Özellikle 24 saatlik açlık modelleri denekleri strese sokması ve çoğunun ölümle sonuçlanması dolayısıyla önerilmemektedir. Genel olarak 15 saatten fazla açlığa maruz bırakmanın kemirgen davranışlarını etkileyerek strese neden olduğu ve metabolik parametreleri olumsuz etkilediği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar kemirgenlerde zaman kısıtlı beslenme modelinin daha doğru sonuçlar verdiği göstermiştir. Buna göre aktif faz içerisinde beslenmeye izin verilecek şekilde 9 - 15 saatlik açlık süreleri kemirgenlerde en fazla kabul gören açlık süreleridir [153], [154].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 11 Kasım 2022 – 5 Mayıs 2023 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (GAÜNDAM) bünyesinde yapılan deneysel bir çalışmadır. Bu tarihler ön çalışma ve ana çalışmayı içeren toplam süredir. Ön çalışma ve ana çalışmanın ayrıntılı tarihleri deney protokolünde belirtilmiştir. Çalışmada kullanılan bütün hayvanların bakımı, beslenmesi, refahı ve diğer ilgili bütün uygulamalar GAÜNDAM içerisinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmacıya ait deney hayvanları kullanım sertifikası EK-1'de verilmiştir. Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan (GAÜN-HADYEK) 11.01.2022 tarihinde 2022/1 karar no ve 232 protokol numarası ile etik kurul ve 26.09.2022 tarihinde ve 2022/50 karar no ve 281 protokol numarası ile ön çalışma izni alınmıştır. Etik Kurul Onay Belgesi ve Ön Çalışma Onay Belgesi EK-2 ve EK-3'de verilmiştir.

3.1. Deney Protokolü

Çalışma standart laboratuvar koşullarında 22±1 °C'ta 12 saat aydınlık (07.00 – 19.00) 12 saat karanlık (19.00-07.00) döngüsünde yapılmıştır. Aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip sütten yeni kesilmiş (21 günlük) 40 adet Wistar albino erkek rat (sıçan) ile çalışılmıştır. Ratların bakım ve beslenmesi etik ilkeler ve kılavuzlara göre sürdürülmüştür [155].

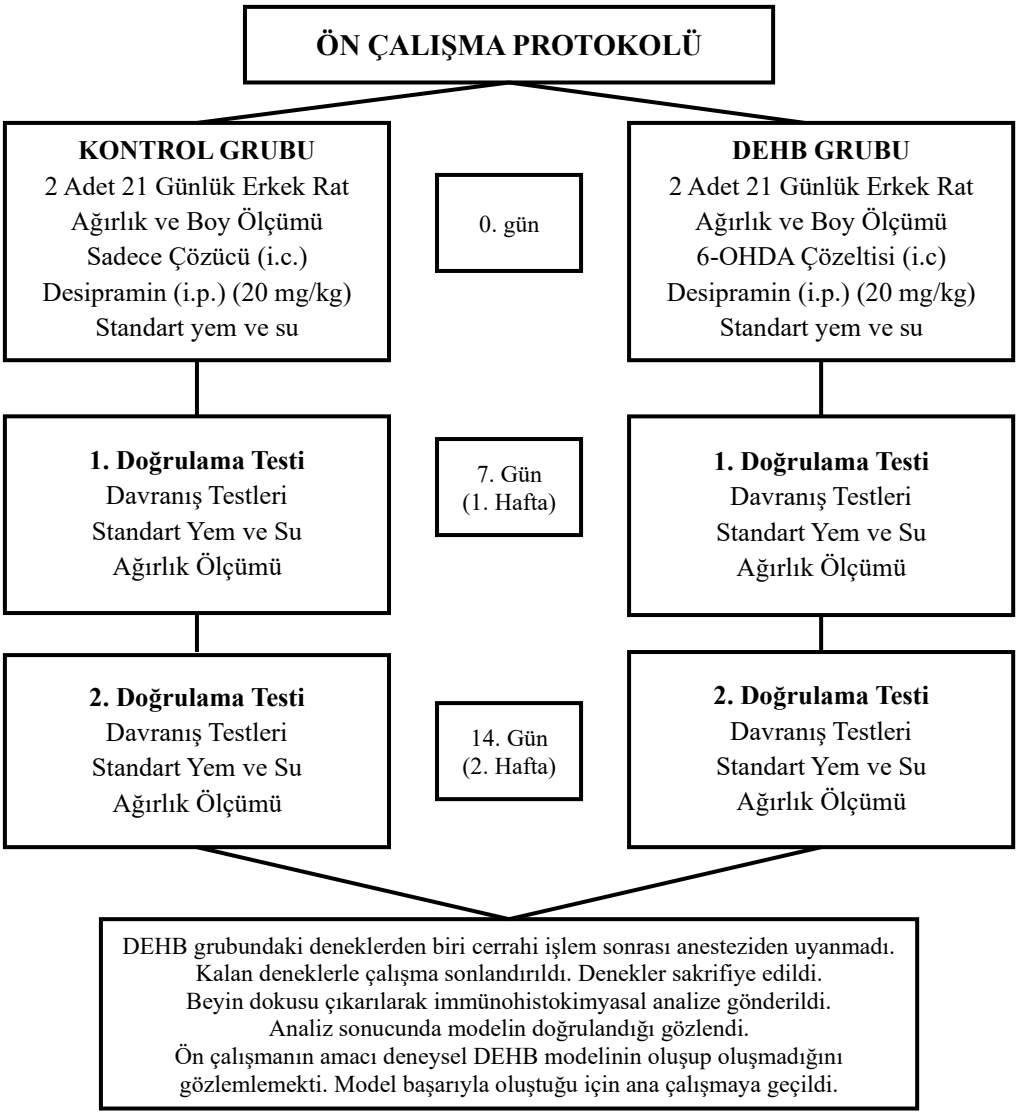
Deney ön çalışma ve ana çalışma olmak üzere iki fazda tamamlanmıştır. Çalışma farklı diyet türlerinin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) hastalığı üzerindeki etkisini ölçmek olduğu için öncelikle çalışılacak ratlarda DEHB modelinin oluşturulması amaçlanmıştır. Oluşturulacak deneysel model yeni bir yaklaşım olup sütten kesilen denekler üzerinde nadiren çalışılan bir model olması nedeni ile deneysel modelin düzgün bir şekilde oluştuğunun gözlenmesi için öncelikle daha küçük bir grupta ön çalışma yapılmıştır. Başarılı olan ön çalışma sonrası ana çalışmaya geçilmiştir.

3.2. Ön Çalışma Protokolü

Bu çalışmada deneysel DEHB oluşturmak için 6-OHDA yöntemi kullanılmıştır. Normalde neonatal lezyon modeli olarak kullanılan bu yöntemle yapılan çalışmalar, genellikle 6-7 günlük ratlar veya fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir [156]–[158]. Ancak, bu deneklerin küçük boyutları ve hassas ekipman gereksinimleri nedeniyle daha büyük deneklerle çalışma ihtiyacı doğmuştur.

Literatür incelendiğinde, bazı çalışmalar daha büyük deneklerle yapılmış olsa da 21 günlük sıçanlarla ilgili bir çalışma bulunmamaktadır [159], [160]. Bu noktada, modelin geçerliliğini test etmek amacıyla 21 günlük, sütten yeni kesilen Wistar erkek sıçanlar kullanılmış ve striatum bölgesine (intracisternal, i.c.) enjeksiyon yapılması hedeflenmiştir. Çalışma kolaylığı açısından bu sıçanlar üzerinde önceden bir test yapılmış, ancak bu test yalnızca modelin geçerliliğini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiş olup, beslenme prosedürü uygulanmamıştır (Bkz. Şekil 3.1).

Ön çalışma için GAÜNDAM laboratuvar yönetmeliği gereği maksimum 4 denek tahsis edilmiştir (GAÜNDAM). Bunun için 4 adet 21 günlük sütten yeni kesilen erkek sıçan çalışma için alınmıştır. Kontrol ve hastalık grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bu çalışma diğer çalışmalardan farklı olarak 21. günde müdahaleyi içerdiği için 6-OHDA miktarının hesaplanmasında literatür taramasında net doz hesaplamalarına rastlanmamış olup ulaşılabilen çalışmalardan oransal bir değer hesaplanarak ortalama 30-35 mcg enjekte edilmesi uygun bulunmuştur [159], [160]. Noradrenerjik nöronların hasar görmemesi için deneklere işlem öncesinde 20 mg/kg desipramin hidroklorür (i.p.) enjeksiyonu yapılmıştır. Hastalık grubuna 6-OHDA enjeksiyonu hassas parametrelerle yapılmış, kontrol grubuna ise sadece çözücü enjekte edilmiştir. Burada amaç 6-OHDA'nın hastalık yapıp yapmadığının kontrolüdür. Ön çalışmada kullanılan 6-OHDA deney protokolünde yer alan invaziv uygulamaların protokolleri EK-4'te verilmiştir. 6-OHDA prosedürü uygulandıktan sonra hastalık grubu deneklerinden biri anesteziden uyanmamıştır. Deneklerden diğeri uyandığı için bunun anesteziye verilen alerjik tepkimeden kaynaklandığı değerlendirilmiştir. Kalan denekler uyandıktan sonra kafeslerine alınmış, 7. günde DEHB semptomlarını ölçmek adına açık alan (OF), yükseltilmiş artı labirent (EPM) ve LABORAS^{TM} davranış deneylerine tabi tutulmuştur. Bu deney sonucu temel parametrelere göre hastalık oluşumu gözlendikten sonra denekler tekrar kendi kafeslerine gönderilmiştir. On dördüncü günde doğrulamanın kesinliğini ölçmek adına aynı deneyler tekrarlanmıştır. İki katmanlı doğrulama ilk deneye göre benzer sonuçların çıkması sonucu elde edilmiştir ve modelin başarılı olduğu kabul edilmiştir. Ana çalışmada denekler sakrifiye edilemeyeceği için ön çalışmada deneklerin model doğrulaması beyin görüntüleme yöntemi ile de doğrulanmıştır. EK-5'te verilen immün histokimyasal analiz ve beyin dokusu görüntülerine göre hastalık grubunda dopamin tükenmesinin olduğu görülmüştür. Yapılan bu doğrulamalar sonucu model oluşturulmuştur ve ana çalışmadan farklı olarak modellemenin doğruluğunu kesin olarak ölçmek adına ön çalışmada 7. ve 14. günlerde olmak üzere iki kere doğrulama yapılmıştır. Ön çalışmaya ait özet protokol Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Ön çalışma protokolü

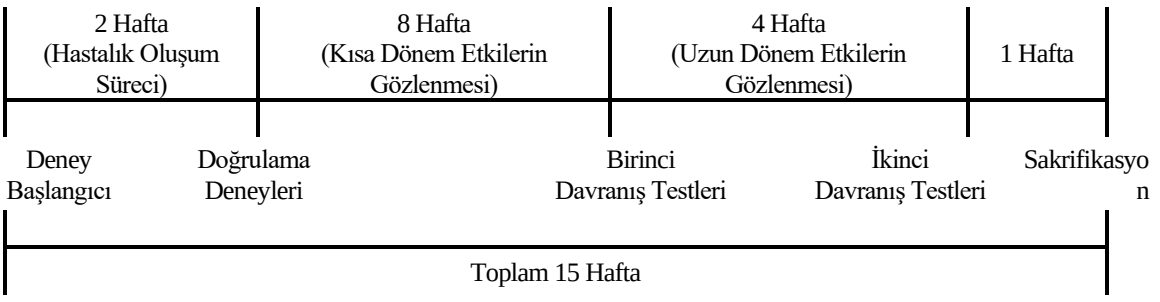
3.3. Ana Çalışma Protokolü

Çalışmaya kırk (40) adet sütten yeni kesilmiş Wistar albino erkek rat ile başlanmıştır. Doğrulama testine geçmeden 1 hafta önce HK (hiperaktif kontrol grubu) grubundan bir denek ölmüş ve toplam 39 denek ile çalışmaya devam edilmiştir. Doğrulama ile birinci deney arasında BTD grubundan 2 denek, TRF ve KK grubundan da birer denek ölmüştür. Toplamda 35 denek ile çalışma sürdürülmüştür.

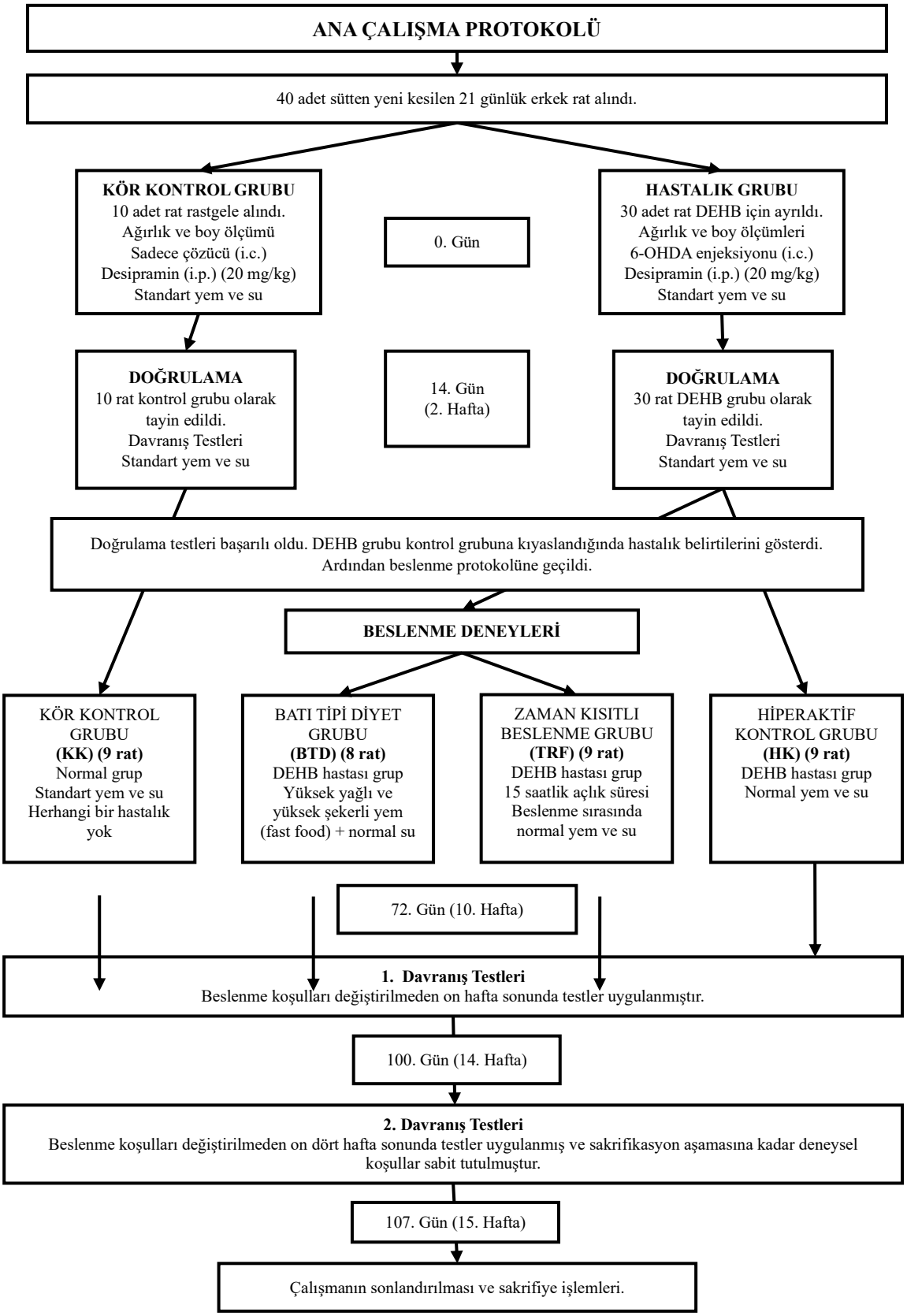
Ratlar/sıçanlar önce tartılarak ağırlıkları kaydedilmiştir ve ratlar küpelenmiştir. Ölçülen ağırlıklar için normal dağılım analizi yapılmıştır. Ayrıca Z skorları da hesaplanarak -3 ile +3 arasında olup olmadığı kontrol edilmiştir Ardından denekler homojenliğin sağlanması için rank sıralamasına göre 4 gruba ayrılmıştır. Gruplar aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

- BTD: DEHB hastası olup batı tipi yem tüketen grup
- TRF: DEHB hastası olup zaman kısıtlı beslenme uygulayacak grup
- HK: DEHB hastası olup normal beslenen grup
- KK: Sadece çözücü verilmiş ve herhangi bir müdahale yapılmayan grup

Gruplandırma sadece düzenleme açısından yapılmış olup 14. güne kadar deneklerin tümü standart yem ve su tüketmişlerdir. Gruplar belirlendikten sonra ağırlıkları dikkate alınarak öncesinde Desipramin enjeksiyonu yapılmış sonrasında EK-4'te verilen 6-OHDA uygulama prosedürüne göre işlem yapılmıştır. Boy ölçümleri de yapıldıktan sonra denekler doğrulama aşamasına kadar kendilerine ayrılan kafeslere gönderilmiştir. Denekler takibin düzenli yapılabilmesi adına ikişerli kafeslere alınmıştır. Deney boyunca bütün grupların yem ve su tüketimleri günlük olarak tartılmıştır. On dört günün sonunda denekler doğrulama deneyleri için OF, EPM ve LABORAS davranış testlerine tabi tutulmuştur ve bu deneylerde hastalık model oluşumu belirlendikten sonra beslenme aşamasına geçilmiştir. Ratlar 8 hafta boyunca gruplarına göre belirlenen beslenme modeli ile beslenmişlerdir. Kısa vadeli etkilerin gözlenmesi için beslenme uygulaması yapılan sekiz hafta sonunda (deneyin başlangıcından 10 hafta sonra) davranış deneyleri doğrulama aşamasında yapılan sıralamayla tekrar yapılarak değişimler ölçülmüştür ve ardından denekler uzun dönem etkileri görmek adına 4 hafta daha gruplarına ait beslenme modeline devam etmişlerdir. Dört hafta sonunda (toplamda 12 haftalık beslenme dönemi ve deney başlangıcından itibaren 14 hafta sonra) gruplar ikinci davranış deneylerine alınmışlardır. İkinci deney sonrasında denekler sakrifiye edilmek üzere hazırlanmışlardır fakat laboratuar şartları gereğince bir hafta sonra sakrifikasyona geçilmiştir. Bu süre zarfında diyet değişimine bağlı olabilecek riskleri (yağ dokusunun azalması vb.) en aza indirmek üzere deneysel koşullar sabit tutulmuştur. Başlangıçta, davranış deneylerinde ve sakrifikasyon aşamasının hemen öncesinde olmak üzere deneklerin toplamda 5 kez boy ve ağırlık ölçümleri alınarak kaydedilmiştir. Ana çalışma protokolüne ait zaman çizelgesi Şekil 3.2.'de, ana çalışma protokol özeti ise Şekil 3.3.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Ana çalışma protokolü zaman çizelgesi



DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu, i.p.: intraperitoneal, i.c.: intracisternal

Şekil 3.3. Ana Çalışma Protokol Özeti

3.3.1. Ağırlık ve boy ölçümü

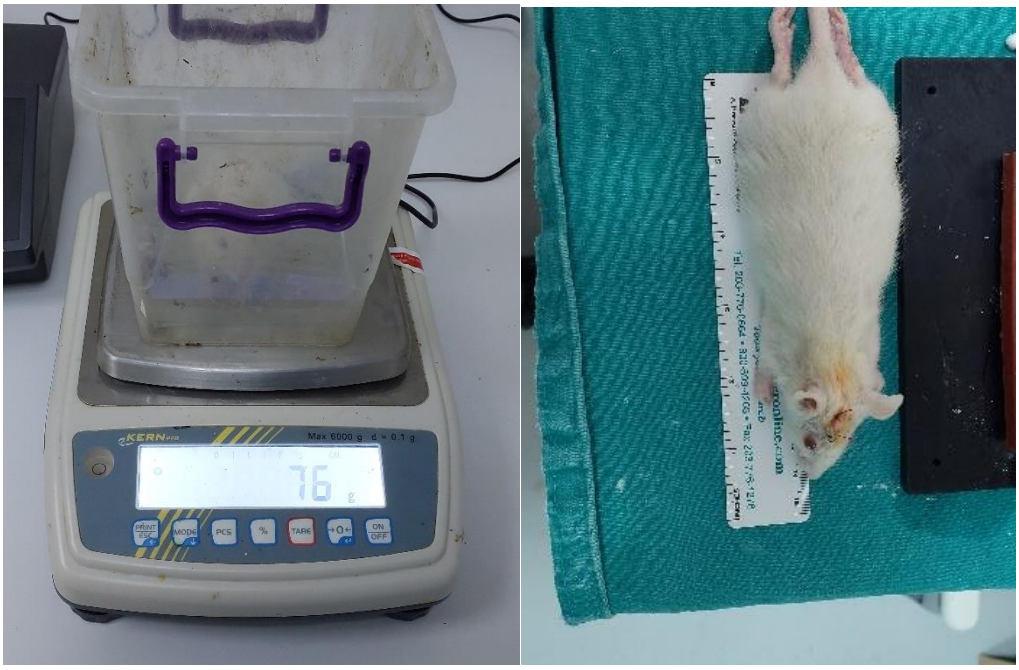
Deneklerin ağırlığını ölçmek için KERN marka 6000 g maksimum ağırlık ölçümüne sahip 0,01 g hassasiyetli terazi kullanılmıştır. Deneklerin ağırlıkları darası alınmış derin bir kabın içine konularak ve ratların görüş açısından çıkılarak ölçülmüştür. Boy ölçümleri iki şekilde yapılmıştır. Başlangıçtaki cerrahi prosedürde ve en son sakrifikasyon aşamasında denekler anestezi altında iken ölçüm alınmıştır (bant metodu). Doğrulama ve her iki davranış deneyinde ise IBI Marka sıçan kısıtlama borusu kullanılarak boy ölçümü alınmıştır. Ölçümlere dair örnekler Resim 3.1'de gösterilmiştir. Ağırlık değişimleri, Lee İndeksi ve beden kütle indeksi (BKİ) için aşağıdaki formüller kullanılmıştır (Bkz. Eş. 3.1., 3.2. ve 3.3.) [161]–[163].

$$\text{Vücut Ağırlığı Değişim Yüzdesi (\% VAD)} = \frac{\text{Son Vücut Ağırlığı (g)} - \text{İlk Vücut Ağırlığı (g)}}{\text{İlk Vücut Ağırlığı (g)}} \text{ x } 100 \quad (3.1)$$

$$\text{Lee İndeksi} = \frac{\sqrt[3]{\text{Vücut Ağırlığı (g)}}}{\text{Boy Uzunluğu (cm)}} * 1000 \quad (3.2)$$

$$\text{BKİ} = \frac{\text{Vücut Ağırlığı (g)}}{[\text{Boy Uzunluğu (cm)}]^2} \quad (3.3)$$

Bu formüller hem ön çalışma hem de ana çalışma da kullanılmıştır. Denekler Lee indeksine göre 310'dan büyük olması veya BKİ değeri 0,68 g/cm^2'den yüksek olması durumunda denekler obez, bu değerlerin altı normal olarak değerlendirilmiştir [164].



Resim 3.1. Sıçanlarda ağırlık ve boy ölçümleri

3.3.2. Doğrulama prosedürleri

Deneyin model oluşumu en önemli aşamayı teşkil etmektedir. Çalışma kapsamında cerrahi prosedür bittikten sonra 2 hafta kadar bekleme süresi olmaktadır. Bunun sebebi 6-OHDA nörotoksininin dopaminleri tüketmesi ve metabolik olarak uyum süreci sağlanmasıdır [132]. Bu kapsamda eğer doğrulama sonrasında işlem olmayacaksa denekler sakrifiye edilerek beyin dokuları alınmakta ve beyin görüntüleme çalışması ile dopamin miktarı ölçülmektedir. Ana çalışmada beslenme tedavisi yapılacağı için bu mümkün olamayacağından sadece ön çalışmada doğrulama prosedürlerine ek olarak beyin görüntüleme çalışması da yapılmıştır. Onun haricinde ön çalışma denekleri de dahil olmak üzere tüm deneklere davranış testleri uygulanmıştır.

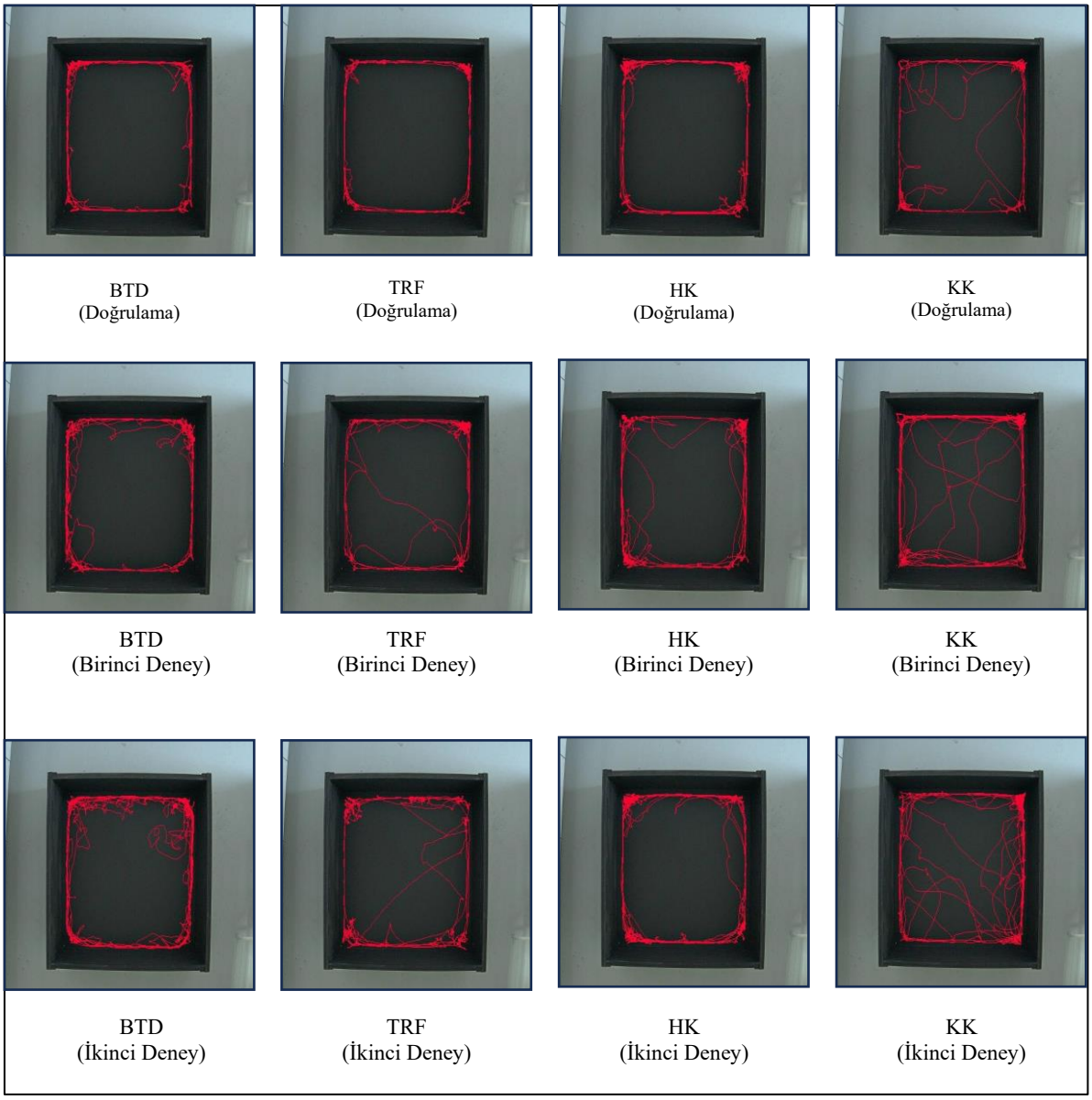
Bütün ratlar DEHB semptomlarındaki değişiklikleri gözlemlemek için GAÜNDAM bünyesinde bulunan LABORAS^{TM}, açık alan kutusu ve yükseltilmiş artı labirent testlerine tabi tutulmuştur. Bu aşamada KK ile diğer grupların (BAD, TRF ve HK) verileri arasında fark olması beklenmektedir. Bu fark hastalık modeli oluşumunun doğrulaması niteliğindedir [132]. Model oluşumu doğrulaması gerçekleştiğinde veriler kayıt altına alınarak gruplandırma yapılmıştır. KK grubunun verileri standart kabul edilerek ileri ki aşamalarda karşılaştırma verisi olarak kullanılmıştır. Davranış testleri için kullanılacak metotlarda doğrulama kriterleri metotların kendi içindeki verilerle hesaplanmıştır.

3.3.3. Açık alan testi uygulaması

Bu test hayvanların hareketlilik, anksiyete, keşif davranışları gibi lokomotor hareket davranışlarını ölçen testtir. Testin ana malzemesi 80*80*50 cm boyutlarında, tepede kamera kaydının yapıldığı bir kutudur (Resim 3.2, 3.3 ve 3.4). Kutunun tabanı genellikle eşit karelere bölünüp merkezdeki kareye hayvan konur. Sıçanın katettiği toplam mesafe, merkezden perifere geçme süresi, periferden merkeze geri gelme süresi ve bütün bu hareketleri yaparken eriştiği hareket hızı gibi birçok parametre kamera ile kayıt esnasında ölçülür. Test süreleri 2 ila 20 dk arasındadır. Literatürde DEHB semptomu gösteren deneklerin kontrol grubuna göre bütün bu keşif davranışı boyunca hareket hızının ve süresinin fazla olduğu bildirilmektedir. [4], [165]. Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak 15 dk'lık ölçümler alınmıştır. Bu test uygulanan üç farklı davranış testinin birincisidir. Teste geçmeden önce denekler 1 saat boyunca test odasında tutularak ortama alışmaları sağlanmıştır. Ardından 15 dk'lık periyotlarla alışma süreleri ve alan içindeki hareketleri kayıt altına alınmıştır. Her denek öncesi platform %70 alkol ile dezenfekte edilmiştir.

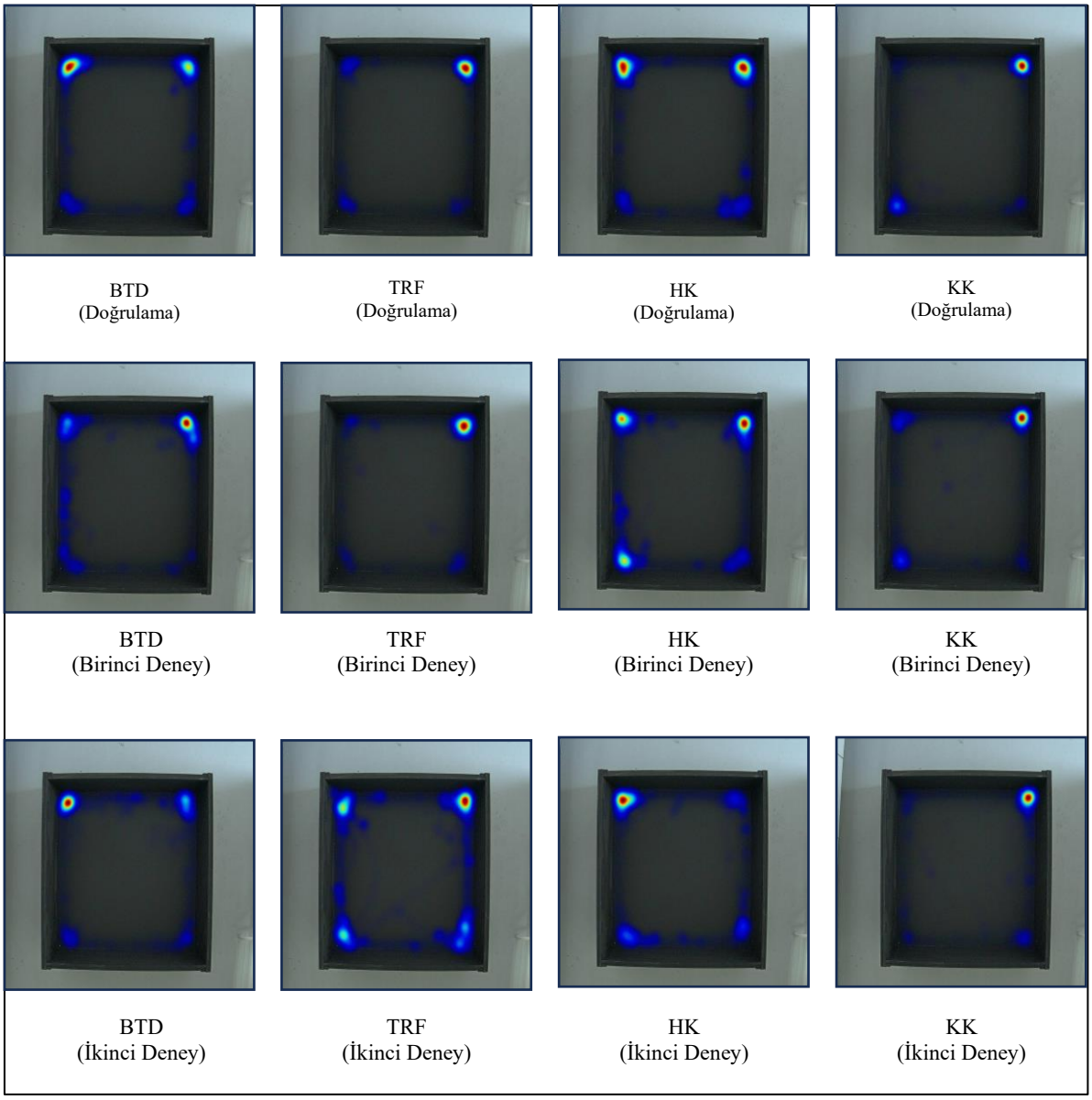


Resim 3.2. Açık alan test düzeneği ve kamera kayıt görüntüsü



BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

Resim 3.3. Deney süresince açık alan testi ayak izi örnekleri (her bir gruptan rastgele seçilmiştir)



BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

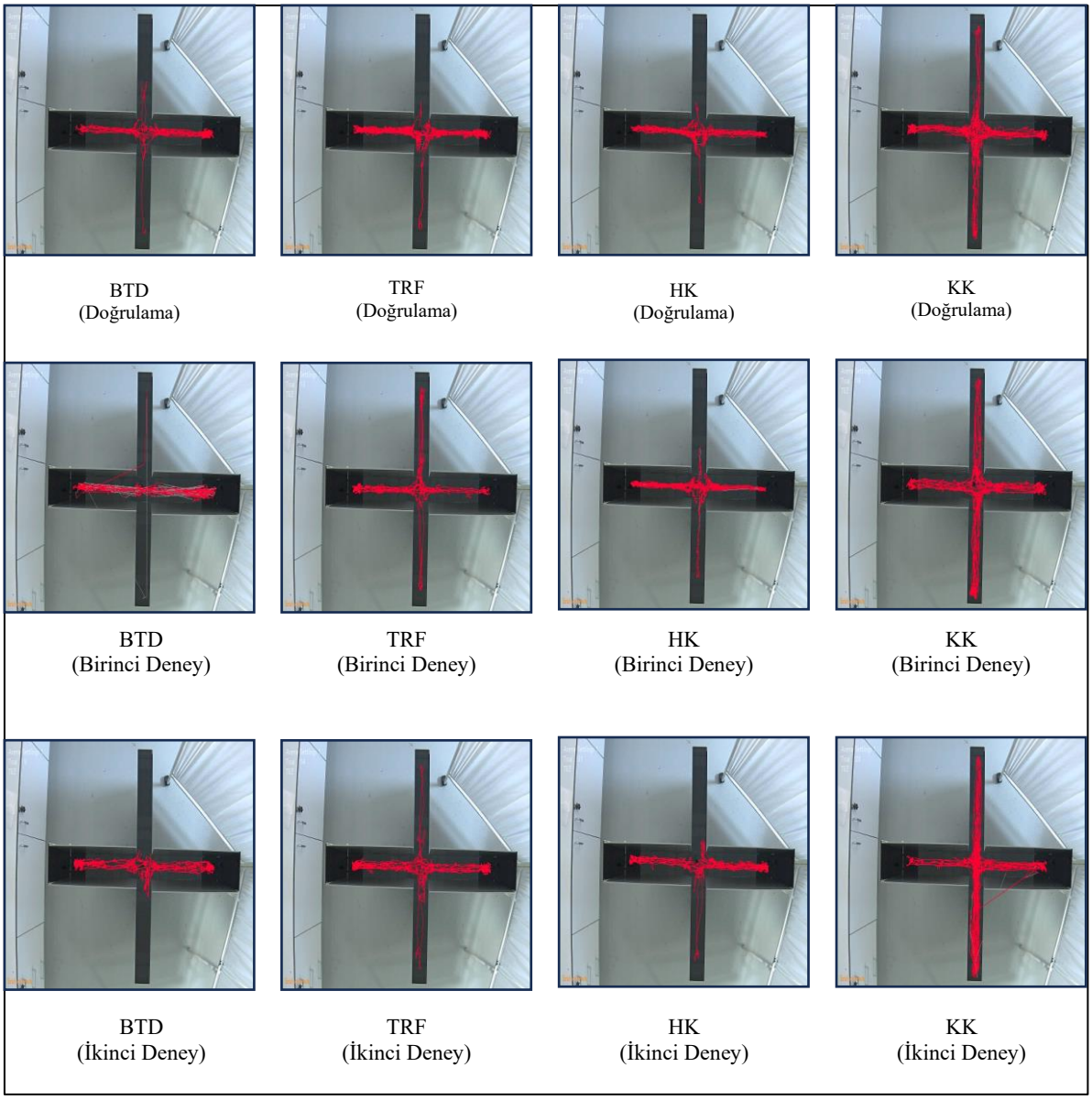
Resim 3.4. Deney süresince açık alan ısı yolu örnekleri (Resim 3.3'te yer alan örneklere aittir)

3.3.4. Yükseltilmiş artı labirent testi

Yükseltilmiş artı labirent testi (EPM), iki kolunun kapalı alanlardan oluştuğu artı şeklinde yerden belli bir yükseklikteki düzenektir (Resim 3.5, 3.6 ve 3.7). Sıçanlar kapalı kollardan birine konur. Açık kolu bulma süresi, açık kolda kalma süresi gibi ölçümler yapılır. DEHB semptomları gösteren deneklerin açık kolu bulma konusunda isteksiz olmaları, kapalı kolda daha fazla kalmaları, diğer kolları keşfetme konusunda isteksiz olmaları, açık kollara giriş sayılarının az olması beklenmektedir [166]. Çalışma öncesinde denekler test odasına 1 saat önceden getirilerek ortam adaptasyonu sağlanmıştır. Bu çalışmada uzun dönem etkileri görmek amacıyla 20 dk'lık ölçümler alınmıştır. Her denek öncesi platform %70 alkol ile dezenfekte edilmiştir.

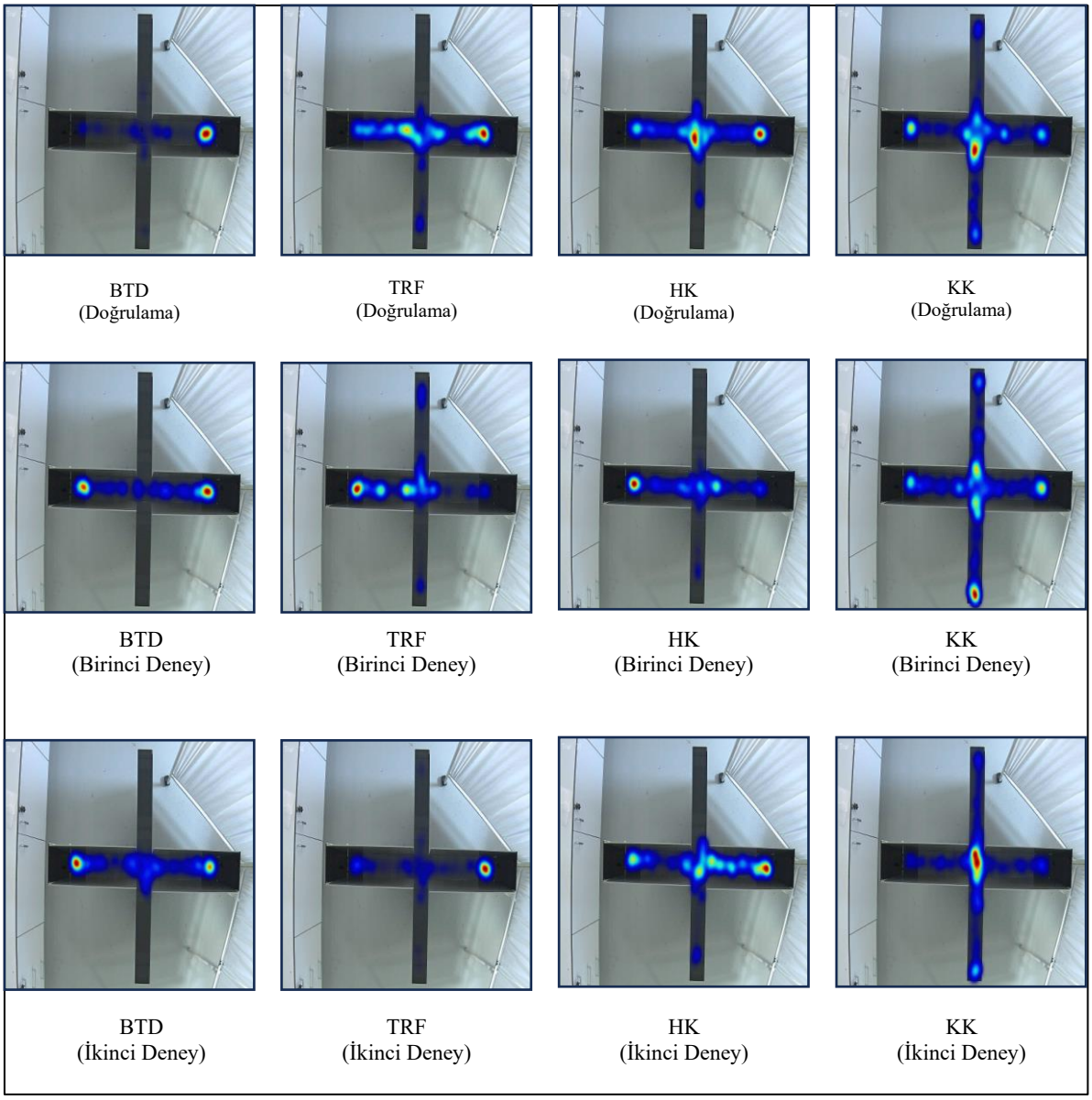


Resim 3.5. Artı labirent test düzeneği ve kamera kayıt görüntüsü



BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

Resim 3.6. Deney süresince yükseltilmiş artı labirent testi ayak izi örnekleri (her bir gruptan rastgele seçilmiştir)



BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

Resim 3.7. Deney süresince yükseltilmiş artı labirent testi ısı yolu örnekleri (Resim 3.6'da yer alan örneklere aittir)

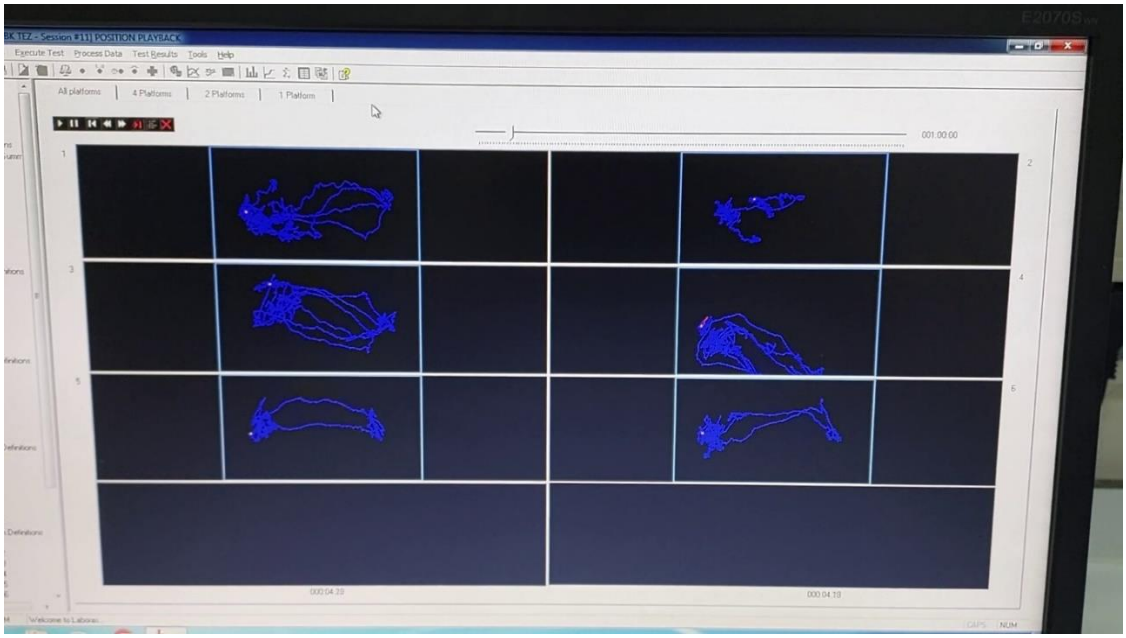
3.3.5. LABORAS™ uygulaması

LABORAS™ (Laboratory Animal Behavior Observation, Registration and Analysis System, Metris bv, Hoofddorp, Hollanda), kemirgenlerde motor davranışın yanı sıra bazı temel motor dışı davranışları analiz etmeyi amaçlayan otomatik bir sistemdir [167], [168]. Davranışsal araştırmaları insan gözlemleri veya diğer otomatik sistemlerle elde edilebilecek verilerden daha hızlı, daha tutarlı, daha az hatalı ve daha verimli yapmayı sağlamaktadır. LABORAS, hayvanın hem davranışını hem de konumunu belirlemek için titreşim ve kuvvet sinyali analizine dayanmaktadır. İnsan gözlemleriyle yüksek korelasyona sahip güvenilir

davranışsal puanlar sağlamak için özel mekanik, elektronik ve yazılımın bir kombinasyonu geliştirilmiştir. Sistemin temeli, hayvanın hareketlerini elektrik sinyallerine dönüştüren ölçüm platformlarıdır. Hayvanın bulunduğu kafes, ölçüm platformu üzerinde sabit bir pozisyonda yerleştirilir ve tutulur. Hayvanın hareketlerinin uyandırdığı titreşimler karbon fiber ölçüm plakası tarafından alınır ve altındaki kuvvet transdüserlerine iletilir. Dönüştürücüler, ölçüm platformuna monte edilmiş bir ön yükselticiye (ve sinyal koşullandırma ünitesine) bağlanır. Ölçüm platformundan çıkan sinyaller bilgisayara iletilerek titreşim sinyalleri işlenir. Bu sinyaller yazılımda değerlendirilir. Cihaz yazılımı, sıçanların ve farelerin bir dizi davranışını güvenilir bir şekilde tanımak için tanıma ve sinyal analizi tekniklerini kullanır. Her davranışın, bir davranışı tanımlamak için LABORAS yazılımı tarafından algılanabilen kendine özgü sinyal karakteristiği imzası vardır. Bu deneyle birlikte hiperaktif hayvanların kontrol grubuna kıyasla hareketlilik süreleri ve keşif davranışı gibi bilişsel verilerin gözlemlenmesi amaçlanmaktadır [168]–[171]. KK'nda diğer gruplara nazaran daha düşük hareket hızı ve daha fazla keşif davranışı gözlenmesi beklenmektedir. Denekler teste tabi tutulmadan 1 saat önce odaya alınmıştır ve 1 saat boyunca platformlara konulmuştur (Resim 3.8). Platform sayısı 6 olduğu için grupların altışarlı olarak ölçümleri alınmıştır (Resim 3.9). Her prosedür sonrası platformlar %70 alkol ile temizlenmiştir.



Resim 3.8. LABORAS Platformları



Resim 3.9. LABORAS hareket ve keşif çıktısı örneği

3.3.6. Beslenme deneyleri

Hastalık modeli oluşturulduktan sonra DEHB hastalığında batı tipi diyet tüketimi ile aralıklı açlık beslenme modelinin hastalık üzerindeki etkisinin belirlenmesi ve karşılaştırılması amacıyla aşağıda oluşturulan beslenme tedavisi grupları verilmiştir.

- *Kör Kontrol Grubu (KK):* Bu gruptaki denekler yalın kontrol grubu olduğu için herhangi bir beslenme değişikliğine tabi olmamışlardır. Ad libitum standart yemle beslenme koşulları devam etmiştir ve yem tüketimleri günlük olarak tartılmıştır. Bu grubun verileri davranış testlerinde ve diğer koşullar için standart veriyi oluşturmuştur ve diğer gruplar bu grubun verilerine göre karşılaştırılmıştır.
- *Hiperaktif Kontrol Grubu (HK):* Bu gruptaki denekler 6-OHDA lezyonlu sıçanlar olup herhangi bir beslenme müdahalesine tabi tutulmamışlardır. Ad libitum olarak standart pelet yemle beslenmiştir. Bu grubun davranış verileri diyetlerin etkisini gözlemlemek için kullanılmıştır.
- *Batı Tipi Diyet Grubu (BTD):* Bu gruptaki denekler insanlardaki batı tarzı beslenme modelini taklit eden, içeriği özel olarak hazırlanmış yemle beslenmişlerdir. Bu grubun amacı sağlıksız beslenmenin DEHB semptomlarına etkisini gözlemlemektir.
- *Zaman Kısıtlı Beslenme Grubu (TRF):* Bu gruptaki denekler insanlardaki aralıklı açlık modellerinden biri olan zaman kısıtlı beslenme modeline uygun beslenmişlerdir. Ratlar

aydınlık döngülerinin tamamında aç bırakılmış, karanlık döngülerinde de ortalama 9 saatlik beslenme süresine sahip olmuşlardır. Toplam açlık sürelerinin 15 saat olması planlanmıştır. Bu gruptaki sıçanların yem içeriklerinde herhangi bir değişiklik olmayıp ad libitum standart yemle beslenmişler ve sadece zaman kısıtlanmıştır.

Gruplarda kullanılan standart yemler GAÜNDAM tarafından sağlanırken Batı Tipi yem özel olarak üretilmiştir. Deneklerin yemleri günlük olarak kaydedilmiş olup kayıtlar yem tüketim miktarı, enerji ve makro besin ögelerinin alım miktarının hesaplaması için kullanılmıştır.

Batı tipi diyet modeli

Batı tipi diyet modeli insan fast food tüketimine yakın beslenmeyi taklit edebilmektedir [151], [152]. Buna bağlı olarak yapılan modellemede denekler standart yemden farklı olarak doymuş yağ oranı daha yüksek, enerji açısından zengin ve mineral örüntüsü açısından daha dengesiz bir yem tüketmişlerdir. Yemler ad libitum verilmiş olup herhangi bir kısıtlama yapılmamıştır. Yemler Arden Araştırma ve Deney firmasına Bortolin ve ark. tarafından önerilen şekilde özel olarak hazırlattırılmıştır [152]. Batı tipi yem içeriği ile standart yem karşılaştırması Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Standart yem ve batı tipi yem karşılaştırması

YEMLERİN BESİN ÖGESİ DAĞILIMLARI			
Standart Yem		**Batı Tipi Yem**	
Enerji	390 kkal / 100 g	Enerji	455kkal / 100 g
Protein (% enerji)	18,8	Protein (% enerji)	15,8
Toplam Yağ (% enerji)	16,4	Toplam Yağ (% enerji)	39,1
Toplam Doymuş Yağ (% enerji)	2,5	Toplam Doymuş Yağ (% enerji)	15,6
Karbonhidrat (% enerji)	64,9	Karbonhidrat (% enerji)	45,1
Ham Protein (%)	18,3	Ham Protein (%)	18
Ham Yağ (%)	7,1	Ham Yağ (%)	19,8
Ham Doymuş Yağ (%)	1,1	Ham Doymuş Yağ (%)	7,9
Ham Karbonhidrat (%)	63,2	Ham Karbonhidrat (%)	51,3
Ham Posa (%)	5	Ham Posa (%)	2,5
YEMLERİN İÇERİKLERİ (1000 g)			
Standart Yem		**Batı Tipi Yem**	
	g		g
Kazein	200	Kazein	178
L - Sistin	3	L - Sistin	2
Mısır Nişastası	397,5	Mısır Nişastası	330
Maltodekstrin	132	Maltodekstrin	102
Sükroz	100	Sükroz	79
Toz Halinde Selüloz	50	Toz Halinde Selüloz, BW200	25

Çizelge 3.1. (devam) Standart yem ve batı tipi yem karşılaştırması

Soya Yağı	70	İnülin	25
AIN 93G Mineral Karışımı	35	Palm yağı	60
AIN 93 Vitamin Karışımı	10	Domuz Yağı	60
Kolin Bitartarat	2,5	Tereyağ	60
T- Bütilhidrokinon	0,01	Kolesterol	1,5
TOPLAM	1000	Mısır Yağı	5,5
		Soya Yağı	13
		Mineral Karışımı S10026	10
		Dikalsiyum Fosfat	13
		Kalsiyum Karbonat	5,5
		Potasyum Sitrat	16,5
		Vitamin Karışımı V10001	10
		Kolin Klorür	2
		Yem Suplemanı	2
		TOPLAM	1000

Zaman kısıtlı beslenme protokolü

İnsanlarda aralıklı açlık diyetinin bir çeşidi olan zaman kısıtlı beslenme modelini sıçanlarda oluşturabilmek için sıçanların fizyolojik özellikleri göz önüne alınmaktadır. İnsan modellerinde 4, 6, 8 saatlik yemek yeme zamanları modeller arasında değerlendirilirken sıçanlarda 8 saatten daha az beslenme zamanı bırakıldığında strese girdikleri ve yeme davranışında bozukluk olduğu gözlendiği için sıçanlarda 16 saatten daha uzun açlık süreleri önerilmemektedir [154]. Literatürde 9, 12 ve 15 saatlik beslenmeye izin verilen çalışmalarda 9 saatlik beslenme izninin 15 saatlik beslenme modeline göre daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir [153], [154], [172]. Bu yüzden beslenme penceresini şartlar dahilinde 9, 10 saat aralığında tutmanın daha iyi olacağı düşünülerek planlama yapılmıştır. Fare modellerinde günlük yaşam Zeitgeber Saati (ZT) kavramı ile ifade edilmektedir (ZT0 – ZT24). Buna göre aydınlık fazın başlangıcı ZT0 olmakla birlikte ZT12 karanlık fazın yani aktif fazın başlangıç saatini ifade eder [154]. GAÜNDAM şartlarına göre sıçanların ZT0 saati sabah 07:00'da başlamaktadır. ZT12 ise akşam 19:00'da başlamaktadır. Literatüre göre 9 saatlik beslenme penceresi genel olarak ZT13 ila ZT22 (aktif faza geçtikten 1 saat sonra ve pasif faza geçmeden 2 saat önce) arasında sağlanmaktadır [173], [174]. GAÜNDAM şartları göz önüne alınarak akşam 20:00'da yemler verilip sabah 05:00'da yemler çekilmiştir.

3.3.7. Deneyin sonlandırılması

On beş haftanın sonunda denekler sakrifiye edilerek çalışma sonlandırılmıştır.

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 24.0 kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak nicel sürekli değişkenler için ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SS) değerleri verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Çarpıklık-Basıklık, Z Skoru ve Shaphiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Bütün hesaplamalar öncesinde normal dağılım test edilmiştir. Verilerin normal dağıldığı durumlarda bağımsız grupların karşılaştırmalarında varyans analizi (ANOVA – analysis of variance), bağımlı grupların karşılaştırmalarında ise tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanılmıştır. ANOVA analizine geçmeden önce varyansların homojenliği Levene Testi ile analiz edilmiştir. Varyanslar homojen ise ANOVA sonuçları, varyanslar homojen değilse ANOVA - Welch testi sonuçları kullanılmıştır. Alt grup karşılaştırmalarında ise post-hoc çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Varyansların homojen dağıldığı durumlarda denek sayıları eşit olduğunda Tukey Testi, denek sayılarının yakın olduğu durumlarda ise Gabriel Testi yapılmıştır. Varyansların homojen dağılmadığı durumlar için Games - Howell Testi kullanılmıştır. Anlamlılık değeri olarak ise her grubun kendi anlamlılık değeri yerine genel ANOVA p değeri verilmiştir. Grupların normal dağılmadığı durumlarda ise non-parametrik testler kullanılmıştır. İkiden fazla grup olduğu için Kruskal-Wallis testi ile analizler yapılmıştır. Anlamlılık için yanılgı düzeyi (Tip I hata) 0.05 alınmıştır ve sonuçlar $p<0.05$ düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için korelasyon analizi yapılmıştır. Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak yapılan analizde, korelasyon katsayısı olan r değerine göre ilişkinin yönü ve gücü belirlenmiş, $p<0.05$ anlamlılık düzeyi ise ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmesi için temel alınmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmanın bulguları deney başlangıcından deneklerin sakrifiye edilmesine kadar toplamda 15 hafta süren deney sonucu toplanmıştır. Şekil 3.3.'de özetlendiği üzere deney başlangıcı 0. Hafta olarak alınmış ve 2 hafta sonra doğrulama deneyleri yapılmıştır. Doğrulama deneyi sonrası deney grupları oluşturulmuş ve planlanan beslenme düzenlerine geçmişlerdir. Onuncu haftada birinci davranış deneyleri, on dört hafta sonunda ikinci davranış deneyleri yapılmıştır. Bulgular kısmında yer alan sürelerde bu süreç takvimi dikkate alınmıştır.

4.1. Doğrulama Deneyleri

Doğrulama deneylerine başlanmadan önce ve cerrahi prosedür sonrasında 2 hafta beklendikten sonra doğrulama deneylerinde deneklerin antropometrik ölçümleri alınmıştır. Bu iki haftalık süre içerisinde HK grubundan HK-3 kodlu denek ölmüştür. Bu süreçte denekler standart yem ve su tüketmişlerdir Deneklerin antropometrik ölçümlerinin ortalama ve standart sapma değerleri Çizelge 4.1'de verilmiştir. Normal dağılımın atanan gruplar arasında da sağlandığını tespit etmek amacıyla Shapiro - Wilk testi ile anlamlılık ölçülmüş ve grupların kendi içerisinde de normal dağıldığı görülmüştür ($p>0,05$) Grupların başlangıç ağırlık ortalamaları arasında istatistiksel anlamlılık olup olmadığının tespiti için ANOVA analizi yapılmış ve ağırlık ortalamaları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Belirlenen grupların benzer bulunması sonucunda herhangi bir değişiklik yapılmadan cerrahi prosedürlere geçilmiştir.

Buna göre doğrulamada gruplar arasında ağırlık ve BKİ değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Boy ölçümleri ve Lee İndeksleri arasında ise anlamlı farklılık gözlenmiştir. BTD grubunun boy ortalaması TRF ve HK grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Lee İndeks puanında ise BTD grubunun Lee İndeks ortalamasının KK grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Çizelge 4.1. Başlangıç ve doğrulama sırasında ratların antropometrik ölçümlerinin ortalama ve standart sapma değerleri

Ölçümler	Deney Türü	BTD (n=10) x̄ ± SS	TRF (n=10) x̄ ± SS	HK (n=9) x̄ ± SS	KK (n=10) x̄ ± SS	p
Ağırlık (g)	Başlangıç	59,0 ± 13,3	59,5 ± 13,9	61,1 ± 15,2	63,3 ± 15,1	0,908
	Doğrulama	163,9 ± 42,14	189,4 ± 21,91	167 ± 13,22	172,6 ± 13,67	0,117
Boy (cm)	Başlangıç	13,2 ± 0,86	12,9 ± 0,79	13,2 ± 0,89	13,1 ± 0,89	0,121
	Doğrulama	18,8 ± 1,32^{a}	20,3 ± 0,72^{b}	19,4 ± 1,0^{ab}	20,4 ± 0,87^{b}	**0,003***
Lee İndeksi (g/cm^3)	Başlangıç	293,3 ± 8,7	300,8 ± 10,2	296,8 ± 8,6	302,2 ± 15,7	**0,039***
	Doğrulama	289,5 ± 14,67^{a}	282,1 ± 6,51^{a,b}	284,3 ± 11,2^{a,b}	273,6 ± 10,5^{b}	**0,029***
BKİ (g/cm^2)	Başlangıç	0,3 ± 0,04	0,4 ± 0,04	0,4 ± 0,04	0,4 ± 0,05	0,122
	Doğrulama	0,5 ± 0,08	0,5 ± 0,03	0,4 ± 0,03	0,4 ± 0,04	0,121

p: Tek yönlü ANOVA, farklı harfe sahip gruplar arasında fark vardır (a,b), *p<0,05
BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

Ratların çalışma boyunca günlük ortalama tükettikleri yem miktarları Çizelge 4.2.'de verilmiştir. Ratlar deney başlangıcında gelişim döneminde olmaları dolayısıyla yem tüketimleri her geçen hafta artmıştır. Artış hızı yetişkinlik dönemine yaklaştıkça azalmakla birlikte grupların beslenme durumunda değişiklikler gözlenebilmektedir. Genel olarak BTD grubunun deneysel beslenme sürecine geçtikten sonra diğer gruplara göre daha fazla yem tükettiği görülmüştür. TRF grubunun ise zamanla yem tüketimi artış hızı yavaşlamış son haftalara doğru düşüş eğilimi göstermiştir. Grupların deney sürecinde tükettikleri ortalama yem miktarları hem kendi aralarında hem de gruplar kendi içlerinde deney protokolüne göre incelendiğinde zamanla anlamlı olarak farklılık göstermiştir (p<0,05).

Çizelge 4.2. Haftalara göre deneklerin tükettikleri yem miktarlarının (g/gün) ortalama ve standart sapma değerleri

Deney Süreci	Haftalar	BTD (n=10) x̄ ± SS	TRF (n=10) x̄ ± SS	HK (n=9) x̄ ± SS	KK (n=10) x̄ ± SS	p[1]
Başlangıç ve Doğrulama Süreci	1. Hafta	3,97 ± 0,82	4 ± 0,87	4,09 ± 0,93	4,43 ± 1,06	
	2. Hafta	4,68 ± 0,98	4,71 ± 1,04	4,81 ± 1,09	5,21 ± 1,26	
	x̄	4,32 ± 0,9a	4,35 ± 1a	4,45 ± 1a	4,8 ± 1,2b	**0,021***
		BTD (n=8)	TRF (n=9)	HK (n=9)	KK (n=9)	p[1]
Birinci Deneysel Beslenme Süreci	3. Hafta	19,67 ± 5,06	17,05 ± 1,97	18,37 ± 1,45	17,26 ± 1,37	
	4. Hafta	22,62 ± 5,81	18,75 ± 2,17	20,76 ± 1,64	19,16 ± 1,52	
	5. Hafta	26,01 ± 6,69	20,63 ± 2,38	23,46 ± 1,86	21,27 ± 1,68	
	6. Hafta	29,91 ± 7,69	22,69 ± 2,62	26,5 ± 2,1	23,61 ± 1,87	
	7. Hafta	33,4 ± 8,84	24,96 ± 2,89	29,95 ± 2,37	26,2 ± 2,08	
	8. Hafta	39,56 ± 10,17	27,46 ± 3,17	31,85 ± 2,68	29,08 ± 2,3	
	9. Hafta	44,49 ± 11,7	30,2 ± 3,49	36,25 ± 3,03	32,28 ± 2,56	
	10. Hafta	50,95 ± 13,1	32,92 ± 3,81	36,45 ± 3,36	35,51 ± 2,81	
	x̄	33,6 ± 8,6a	24,3 ± 2,8b	29,2 ± 2,3c	25,5 ± 2b	**<0,001***
İkinci Deneysel Beslenme Süreci	11. Hafta	57,06 ± 14,67	33,89 ± 4,15	47,12 ± 3,73	39,06 ± 3,09	
	12. Hafta	63,91 ± 16,43	37,12 ± 4,52	55,31 ± 4,14	42,97 ± 3,41	
	13. Hafta	71,58 ± 18,41	42,64 ± 4,93	58,06 ± 4,6	47,27 ± 3,74	
	14. Hafta	72,3 ± 18,59	42,21 ± 4,88	58,76 ± 4,65	47,17 ± 3,74	

Çizelge 4.2. (devam) Haftalara göre deneklerin tükettikleri yem miktarlarının (g/gün) ortalama ve standart sapma değerleri

		BTD (n=10)	TRF (n=10)	HK (n=9)	KK (n=10)	p^1
	x̄	66,2 ± 17	39,9 ± 4,6	54,1 ± 4,3	44,1 ± 3,5	**<0,001***
Sakrifiye	15. Hafta	73,02 ± 18,77	41,79 ± 4,83	59,46 ± 4,71	47,08 ± 3,73	**<0,001***
p^2		**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	

p^1: Tek yönlü ANOVA, farklı harfe sahip gruplar arasında fark vardır(a,c), p^2: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, *p<0,05
BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

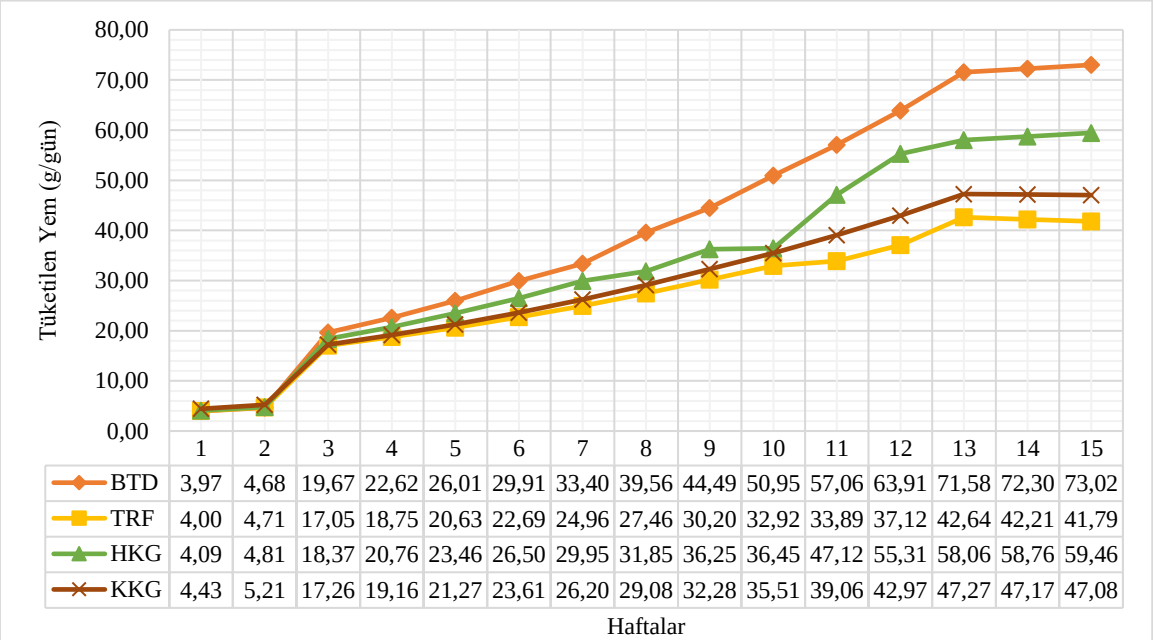
Ratların çalışma boyunca günlük ortalama tükettikleri su miktarları Çizelge 4.3.'de verilmiştir. Buna göre yem tüketimleri ile paralel bir tüketim artışı olduğunu söylemek mümkündür. Çizelge 4.2 ve Çizelge 4.3 birlikte incelendiğinde benzer bir görünümün olduğu söylenebilir. Su tüketimindeki artış hızı büyüme süreci ile paralel seyretse de özellikle deneysel beslenmeye geçildikten sonra tüketimin arttığı görülmüştür. Bu tüketimin sürekli olarak arttığı ve son haftalarda BTD ve HK grubunun su tüketim ortalamalarının TRF ve KK grubuna göre daha yüksek olduğu söylenebilir. Grupların deney sürecinde tükettikleri ortalama su miktarları hem kendi aralarında hem de gruplar kendi içlerinde deney protokolüne göre incelendiğinde zamanla anlamlı olarak farklılık göstermiştir (p<0,05).

Çizelge 4.3. Haftalara göre deneklerin tükettikleri su miktarlarının (mL/gün) ortalama ve standart sapma değerleri

		BTD (n=10)	TRF (n=10)	HK (n=9)	KK (n=10)	p^1
Deney Süreci	Haftalar	x̄ ± SS	x̄ ± SS	x̄ ± SS	x̄ ± SS	
Başlangıç ve Doğrulama Süreci	1. Hafta	4,96 ± 1,03	5 ± 1,09	5,11 ± 1,16	5,54 ± 1,32	
	2. Hafta	5,85 ± 1,21	5,9 ± 1,28	6,04 ± 1,36	6,54 ± 1,56	
	x̄	5,4 ± 1,1a	5,4 ± 1,1a	5,6 ± 1,3a	6 ± 1,4b	**0,019***
		BTD (n=8)	TRF (n=9)	HK (n=9)	KK (n=9)	p^1
Birinci Deneysel Beslenme Süreci	3. Hafta	27,53 ± 7,08	20,46 ± 2,37	23,88 ± 1,89	21,58 ± 1,71	
	4. Hafta	31,66 ± 8,14	22,5 ± 2,6	27,46 ± 2,17	23,73 ± 1,88	
	5. Hafta	38,41 ± 9,36	24,76 ± 2,86	31,58 ± 2,5	26,11 ± 2,07	
	6. Hafta	41,87 ± 10,77	27,23 ± 3,15	36,32 ± 2,87	28,72 ± 2,27	
	7. Hafta	48,16 ± 12,38	29,96 ± 3,47	43,77 ± 3,3	31,59 ± 2,5	
	8. Hafta	53,38 ± 14,24	32,95 ± 3,81	48,03 ± 3,8	34,75 ± 2,75	
	9. Hafta	63,69 ± 16,38	36,25 ± 4,19	55,24 ± 4,37	38,22 ± 3,03	
	10. Hafta	65,6 ± 16,87	37,33 ± 4,32	56,9 ± 4,5	39,37 ± 3,12	
	x̄	46,3 ± 11	28,9 ± 3,3	40,1 ± 3,1	30,5 ± 2,4	**<0,001***
İkinci Deneysel Beslenme Süreci	11. Hafta	67,56 ± 17,37	38,45 ± 4,45	58,6 ± 4,64	40,55 ± 3,21	
	12. Hafta	69,59 ± 17,89	39,61 ± 4,58	60,36 ± 4,78	41,77 ± 3,31	
	13. Hafta	71,68 ± 18,43	40,79 ± 4,72	62,17 ± 4,92	43,02 ± 3,41	
	14. Hafta	73,83 ± 18,98	42,02 ± 4,86	64,04 ± 5,07	44,31 ± 3,51	
	x̄	70,7 ± 18,2	40,2 ± 4,7	61,3 ± 4,9	42,4 ± 3,4	**<0,001***
Sakrifiye	15. Hafta	76,04 ± 19,56	43,28 ± 5,01	65,96 ± 5,22	45,64 ± 3,62	**<0,001***
p^2		**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	

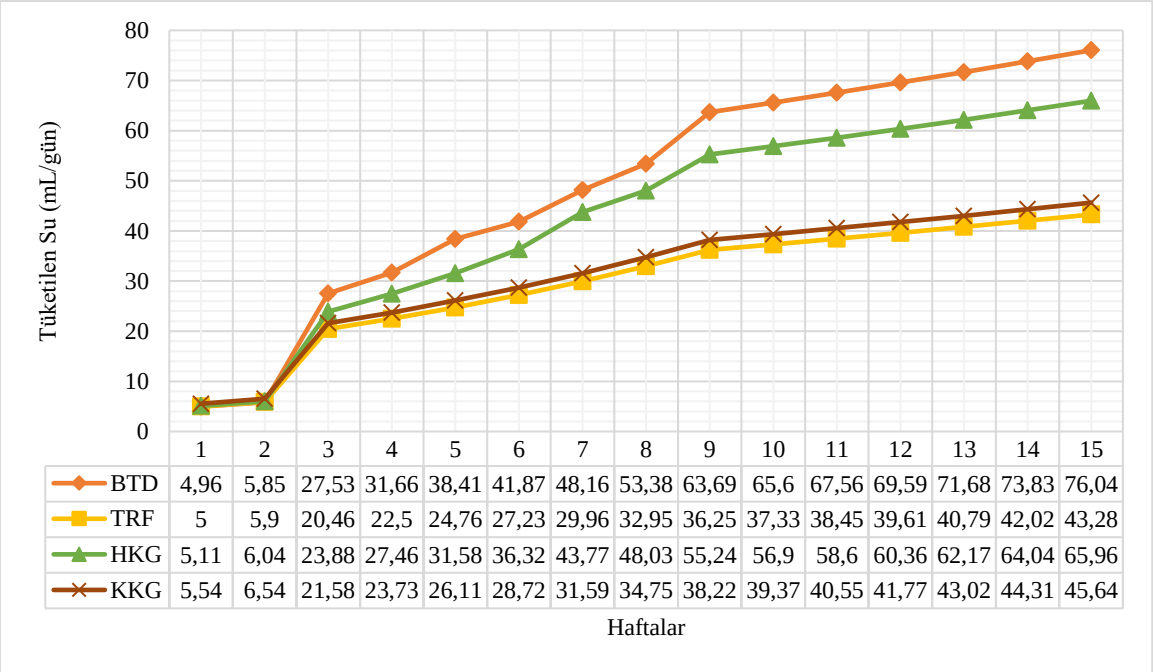
p^1: Tek yönlü ANOVA, farklı harfe sahip gruplar arasında fark vardır(a,b), p^2: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, *p<0,05
BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

Ratların haftalara göre yem ve su tüketim miktarlarının çizgisel grafikleri Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de verilmiştir. Buna göre başlangıçta benzer düzeylerde seyreden tüketimlerin BTD ve HK grubunda TRF ve KK grubuna göre daha hızlı arttığı söylenebilir.



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
BTD	3,97	4,68	19,67	22,62	26,01	29,91	33,40	39,56	44,49	50,95	57,06	63,91	71,58	72,30	73,02
TRF	4,00	4,71	17,05	18,75	20,63	22,69	24,96	27,46	30,20	32,92	33,89	37,12	42,64	42,21	41,79
HKG	4,09	4,81	18,37	20,76	23,46	26,50	29,95	31,85	36,25	36,45	47,12	55,31	58,06	58,76	59,46
KKG	4,43	5,21	17,26	19,16	21,27	23,61	26,20	29,08	32,28	35,51	39,06	42,97	47,27	47,17	47,08

Şekil 4.1. Haftalara göre deneklerin tükettikleri yem miktarlarının (g/gün) ortalama değişimi



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
BTD	4,96	5,85	27,53	31,66	38,41	41,87	48,16	53,38	63,69	65,6	67,56	69,59	71,68	73,83	76,04
TRF	5	5,9	20,46	22,5	24,76	27,23	29,96	32,95	36,25	37,33	38,45	39,61	40,79	42,02	43,28
HKG	5,11	6,04	23,88	27,46	31,58	36,32	43,77	48,03	55,24	56,9	58,6	60,36	62,17	64,04	65,96
KKG	5,54	6,54	21,58	23,73	26,11	28,72	31,59	34,75	38,22	39,37	40,55	41,77	43,02	44,31	45,64

Şekil 4.2. Haftalara göre deneklerin tükettikleri su miktarlarının (mL/gün) ortalama değişimi

Dört farklı grubun (BTD, TRF, HK, KK) yem tüketimi, enerji alımı ve makro besin bileşenleri açısından zaman içindeki alım düzeyleri Çizelge 4.4'te gösterilmiştir. Doğrulama

aşamasında, yem tüketimi açısından KK grubu (4,82 ± 1,16 g), diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bir değer göstermiştir (p = 0,021). Ancak enerji alımı ve diğer makro besin bileşenlerinde bu dönemde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Birinci davranış deneyine kadar (8 hafta), BTD grubunun yem tüketimi (33,57 ± 8,63 g) ve enerji alımı (152,76 ± 39,28 kkal) değerleri, diğer gruplara göre oldukça yüksek bulunmuştur (p <0,001). Bu dönemde yağdan gelen enerji alımı açısından da BTD grubu (59,73 ± 15,36 kkal) en yüksek değere sahipken, TRF grubu (15,57 ± 1,8 kkal) en düşük tüketimi göstermiştir. Doymuş yağdan gelen enerji alımında ise BTD grubunun (23,83 ± 6,13 kkal), diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p <0,001). İkinci davranış deneyine kadar (4 hafta) ve sakrifiye döneminde, benzer şekilde BTD grubunun yem tüketimi, enerji alımı ve yağ tüketimi en yüksek seviyede kalmaya devam etmiştir. Sakrifiye döneminde BTD grubunun enerji alımı 332,23 ± 85,43 kkal iken, TRF grubunda bu değer 162,97 ± 18,85 kkal olarak kaydedilmiştir (p <0,001). Doymuş yağdan gelen enerji alımı açısından da BTD grubunda (51,83 ± 13,33 kkal) diğer gruplara göre belirgin bir artış görülmüştür (p <0,001).

Çizelge 4.4. Deneklerin deney aşamalarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alım miktarları

		BTD (n=10)	TRF (n=10)	HK (n=9)	KK (n=10)	
		x̄ ± SS	x̄ ± SS	x̄ ± SS	x̄ ± SS	p
Doğrulama (2 Hafta)	Yem (g)	4,32 ± 0,9a	4,36 ± 0,95a	4,45 ± 1,01a	4,82 ± 1,16b	**0,021***
	Enerji (kkal)	16,87 ± 3,52	16,99 ± 3,72	17,37 ± 3,94	18,81 ± 4,52	0,085
	Protein (kkal)	3,17 ± 0,66	3,19 ± 0,7	3,26 ± 0,74	3,54 ± 0,85	0,076
	Yağ (kkal)	2,76 ± 0,58	2,79 ± 0,61	2,85 ± 0,65	3,08 ± 0,74	0,091
	Doymuş Yağ (kkal)	0,42 ± 0,09	0,43 ± 0,09	0,43 ± 0,1	0,47 ± 0,11	0,589
	Karbonhidrat (kkal)	10,94 ± 2,28	11,03 ± 2,41	11,27 ± 2,56	12,21 ± 2,93	0,084
	Protein (g)	0,79 ± 0,16	0,8 ± 0,17	0,81 ± 0,18	0,88 ± 0,21	0,256
	Yağ (g)	0,31 ± 0,06	0,31 ± 0,07	0,32 ± 0,07	0,34 ± 0,08	0,347
	Doymuş Yağ (g)	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	-
	Karbonhidrat (g)	2,73 ± 0,57	2,75 ± 0,6	2,81 ± 0,64	3,05 ± 0,73	0,089
	Posa (g)	0,22 ± 0,05	0,22 ± 0,05	0,22 ± 0,05	0,24 ± 0,06	0,893
		BTD (n=8)	TRF (n=9)	HK (n=9)	KK (n=9)	
Birinci Davranış Deneyi (8 Hafta)	Yem (g)	33,57 ± 8,63	24,34 ± 2,81	29,2 ± 2,31	25,55 ± 2,02	**<0,001***
	Enerji (kkal)	152,76 ± 39,28	94,91 ± 10,97	113,88 ± 9,01	99,63 ± 7,89	**<0,001***
	Protein (kkal)	24,14 ± 6,21	17,84 ± 2,06	21,41 ± 1,7	18,73 ± 1,48	**0,026***
	Yağ (kkal)	59,73 ± 15,36a	15,57 ± 1,8b	18,67 ± 1,48c	16,34 ± 1,29b	**0,005***
	Doymuş Yağ (kkal)	23,83 ± 6,13a	2,37 ± 0,28b	2,85 ± 0,22b	2,49 ± 0,2b	**<0,001***
	Karbonhidrat (kkal)	68,89 ± 17,71	61,6 ± 7,12	73,91 ± 5,85	64,66 ± 5,12	**0,025***
	Protein (g)	6,04 ± 1,55	4,45 ± 0,52	5,34 ± 0,42	4,68 ± 0,37	**0,027***
	Yağ (g)	6,65 ± 1,71a	1,73 ± 0,2b	2,07 ± 0,16c	1,82 ± 0,14b	**<0,001***
	Doymuş Yağ (g)	2,65 ± 0,68a	0,27 ± 0,03b	0,32 ± 0,03b	0,28 ± 0,02b	**<0,001***
	Karbonhidrat (g)	17,22 ± 4,43	15,38 ± 1,78	18,45 ± 1,46	16,15 ± 1,28	**0,049***
	Posa (g)	0,84 ± 0,22a	1,22 ± 0,14b	1,46 ± 0,12b	1,28 ± 0,1b	**0,036***

Çizelge 4.4. (devam) Deneklerin deney aşamalarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alım miktarları

İkinci Davranış Deneyi (4 Hafta)	Yem (g)	66,21 ± 17,03	39,97 ± 4,62	54,06 ± 4,28	44,12 ± 3,49	**<0,001***
	Enerji (kkal)	301,27 ± 77,47	155,87 ± 18,02	210,84 ± 16,69	172,06 ± 13,63	**<0,001***
	Protein (kkal)	47,6 ± 12,24	29,3 ± 3,39	39,64 ± 3,14	32,35 ± 2,56	**0,004***
	Yağ (kkal)	117,8 ± 30,29	25,56 ± 2,95	34,58 ± 2,74	28,22 ± 2,24	**<0,001***
	Doymuş Yağ (kkal)	47 ± 12,09a	3,9 ± 0,45b	5,27 ± 0,42c	4,3 ± 0,34b	**<0,001***
	Karbonhidrat (kkal)	135,87 ± 34,94	101,16 ± 11,7	136,83 ± 10,83	111,67 ± 8,85	**0,034***
	Protein (g)	11,92 ± 3,06	7,31 ± 0,85	9,89 ± 0,78	8,07 ± 0,64	**0,042***
	Yağ (g)	13,11 ± 3,37	2,84 ± 0,33	3,84 ± 0,3	3,13 ± 0,25	**<0,001***
	Doymuş Yağ (g)	5,23 ± 1,35a	0,44 ± 0,05b	0,59 ± 0,05b	0,49 ± 0,04b	**<0,001***
	Karbonhidrat (g)	33,97 ± 8,73	25,26 ± 2,92	34,17 ± 2,71	27,88 ± 2,21	**0,049***
	Posa (g)	1,66 ± 0,43	2 ± 0,23	2,7 ± 0,21	2,21 ± 0,17	**0,036***
Sakrifiye (1 Hafta)	Yem (g)	73,02 ± 18,77	41,79 ± 4,83	59,46 ± 4,71	47,08 ± 3,73	**<0,001***
	Enerji (kkal)	332,23 ± 85,43	162,97 ± 18,85	231,9 ± 18,36	183,6 ± 14,55	**<0,001***
	Protein (kkal)	52,49 ± 13,5	30,64 ± 3,54	43,6 ± 3,45	34,52 ± 2,74	**0,023***
	Yağ (kkal)	129,9 ± 33,4	26,73 ± 3,09	38,03 ± 3,01	30,11 ± 2,39	**<0,001***
	Doymuş Yağ (kkal)	51,83 ± 13,33	4,07 ± 0,47	5,8 ± 0,46	4,59 ± 0,37	**<0,001***
	Karbonhidrat (kkal)	149,84 ± 38,53	105,77 ± 12,23	150,5 ± 11,91	119,16 ± 9,44	**<0,001***
	Protein (g)	13,14 ± 3,38	7,65 ± 0,88	10,88 ± 0,86	8,62 ± 0,68	**0,033***
	Yağ (g)	14,46 ± 3,72	2,97 ± 0,34	4,22 ± 0,33	3,34 ± 0,26	**<0,001***
	Doymuş Yağ (g)	5,77 ± 1,48a	0,46 ± 0,05b	0,65 ± 0,05b	0,52 ± 0,04b	**<0,001***
	Karbonhidrat (g)	37,46 ± 9,63	26,41 ± 3,05	37,58 ± 2,97	29,75 ± 2,36	**0,049***
	Posa (g)	1,82 ± 0,47	2,09 ± 0,24	2,97 ± 0,24	2,36 ± 0,19	**0,048***

p: Tek yönlü ANOVA, farklı harfe sahip gruplar arasında fark vardır(a,c); *Post-hoc. Games-Howell testi ($p<0,05$)
BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

Cerrahi girişim sonrası en önemli aşamalardan biri olan açık alan doğrulama testlerinin verileri Çizelge 4.5.'te verilmiştir. Bu verilere göre KK grubunun diğer üç gruba göre değerlerinin anlamlı olarak farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Mobilite yüzdesinin (%2,8 ± 0,24), toplam katedilen mesafenin (16,8 ± 0,52 m), merkeze ilk giriş süresinin (89,8 ± 7,67 s), ortalama hızın (2,0 ± 1,38 cm/s) ve dış bölgede geçirilen zamanın (427,2 ± 72,62 s) DEHB gruplarından düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Merkezde ortalama katedilen mesafe (320,2 ± 1,08 cm) ile merkeze giriş sayısının (11,1 ± 2,38 kez) ise diğer üç gruba göre istatistiksel olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Çizelge 4.5. Açık alan testi doğrulama sonuçları

	BTD (n=10) $\bar{x}$ ± SS	TRF (n=10) $\bar{x}$ ± SS	HK (n=9) $\bar{x}$ ± SS	KK (n=10) $\bar{x}$ ± SS	p
Mobilite (%)	3,3 ± 1,08[a]	3,5 ± 0,99[a]	3,4 ± 0,87[a]	2,8 ± 0,24[b]	**0,013***
Katedilen Mesafe (m)	20,5 ± 0,43[a]	21,1 ± 0,62[b]	23,5 ± 1,09[a,b]	16,8 ± 0,52[c]	**0,021***
Merkeze İlk Giriş Süresi (s)	164,1 ± 71,61[a]	179,3 ± 48,84[a]	185,0 ± 37,33[a]	89,8 ± 7,67[b]	**0,020****

Çizelge 4.5. (devam) Açık alan testi doğrulama sonuçları

	BTD (n=10) x̄ ± SS	TRF (n=10) x̄ ± SS	HK (n=9) x̄ ± SS	KK (n=10) x̄ ± SS	p
Merkezde Katedilen Ortalama Mesafe (cm)	170,5 ± 21,08[a]	170,2 ± 20,95[a]	160,6 ± 21,55[a]	320,2 ± 11,08[b]	**0,002****
Ortalama Hız (cm/s)	2,7 ± 0,51[a]	2,4 ± 1,24[a]	2,6 ± 1,62[a]	2,0 ± 1,38[b]	**0,038***
Merkeze Giriş Sayısı (n)	2,7 ± 0,83[a]	2,3 ± 0,75[b]	2,4 ± 0,91[a,b]	11,1 ± 2,38[c]	**<0,001****
Dış Bölgede Geçirilen Zaman (s)	604,8 ± 167,24[a]	592,0 ± 168,68[a]	582,4 ± 153,16[a,b]	427,2 ± 72,62[c]	**0,042***

p: Tek yönlü ANOVA, farklı harfe sahip gruplar arasında fark vardır, *Post-hoc. Games-Howell testi; **Post-hoc Gabriel testi.
BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

Deneklerin yükseltilmiş artı labirent testlerinin verileri Çizelge 4.6'de verilmiştir. Deney süresince ortalama hızlarının ve açık kola ilk giriş süresinin (sırasıyla (1,3 ± 0,54 cm/s; 120,3 ± 31,08 sn) KK grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bir hıza sahip olduğu, diğer üç grubun ortalama değerlerinin benzer olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Açık kollarda geçirilen toplam sürenin ve toplam giriş sayısının ise KK grubunda (sırasıyla 8,3 ± 1,82 dk, 18,3 ± 2,67 kez) diğer üç gruptan daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Toplam hareket süresine bakıldığında ise KK grubunun hareket süresinin diğer gruplardan az olduğu görülmekle birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.6. Yükseltilmiş artı labirent testi doğrulama sonuçları

	BTD (n=10) x̄ ± SS	TRF (n=10) x̄ ± SS	HK (n=9) x̄ ± SS	KK (n=10) x̄ ± SS	p
Ortalama Hız (cm/s)	2,0 ± 0,8[a]	2,2 ± 0,99[a]	2,0 ± 0,69[a]	1,3 ± 0,54[b]	**0,048***
Açık Kolda Geçirilen Süre (dk)	2,9 ± 0,78[a]	3,1 ± 0,39[b]	2,8 ± 0,92[a]	8,3 ± 1,82[c]	**0,002***
Açık Kola İlk Giriş Süresi (s)	298,35 ± 32,23[a]	312,4 ± 40,76[a]	303,6 ± 52,28[a]	120,3 ± 31,08[b]	**<0,001***
Açık Kola Giriş Sayısı (n)	12,2 ± 1,26[a]	12,3 ± 1,99[a]	11,4 ± 2,01[a]	18,3 ± 2,67[b]	**0,004***
Toplam Hareket Süresi (dk)	13,5 ± 1,39	14,2 ± 1,24	14,8 ± 1,36	12,6 ± 2,01	0,092

p: Tek yönlü ANOVA, farklı harfe sahip gruplar arasında fark vardır, *Post-hoc. Games-Howell testi
BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

Deneklerin lokomotor aktiviteleri ve diğer davranış analizlerinin toplu bir şekilde yapıldığı test olan LABORAS^{TM} uygulamasına ait doğrulama verileri Çizelge 4.7'de gösterilmiştir.

En temel gösterge olan lokomotor aktivite süresi ve sayısı yanında şaha kalkma sayı ve süresi ile tımarlanma sayıları, yer değiştirme hızı, test boyunca eriştikleri maksimum hız, her bir deneğin ulaştıkları hızın ortalaması ile toplam katedilen mesafe kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Kalan grupların hız ortalamasının ise benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Test boyunca deneklerin sahip oldukları toplam hız ortalamalarına ve katedilen mesafeye bakıldığında bazı hiperaktif grupların KK grubunun 2 katına eriştiği gözlenmiştir.

Çizelge 4.7. LABORAS^{TM} doğrulama sonuçları

	BTD (n=10)	TRF (n=10)	HK (n=9)	KK (n=10)	
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	p
Tanımlanamayan Süre (sn)	1366,6 ± 387,02	1308,9 ± 354,43	1225,32 ± 406,67	820,37 ± 290,59	0,083
Lokomosyon Süresi (dk)	39,3 ± 19,81^{a}	37,0 ± 9,27^{a}	38,88 ± 13,05^{a}	16,27 ± 9,61^{b}	**0,012***
İmmobilite (sn)	491,1 ± 532,92	631,8 ± 711,85	728,24 ± 690,06	986,26 ± 1028,31	0,448
Şaha Kalkma Süresi (sn)	846,5 ± 346,23^{a}	907,8 ± 446,23^{a}	884,18 ± 470,61^{a}	370,49 ± 243,62^{b}	**0,028***
Tımarlanma Süresi (sn)	1043,8 ± 544,51	713,2 ± 265,86	672,87 ± 364,47	1237,57 ± 697,6	0,372
Lokomosyon Sayısı (n)	37,0 ± 16,77^{a}	29,8 ± 11,89^{b}	22,11 ± 15,14^{b}	14,83 ± 9,68^{c}	**0,029****
İmmobilite Sayısı(n)	67,4 ± 45,11	85,4 ± 46,88	149 ± 64,42	122,83 ± 116,05	0,266
Şaha Kalkma Sayısı (n)	130,4 ± 40,92^{a}	124,4 ± 38,41^{a}	127,67 ± 45,41^{a}	66,83 ± 33,31^{b}	**0,002****
Tımarlanma Sayısı (n)	115,0 ± 47,82^{a}	105,1 ± 25,67^{a}	108,11 ± 28,68^{a}	79,83 ± 37,73^{b}	**0,004****
Maksimum Hız (mm/s)	447,1 ± 51,58^{a}	426,6 ± 58,3^{a}	439,33 ± 47,18^{a}	280,67 ± 88,05^{b}	**0,038***
Yer Değiştirme Hız Ortalaması (mm/s)	84,5 ± 7,07^{a}	82,3 ± 5,5^{a}	82,44 ± 6,31^{a}	73 ± 6,99^{b}	**0,049****
Ortalama Hız (mm/s)	5,6 ± 2,33^{a}	5,33 ± 3,62^{a}	5,25 ± 3,2^{a}	2,8 ± 1,49^{b}	**<0,001****
Katedilen Mesafe (m)	20,1 ± 8,38^{a}	19,19 ± 13,02^{a}	18,48 ± 11,51^{a}	6,47 ± 2,36^{b}	**<0,001****

p: Tek yönlü ANOVA, farklı harfe sahip gruplar arasında fark vardır *Post-hoc. Games-Howell testi; **Post-hoc Gabriel testi.
BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

4.2. Beslenme Protokolü Süreci

Çizelge 4.8. deneklerin 8 hafta sonunda sahip oldukları antropometrik verileri göstermektedir. Buna göre BTD grubunun ağırlık ortalamasının (422,1 ± 55,03 g) diğer gruplara göre yüksek olduğu ancak sadece HK grubu ile (330,2 ± 16,41 g) anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$). Grupların boy uzunluğu ortalaması benzer olarak bulunmuştur ($p>0,05$). Lee İndeksi ortalamaları incelendiği zaman BTD grubunun indeks ölçümü (340,8 ± 9,69) diğer gruplara göre fazla iken sadece kör kontrol grubu (323,62 ± 10,19) ile anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). BKİ değerleri açısından ise TRF, HK ve KK grupları benzer ortalamalara sahipken BTD grubunun 0,9 ± 0,07 g/cm^2 ile BKİ ortalaması diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Çizelge 4.8'de ikinci davranış deneylerinin hemen öncesinde deneklere ait antropometrik ölçüm verileri verilmiştir (ikinci deney). Buna göre deneklerin Lee İndeksleri ve BKİ değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken ağırlık ve boy ölçümleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). BTD grubu 509,5 ± 73,81 g ağırlık ortalaması ile en yüksek ağırlığa sahipken diğer üç gruptan anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Boy ölçümlerinde ise yine en yüksek boy ortalaması BTD grubunda iken (25,9 ± 1,16 cm) sadece TRF ve HK grubu ile aralarında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Sakrifiye öncesinde BTD grubunun ağırlık ortalaması 552,7 ± 80,37 g ile en yüksek ağırlık ortalamasına sahip olup diğer üç grup ile aralarında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Aynı şekilde boy ortalamasında da BTD grubu 27,9 ± 1,53 cm ile en uzun boylu grup olurken TRF ve HK grubu boy ortalamalarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 24,1 ± 1,51 cm ve 24,0 ± 1,22 cm) ($p<0,05$). Sakrifiye edilmeden önce hesaplanan Lee İndeksine göre TRF grubu 316,5 ± 10,13 g/cm^3 değeri ile en yüksek indeks değerine sahip grup olmuştur. Bunu sırasıyla HK grubu (302,2 ± 13,98 g/cm^3), KK grubu (297,5 ± 9,99 g/cm^3) ve BTD grubu (294,1 ± 11,52 g/cm^3) izlemiştir. TRF grubunun indeks ortalaması diğer üç gruba göre anlamlı olarak yüksek iken diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. BKİ değerlerinde de benzer bir durum söz konusudur. TRF grubu 0,8 ± 0,05 g/cm^2 değeri ile en yüksek BKİ'ye sahiptir ve diğer grupların BKİ değerleri arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grupların beslenme protokolü süresinde kendi içindeki ağırlık, boy uzunluğu, Lee indeksi ve BKİ değerleri incelendiğinde tüm grupların değerleri arasındaki farklar önemli

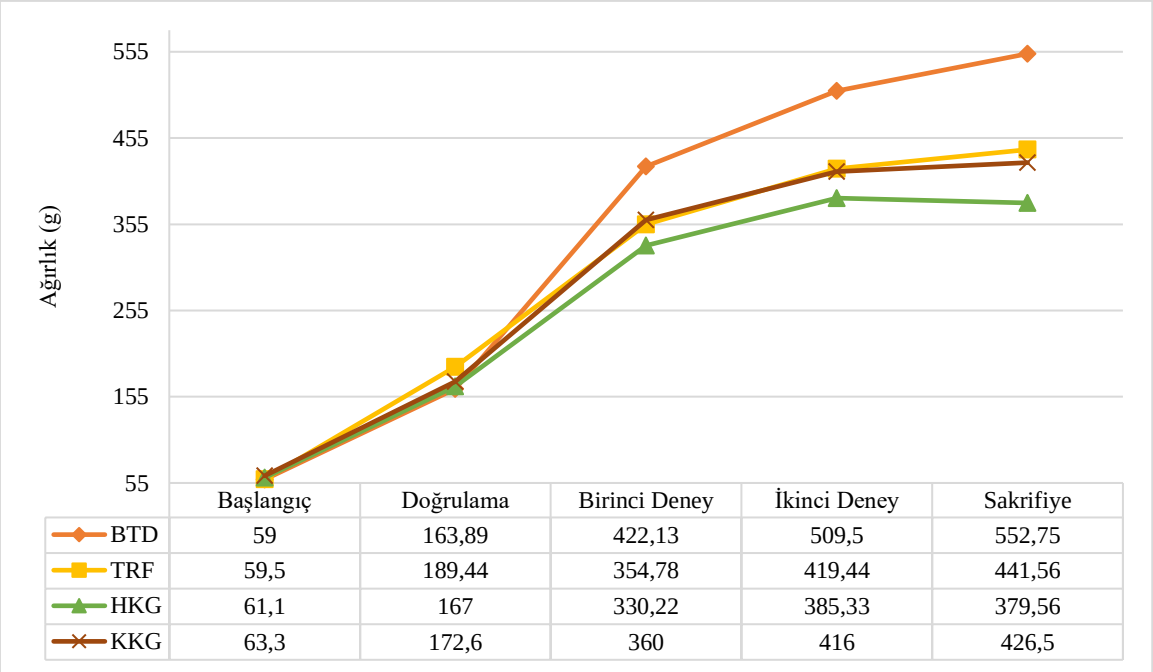
bulunmuştur (p<0,05). Bu durumun tek istisnası TRF grubunun BKİ değerleri arasındaki farklarda ortaya çıkmış olup TRF grubunun BKİ değerlerinin beslenme protokolü boyunca yapılan ölçümlerde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Çizelge 4.8. Deney boyunca ratların antropometrik ölçümlerinin ortalama ve standart sapma değerleri

Ölçümler	Deney Türü	BTD (n=8)	TRF (n=9)	HK (n=9)	KK (n=9)	p[1]
		x̄ ± SS	x̄ ± SS	x̄ ± SS	x̄ ± SS	
Ağırlık (g)	Birinci Deney (10. Hafta)	422,1 ± 55,03[a]	354,8 ± 42,69[ab]	330,2 ± 16,41[b]	360,0 ± 22,80[ab]	**0,003***
	İkinci Deney (14. Hafta)	509,5 ± 73,81[a]	419,4 ± 56,58[b]	385,3 ± 25,03[b]	416,0 ± 32,27[b]	**0,004***
	Sakrifiye (15. Hafta)	552,7 ± 80,37[a]	441,6 ± 55,89[b]	379,6 ± 20,35[b]	426,5 ± 33,04[b]	**<0,001***
	p[2]	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**0,003***	
Boy (cm)	Birinci Deney (10. Hafta)	22,0 ± 1,02	21,6 ± 0,83	20,9 ± 0,92	22,0 ± 1,08	0,111
	İkinci Deney (14. Hafta)	25,9 ± 1,16[a]	23,8 ± 1,1[b]	23,5 ± 1,02[b]	24,7 ± 1,25[ab]	**<0,001***
	Sakrifiye (15. Hafta)	27,9 ± 1,53[a]	24,1 ± 1,51[b]	24,0 ± 1,22[b]	25,3 ± 1,51[a,b]	**<0,001***
	p[2]	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	
Lee İndeksi (g/cm^3)	Birinci Deney (10. Hafta)	340,8 ± 9,69[a]	327,7 ± 6,52[a,b]	330,7 ± 12,10[a,b]	323,6 ± 10,19[b]	**0,015***
	İkinci Deney (14. Hafta)	307,5 ± 9,79	314,8 ± 14,63	310,4 ± 11,42	302,8 ± 8,25	0,269
	Sakrifiye (15. Hafta)	294,1 ± 11,52[a]	316,5 ± 10,13[b]	302,2 ± 13,98[a]	297,5 ± 9,99[a]	**0,003***
	p[2]	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**0,005***	
BKİ (g/cm^2)	Birinci Deney (10. Hafta)	0,9 ± 0,07[a]	0,8 ± 0,05[b]	0,8 ± 0,05[b]	0,7 ± 0,04[b]	**<0,001***
	İkinci Deney (14. Hafta)	0,7 ± 0,07	0,7 ± 0,09	0,7 ± 0,05	0,7 ± 0,02	0,161
	Sakrifiye (15. Hafta)	0,7 ± 0,07[a]	0,8 ± 0,05[b]	0,7 ± 0,06[a]	0,7 ± 0,03[a]	**0,004***
	p[2]	**<0,001***	0,753	**<0,001***	**<0,001***	

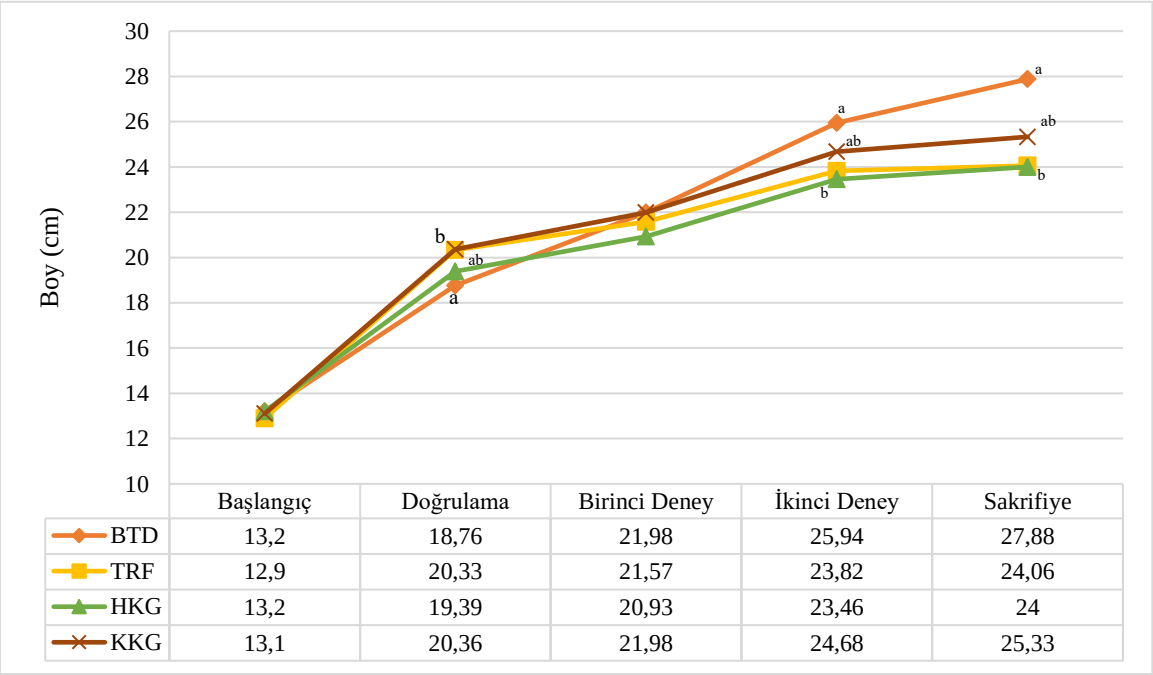
p[1]: Tek yönlü ANOVA, farklı harfe sahip gruplar arasında fark vardır(a,b) p[2]: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, , *p<0,05
BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

Deney boyunca deneklerin antropometrik ölçümleri ve indeks değerleri Şekil 4.3 - 4.6'de çizgi grafik olarak verilmiştir.



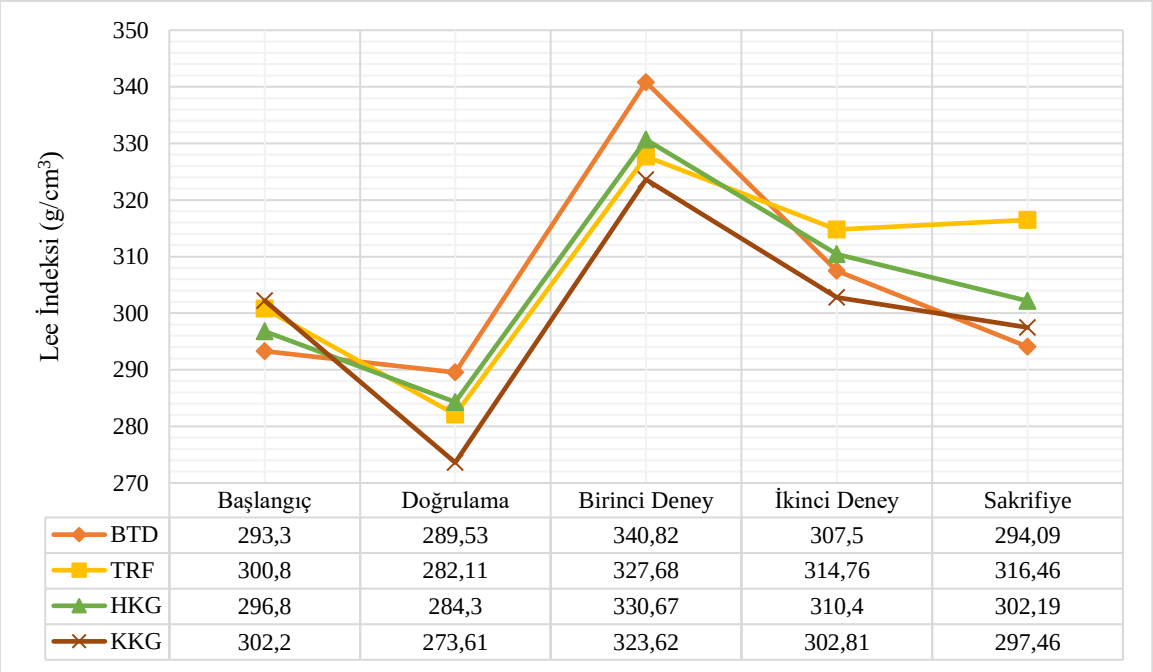
	Başlangıç	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney	Sakrifiye
BTD	59	163,89	422,13	509,5	552,75
TRF	59,5	189,44	354,78	419,44	441,56
HKG	61,1	167	330,22	385,33	379,56
KKG	63,3	172,6	360	416	426,5

Şekil 4.3. Ratların deney süresince ağırlık (g) ölçümleri grafiği



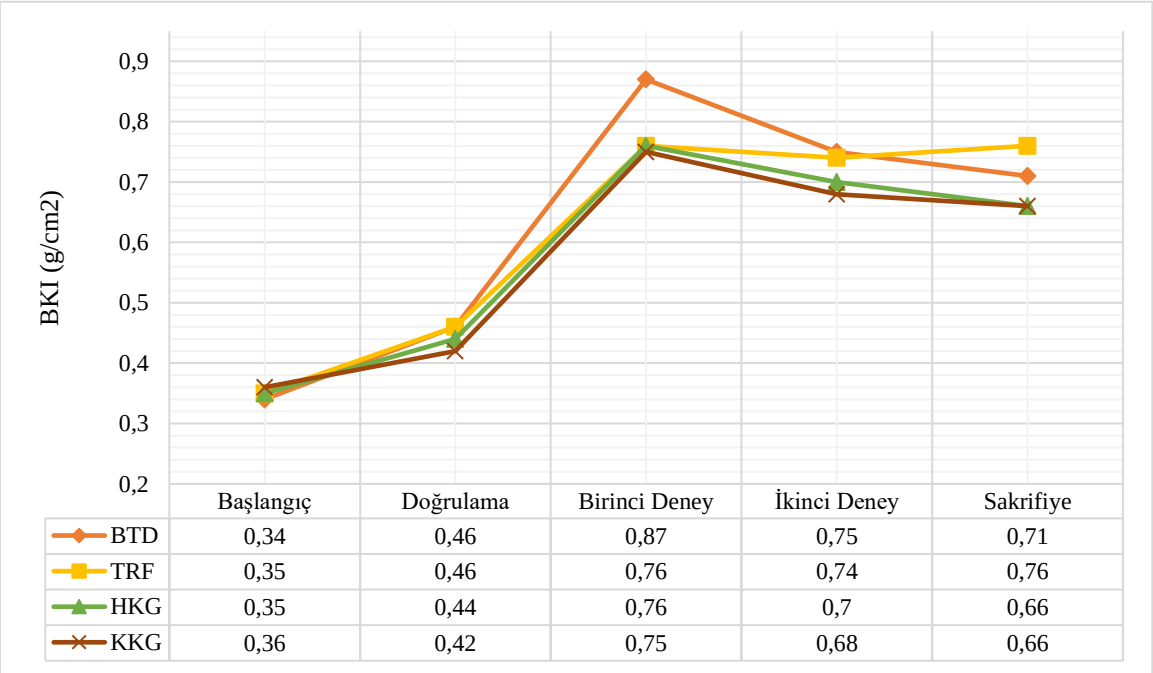
	Başlangıç	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney	Sakrifiye
BTD	13,2	18,76	21,98	25,94	27,88
TRF	12,9	20,33	21,57	23,82	24,06
HKG	13,2	19,39	20,93	23,46	24
KKG	13,1	20,36	21,98	24,68	25,33

Şekil 4.4. Ratların deney süresince boy uzunluğu (cm) ölçümleri grafiği



	Başlangıç	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney	Sakrifiye
BTD	293,3	289,53	340,82	307,5	294,09
TRF	300,8	282,11	327,68	314,76	316,46
HKG	296,8	284,3	330,67	310,4	302,19
KKG	302,2	273,61	323,62	302,81	297,46

Şekil 4.5. Ratların deney süresince Lee İndeksi (g/cm^3) ölçümleri grafiği



	Başlangıç	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney	Sakrifiye
BTD	0,34	0,46	0,87	0,75	0,71
TRF	0,35	0,46	0,76	0,74	0,76
HKG	0,35	0,44	0,76	0,7	0,66
KKG	0,36	0,42	0,75	0,68	0,66

Şekil 4.6. Ratların deney süresince BKİ (g/cm^2) ölçümleri grafiği

Deneklerin her bir deney aşamasında vücut ağırlığı değişim (VAD) yüzdelerinin ortalama ve standart sapma değerleri Çizelge 4.9.'da verilmiştir. Buna göre deney başlangıcından doğrulama deneylerine kadar olan standart yem ve suyun kullanıldığı iki haftalık sürede gruplar arasındaki VAD yüzdeleri (VAD1) arasındaki farkların anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Doğrulama deneylerinden sonra beslenme şekillerine göre ayrılan grupların birinci deneye kadar olan 8 haftalık VAD yüzdeleri (VAD2) Çizelge 4.9.'da

gösterilmektedir. Bu aşamada VAD yüzdelerinin gruplar arasında anlamlı farklarının olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). TRF (%87,8 ± 15,61) ve HK (%98,2 ± 7,57) gruplarının VAD yüzde ortalamaları diğer gruplardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). BTD grubu 8 haftalık beslenme aşamasında en yüksek ortalama VAD yüzde değişimine sahip (%148,4 ± 33,35) grup olmuştur. Birinci davranış deneylerinden ikinci davranış deneylerine kadar olan 4 haftalık süre sonunda VAD yüzdeleri (VAD3) arasında farklar azalmakla birlikte BTD grubunun % 20,5 ± 4,12 ile hala en yüksek vücut ağırlığı değişimine sahip grup olduğu ve bunu sırasıyla TRF (%18,1 ± 3,27), HK (%16,7 ± 4,10) ve KK (15,5 ± 2,40) gruplarının izlediği görülmüştür. Bu aşamada gruplar arasındaki VAD yüzdeleri BTD ve KK grupları arasında anlamlı iken ($p<0,05$), diğer gruplar arasındaki farkların benzer olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). İkinci deney ile deneklerin sakrifikasyonu arasındaki bir haftalık VAD yüzde ortalamalarına (VAD4) göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$). BTD grubu (%8,50 ± 1,96) en yüksek ağırlık değişimine sahip iken bunu TRF (%5,4 ± 2,87), KK (%2,5 ± 1,42) ve HK grupları (%-1,41 ± 2,84) izlemiştir. Bu aşamada HK grubu haricindeki gruplar ortalama olarak ağırlık kazanmaya devam ederken HK grubu ağırlık değişimi negatif yönde etkilenerek azalmıştır. VAD4 sonuçlarına göre BTD ve TRF grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüş olup ($p>0,05$), HK grubunun ise diğerlerinden anlamlı olarak farklı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Grupların kendi içindeki ağırlık değişimi ortalamalarının da tüm gruplarda ve aşamalarda farklı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Çizelge 4.9. Deney boyunca deneklerin vücut ağırlığı değişim yüzdelerinin ortalama ve standart sapma değerleri

Deney Adı	Aşama Farkları	BTD (n=8)	TRF (n=9)	HK (n=9)	KK (n=9)	p^1
		$\bar{x}$ ± SS	$\bar{x}$ ± SS	$\bar{x}$ ± SS	$\bar{x}$ ± SS	
Vücut Ağırlığı Değişim Yüzdesi (VAD)	VAD1	227,2 ± 86,09	244,9 ± 74,26	197,4 ± 64,21	215,1 ± 45,99	0,552
	VAD2	148,4 ± 33,35^{a}	87,8 ± 15,61^{b}	98,2 ± 7,57^{b}	119,6 ± 20,49^{ab}	**<0,001***
	VAD3	20,5 ± 4,12^{a}	18,1 ± 3,27^{ab}	16,7 ± 4,10^{ab}	15,5 ± 2,40^{b}	**0,048***
	VAD4	8,50 ± 1,96^{a}	5,4 ± 2,87^{a}	-1,4 ± 2,84^{b}	2,5 ± 1,42^{ab}	**<0,001***
	p^2	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	

p^1: Tek yönlü ANOVA, Farklı harfe sahip gruplar arasında fark vardır(a,b), p^2: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, tüm grupların aşamaları arasında fark vardır , *p<0,05

BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu, VAD: Vücut Ağırlığı Değişim Yüzdesi; VAD1: Doğrulama – Başlangıç (2 hafta); VAD2: Birinci Deney – Doğrulama (8 hafta); VAD3: İkinci Deney – Birinci Deney (4 hafta); VAD4: Sakrifiye – İkinci Deney (1 Hafta)

Sekiz haftalık ilk beslenme sürecinden sonraki açık alan testi sonuçları Çizelge 4.10.'da verilmiştir. Grupların mobilite yüzdelerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Katedilen mesafeye bakıldığında BTD grubunun katettiği toplam mesafenin (21,3 ± 1,56 m) diğer üç gruba göre daha fazla olduğu, TRF ve HK (sırasıyla 17,1 ± 2,59 m ve 18,0 ± 1,61 m) gruplarının mesafelerinin benzer, ancak KK (12,7 ± 0,99 m) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Merkeze ilk giriş süreleri incelendiğinde çok heterojen dağıldığı ve standart sapmaların bazı gruplarda ortalamalardan yüksek olduğu görülmüştür. BTD ve HK gruplarının merkeze ilk giriş süreleri (sırasıyla 240,5 ± 195,26 sn ve 232,0 ± 274,92 sn) benzer iken diğer iki grup ile aralarında farklılık olduğu, TRF grubu (144,7 ± 227,18 sn) ile KK (82,0 ± 59,55sn) grubununsa değerlerinin birbirinden farklı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Merkezde katedilen toplam mesafe ile merkeze toplam giriş sayılarına bakıldığında her iki veri için de gruplar arasında anlamlılık ilişkisinin benzer olduğu görülmektedir. Buna göre BTD ve HK grupları merkezde daha az mesafe katedip daha az giriş yapmışken ortalama değerlerinin TRF ve KK'den düşük ve anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca bu iki veri setinde TRF grubu verilerinin BTD ve HK'den daha yüksek çıkmasına karşın KK grubundan ise daha az olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Ortalama hızların karşılaştırmasına bakıldığında ise HK grubunun en yüksek ortalama hıza sahip olduğu (3,1 ± 0,67 cm/s) onu BTD grubunun (2,6 ± 1,22 cm/s) takip ettiği ancak anlamalı fark olmadığı, TRF ve KK (sırasıyla 2,2 ± 0,95 cm/s ve 2,11 ± 1,1 cm/s) grubunun ortalama hızlarının da benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Dış bölgede geçirilen zaman incelendiğinde ise ortalama hız değerlerine benzer şekilde BTD ve HK grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmez iken bu iki grubun TRF ve KK'den anlamlı olarak daha yüksek bir süreye sahip olduğu ($p<0,05$), ancak TRF ve KK grubu verileri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$)

Son davranış testlerine ait veriler de yine Çizelge 4.10.'da verilmiştir. Buna göre katedilen mesafenin BTD grubunda en yüksek olduğu (23,1 ± 0,49 m) bunu 17,4 ± 0,82 m ile HK grubunun izlediği, TRF ve KK grubu mesafeleri arasında ise anlamlı bir fark olmadığı ve diğer gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Merkeze ilk giriş süreleri arasında bütün gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu ve BTD>HK>TRF>KK (sırasıyla 302,9 ± 282,78 sn, 263,1 ± 337,85 sn, 128,6 ± 241,76 sn ve 72,8 ± 133,9 sn) şeklinde sürelerin olduğu görülmüştür. Merkezde katedilen ortalama mesafenin TRF ve KK gruplarında benzer olduğu ve BTD grubunun 150,6 ± 0,63 cm ile merkezde en az mesafe kateden grup olduğu saptanmıştır. Ortalama hızlara bakıldığında ise HK grubunun 2,92 ±

0,73 cm/s ile en yüksek hıza sahip olduğu ve BTD grubunun 1,72 ± 1,28 cm/s ile en düşük hıza sahip olduğu görülmüştür. TRF ve KK gruplarını hız değerleri bahsi geçen iki grubun arasında iken kendi aralarında benzer bir hız ortalamasına sahip oldukları, BTD grubu ile KK grubu arasında da benzer bir hız ortalaması olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). Merkeze giriş sayıları arasında tüm grupların birbirinden farklı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Dış bölgede geçirilen zaman verileri değerlendirildiğinde ise TRF ve KK gruplarının ortalamaları benzer bulunurken diğer tüm grup karşılaştırmaları arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Grupların kendi içindeki davranış verilerine bakıldığında ise zaman içerisinde tüm ölçümlerde anlamlı değişimler olduğu belirlenmiştir. BTD grubunun, katedilen mesafe, merkeze giriş süresi ve dış bölgede geçirilen süre ortalamalarının doğrulamadan ikinci deneye doğru zaman içerisinde arttığı gözlenmiştir ($p<0,05$). TRF grubunun mobilite, katedilen mesafe, merkeze ilk giriş süresi ve dış bölgede geçirilen süre ortalamasının zaman içerisinde anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ($p<0,05$). HK grubunun merkeze ilk giriş süresi, merkezde katedilen mesafe, merkeze giriş sayısı ve dış bölgede geçirilen süre ortalamasının arttığı belirlenmiştir ($p<0,05$). KK grubunun ise merkezde katedilen ortalama mesafe dışındaki tüm ölçüm değerlerinin azaldığı saptanmıştır ($p<0,05$).

Çizelge 4.10. Beslenme Protokolü süresince elde edilen açık alan testi verileri

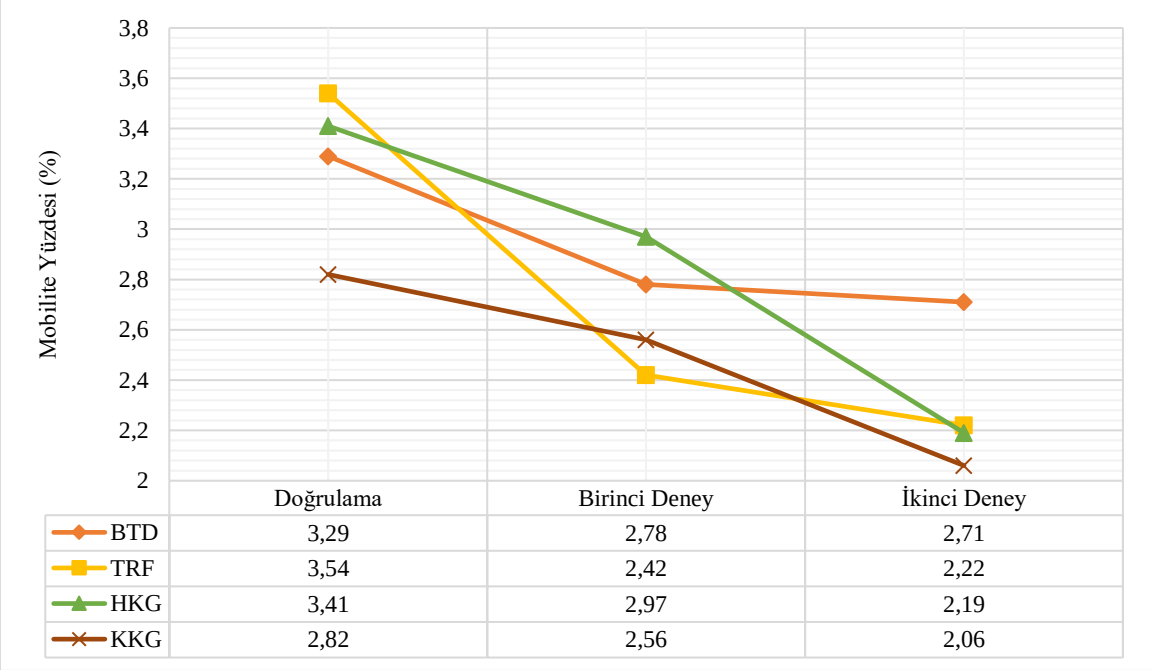
Ölçümler	Deney Türü	BTD (n=8) $\bar{x} \pm SS$	TRF (n=9) $\bar{x} \pm SS$	HK (n=9) $\bar{x} \pm SS$	KK (n=9) $\bar{x} \pm SS$	p^1
Mobilite (%)	Birinci Deney (10. Hafta)	2,7 ± 0,88	2,4 ± 0,57	2,9 ± 0,45	2,6 ± 0,72	0,352
	İkinci Deney (14. Hafta)	2,7 ± 0,81	2,2 ± 0,67	2,2 ± 0,43	2,1 ± 0,65	0,269
	p^2	0,685	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	
Katedilen Mesafe (m	Birinci Deney (10. Hafta)	$21,3 \pm 1,56^a$	$17,1 \pm 2,59^b$	$17,9 \pm 1,61^b$	$12,7 \pm 0,99^c$	**0,023***
	İkinci Deney (14. Hafta)	$23,1 \pm 0,49^a$	$13,2 \pm 1,28^b$	$17,4 \pm 0,82^c$	$12,3 \pm 0,36^b$	**0,012***
	p^2	**<0,001***	**<0,001***	0,784	**<0,001***	
Merkeze İlk Giriş Süresi (s)	Birinci Deney (10. Hafta)	$240,5 \pm 195,26^a$	$144,7 \pm 227,18^b$	$232,0 \pm 274,92^a$	$82,0 \pm 59,55^c$	**0,035***
	İkinci Deney (14. Hafta)	$302,9 \pm 282,78^a$	$128,6 \pm 241,76^b$	$263,1 \pm 337,85^c$	$72,8 \pm 133,9^d$	**0,042***
	p^2	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	
Merkezde Katedilen Ortalama Mesafe (cm)	Birinci Deney (10. Hafta)	$150,8 \pm 15,62^a$	$260,2 \pm 21,74^b$	$160,2 \pm 16,41^a$	$360,8 \pm 12,93^c$	**0,023***
	İkinci Deney (14. Hafta)	$150,6 \pm 0,63^a$	$360,3 \pm 41,91^c$	$260,9 \pm 22,74^b$	$380,2 \pm 15,97^c$	**0,008***
	p^2	0,802	**<0,001***	**<0,001***	0,098	
Ortalama Hız (cm/s)	Birinci Deney (10. Hafta)	$2,6 \pm 1,22^a$	$2,2 \pm 0,95^b$	$3,1 \pm 0,67^a$	$2,1 \pm 1,1^b$	**0,036***
	İkinci Deney (14. Hafta)	$1,7 \pm 1,28^a$	$2,1 \pm 1,01^b$	$2,9 \pm 0,73^c$	$1,9 \pm 1,06^{a,b}$	**0,023***
	p^2	**<0,001***	0,562	0,413	0,621	

Çizelge 4.10. Beslenme Protokolü süresince elde edilen açık alan testi verileri

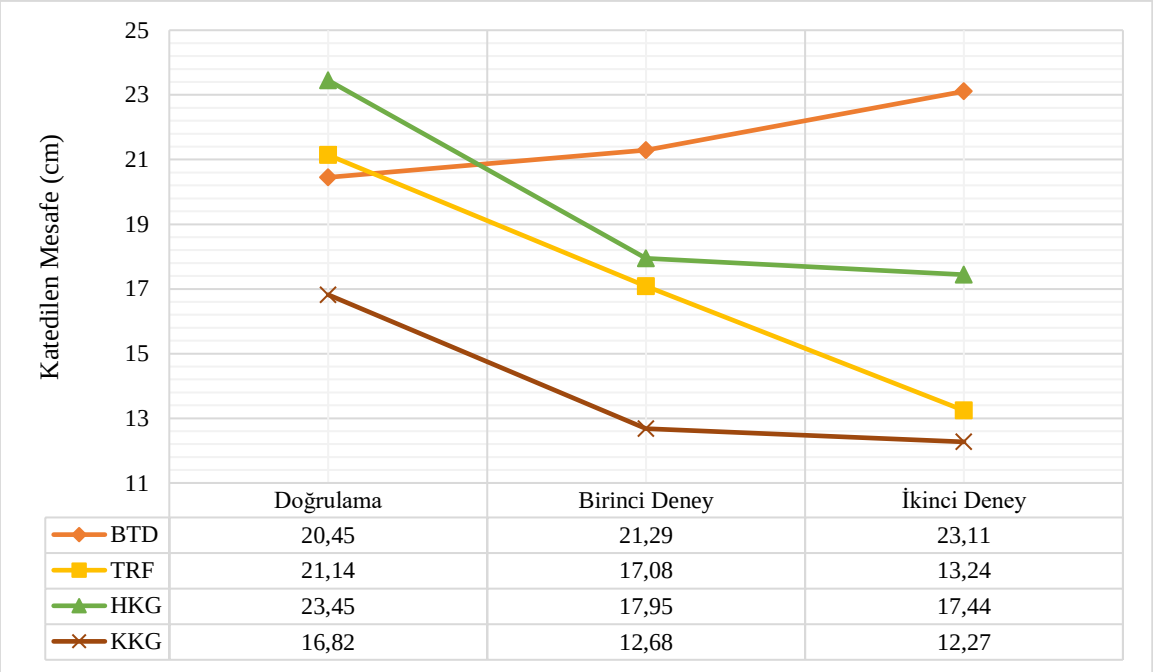
Merkeze Giriş Sayısı (n)	Birinci Deney (10. Hafta)	3,5 ± 0,54[a]	5,56 ± 1,81[b]	3,67 ± 1[a]	10,67 ± 0,82[c]	**0,025***
	İkinci Deney (14. Hafta)	2,6 ± 1,2[a]	8,12 ± 1,36[b]	5,33 ± 0,5[c]	10,34 ± 0,52[d]	**<0,001***
	p[2]	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	0,245	
Dış Bölgede Geçirilen Zaman (s)	Birinci Deney (10. Hafta)	643,4 ± 226,11[a]	487,5 ± 218,39[b]	599,7 ± 200,35[a]	448,5 ± 239,43[b]	**0,042***
	İkinci Deney (14. Hafta)	780,2 ± 338,3[a]	446,2 ± 347,87[b]	658,3 ± 294,89[c]	439,4 ± 376,38[b]	**0,009***
	p[2]	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	0,081	

p[1]: Tek yönlü ANOVA, farklı harfe sahip gruplar arasında fark vardır(a,c) p[2]: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi , *p<0,05
BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

Deney süresince elde edilen açık alan testine ait verilerin çizgi grafik olarak Şekil 4.7. - 4.13'de verilmiştir.

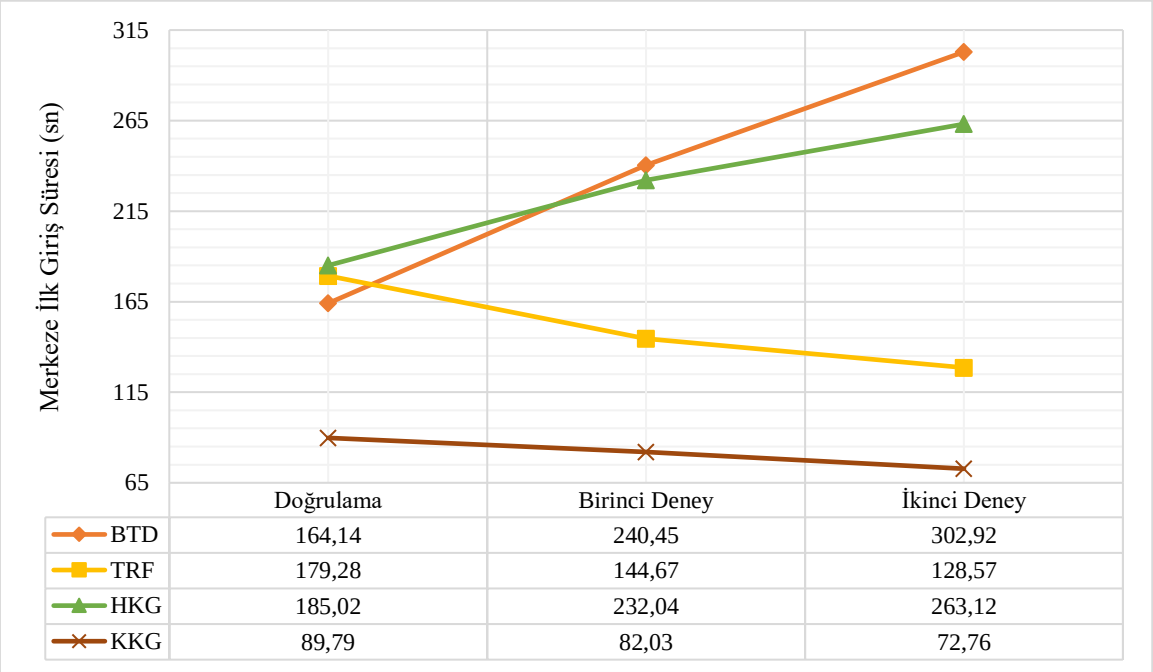


Şekil 4.7. Deney boyunca açık alandaki mobilite yüzdeleri



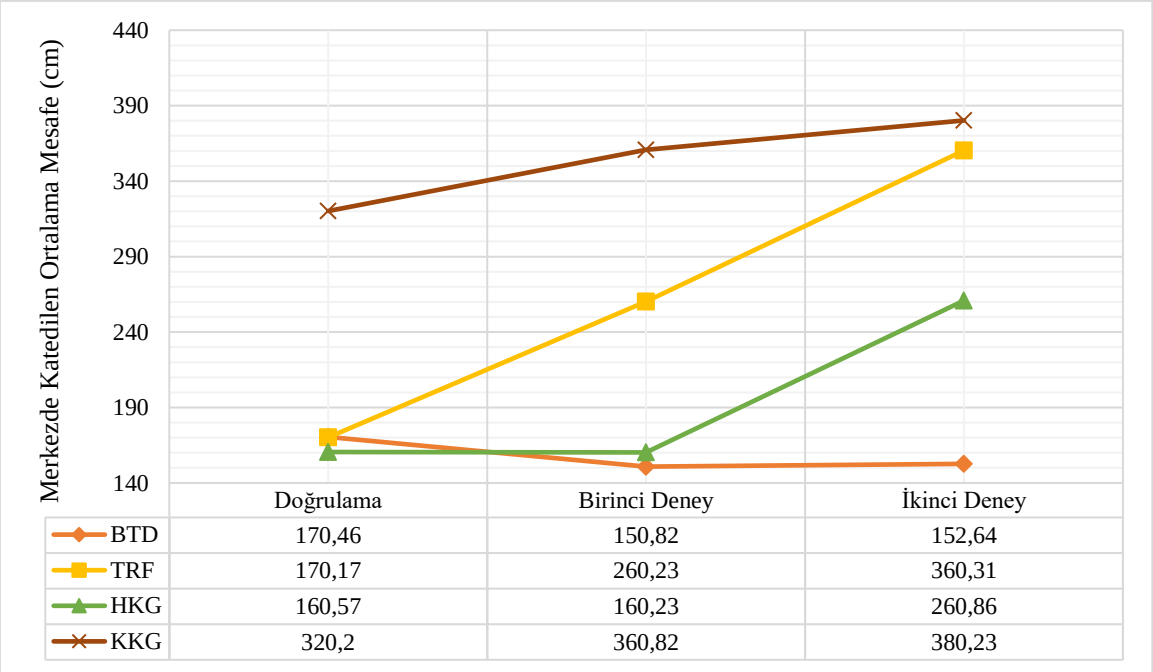
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	20,45	21,29	23,11
TRF	21,14	17,08	13,24
HKG	23,45	17,95	17,44
KKG	16,82	12,68	12,27

Şekil 4.8. Deney boyunca açık alandaki katedilen mesafe ortalamaları



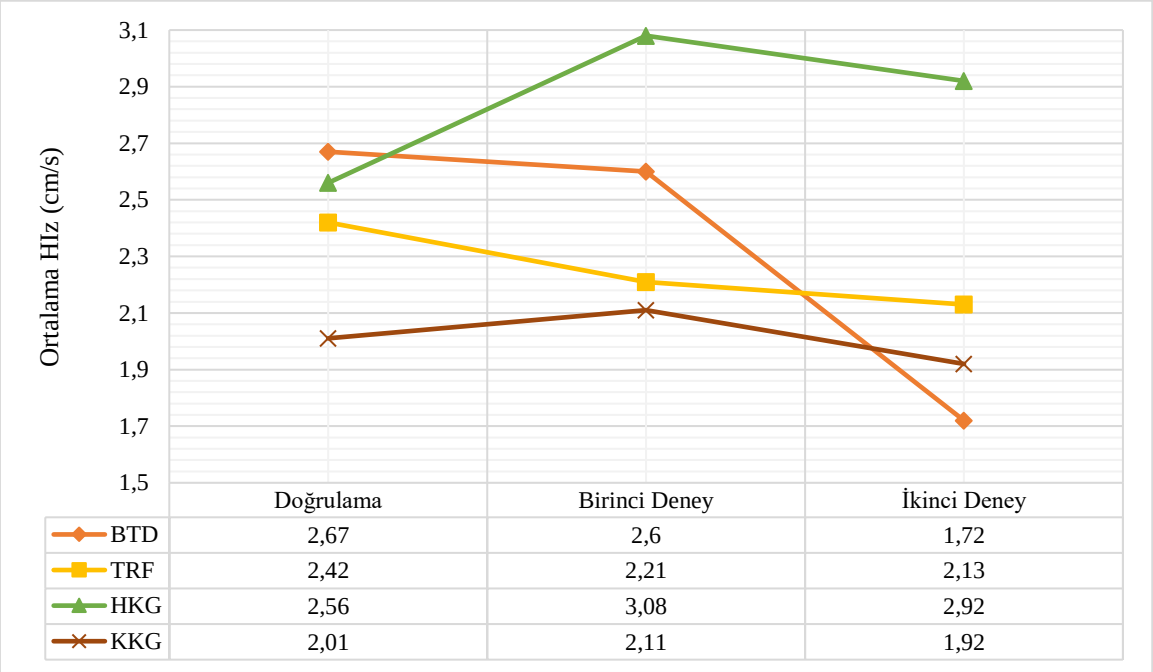
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	164,14	240,45	302,92
TRF	179,28	144,67	128,57
HKG	185,02	232,04	263,12
KKG	89,79	82,03	72,76

Şekil 4.9. Deney boyunca açık alandaki merkeze ilk giriş süresi (sn) ortalamaları



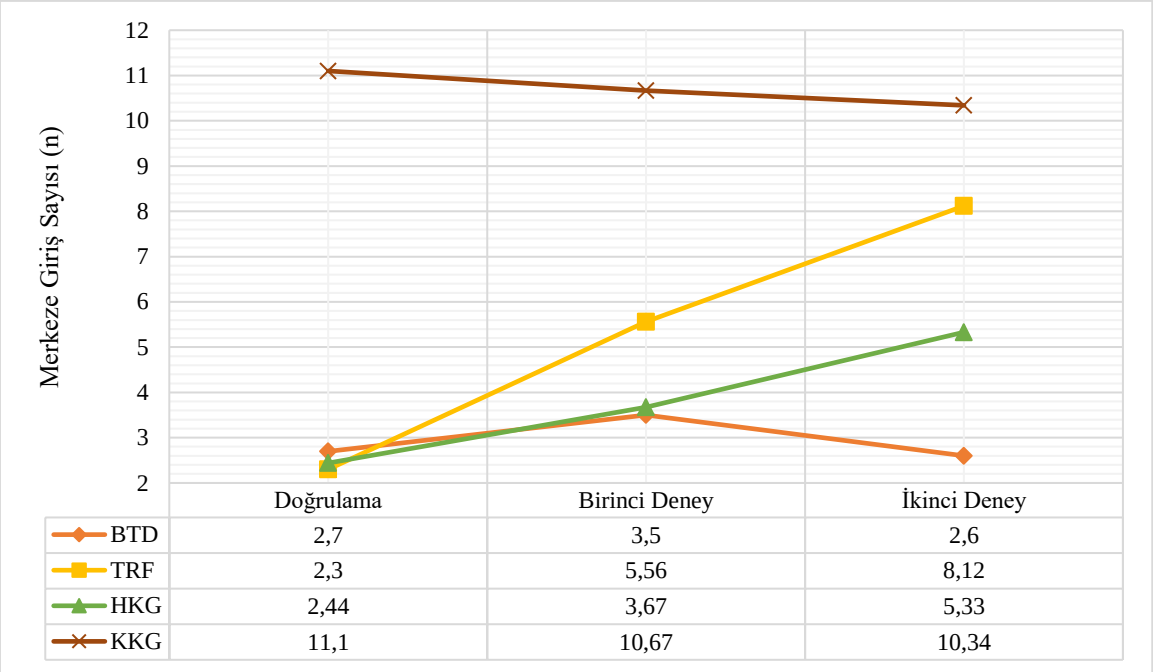
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	170,46	150,82	152,64
TRF	170,17	260,23	360,31
HKG	160,57	160,23	260,86
KKG	320,2	360,82	380,23

Şekil 4.10. Deney boyunca açık alandaki merkezde katedilen mesafe ortalamaları



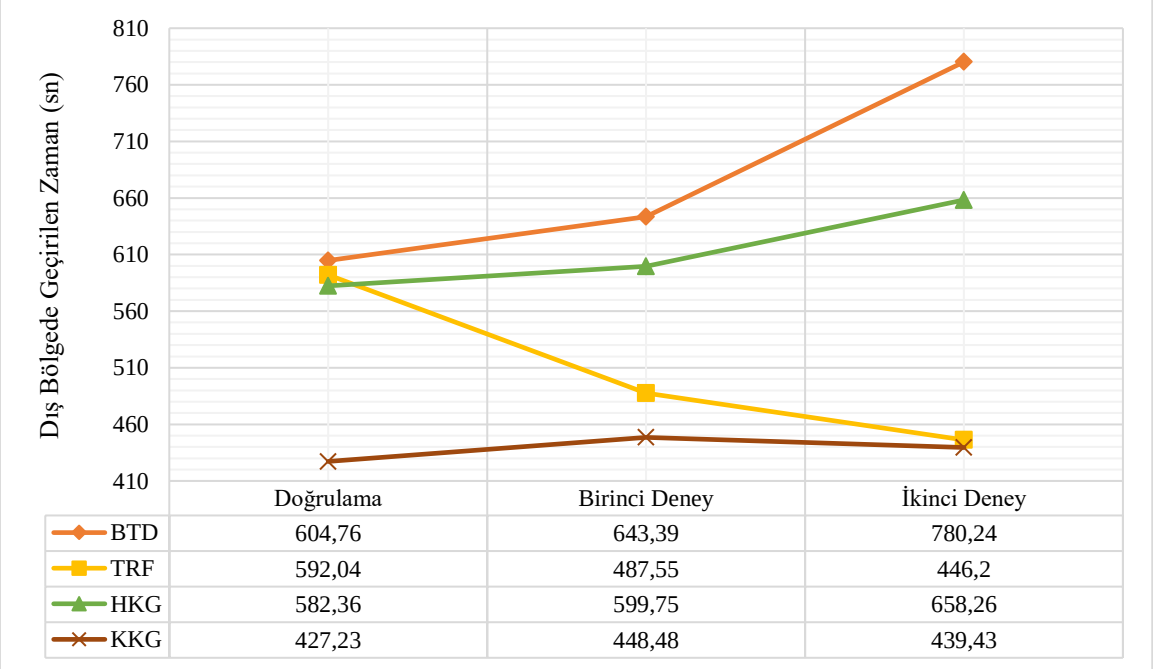
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	2,67	2,6	1,72
TRF	2,42	2,21	2,13
HKG	2,56	3,08	2,92
KKG	2,01	2,11	1,92

Şekil 4.11. Deney boyunca açık alandaki ortalama hız (cm/s)



	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	2,7	3,5	2,6
TRF	2,3	5,56	8,12
HKG	2,44	3,67	5,33
KKG	11,1	10,67	10,34

Şekil 4.12. Deney boyunca açık alandaki merkeze giriş sayısı (n)



	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	604,76	643,39	780,24
TRF	592,04	487,55	446,2
HKG	582,36	599,75	658,26
KKG	427,23	448,48	439,43

Şekil 4.13. Deney boyunca açık alanda dış bölgede geçirilen zaman (sn)

Farklı diyet modellerinin uygulanmaya başlanmasından sonra 8. haftada yapılan davranış deneyleri (birinci deney) yükseltilmiş artı labirent ile devam etmiştir. Deneklerin birinci yükseltilmiş artı labirent testlerinin verileri Çizelge 4.11.'de verilmiştir. Deney süresince ortalama hızlara bakıldığında KK grubunun diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bir hıza (1,63 ± 0,5 cm/s) sahip olduğu görülmüştür. Diğer üç grubun ise ortalama hızlarının

BTD grubunda (2,10 ± 0,6 cm/s) yüksek olmakla birlikte istatistiki olarak benzer olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). Açık kollarda geçirilen toplam sürenin KK grubunda (9,5 ± 1,1 dk) daha yüksek olduğu ve diğer 3 gruba göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca TRF grubu ile HK grubunun (sırasıyla 4,5 ± 0,4 dk, 4,2 ± 0,4 dk) KK'den daha az fakat BTD grubundan (2,97 ± 0,09 dk) daha fazla açık kolda zaman geçirdiği belirlenmiştir. Açık kola ilk giriş süresinin KK grubunda (128,01 ± 20,2 sn) diğer gruplara kıyasla daha erken olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Ayrıca TRF grubunun da 180,74 ± 39,6 sn ile BTD ve HK'ye (sırasıyla 310,25 ± 28,1 sn ve 297,3 ± 35,6 sn) göre açık kola girişinin daha erken olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Açık kollara yapılan toplam giriş sayısının KK grubunda (18,43 ± 4,2 kez) diğer üç gruba kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca TRF grubunda da açık kola giriş sayısı artmış (15,27 ± 3,08 kez) ve BTD grubuna (11,35 ± 2,9 kez) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Toplam hareket sürelerinin ise BTD ile HK (15,6 ± 1,32dk; 14,9 ± 1,44 dk) ve TRF ile KK (12,2 ± 0,51dk; 11,6 ± 1,56 dk) grupları arasında benzer fakat bu iki grubun sürelerinin ilk iki gruba göre daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Yükseltilmiş artı labirent testinin ikinci testinin sonuçları Çizelge 4.11.'de verilmiştir. Buna göre ortalama hız değerleri sadece TRF ile KK grubunda benzer olup diğer tüm gruplar birbirinden farklı bulunmuştur ve 2,05 ± 0,3 cm/s ortalama ile HK grubunda ortalama hızın en yüksek, BTD grubunda ise 1,30 ± 0,1 cm/s ile en düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Açık kolda geçirilen sürelere bakıldığında BTD grubunun 2,67 ± 0,3 dk ile anlamlı olarak en düşük süreye sahip olduğu KK grubunun 9,4 ± 1,6 dk ile açık kolda en fazla zaman geçiren grup olduğu görülmüştür. Ayrıca açık kolda geçirilen süre bakımında bütün gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Açık kola ilk giriş süresi verileri incelendiğinde TRF ve KK gruplarının (140,17 ± 13,9 sn; 130,6 ± 11,8 sn) benzer sürelere sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca BTD grubunun en uzun açık kola ilk giriş süresi (440,10 ± 35,2 sn) bulunurken HK grubunun (346,12 ± 41,3 sn) BTD'den erken ama kalan iki gruba göre daha geç açık kola çıktığı belirlenmiştir ($p<0,05$). Açık kola giriş sayılarına bakıldığında da benzer bir anlamlılık ilişkisi olduğu ve BTD grubunun (9,6 ± 2,7 defa) en az açık kol giriş sayısı ortalamasına sahipken TRF ve KK gruplarının (19,86 ± 2,9 defa; 17,86 ± 1,3 defa) giriş sayısı ortalamalarının diğer iki gruba göre yüksek olup kendi aralarında benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Toplam hareket süreleri incelendiğinde ise BTD grubunun ortalama 16,1 ± 0,3 dk ile en hareketli grup olduğu ve bunu 14,7 ± 0,3 dk ile HK grubunun izlediği görülmüştür. TRF ve KK grupları ise benzer hareket sürelerine sahip

olup BTD ve HK gruplarına göre anlamlı olarak düşük hareket süresine sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Grupların deney verileri kendi içerisinde zamana göre incelendiğinde BTD grubunun ortalama hızının birinci deneyde arttığı ve ikinci deneyde azaldığı gözlenmiştir (sırasıyla 2,04 ± 0,8 cm/s; 2,10 ± 0,6 cm/s; 1,30 ± 0,1 cm/s). Bu değişimlerin ise zamansal olarak kendi aralarında anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). TRF grubunun verilerine bakıldığında ise doğrulama aşamasından ikinci deneye kadar anlamlı olarak düşüş olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). HK grubunun ise ortalama hızları deney boyunca yakın değerlerde seyrederek istatistiksel açıdan anlamsız olduğu sonucuna varılmıştır ($p>0,05$). KK grubunda ise doğrulama deneyi ile birinci deneyde elde edilen ortalama hızın anlamlı olarak arttığı ($p<0,05$) fakat ikinci deneyde bir miktar azalmasına karşın anlamlı bir azalış olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Anksiyete benzeri davranış gözleminin en önemli parametrelerinden olan açık kola ilk giriş süreleri incelendiğinde BTD grubunun zaman içerisinde açık kola ilk giriş süresinin uzadığı görülmüştür (sırasıyla 310,25 ± 28,1 sn; 440,10 ± 55,2 sn). Bu sürelerin ikinci deneyde ilk giriş süresinin anlamlı olarak birinci deneyden yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p<0,05$). BTD grubunun aksine TRF grubunda ise açık kola ilk giriş süresi anlamlı her deney aşamasında anlamlı olarak azalmıştır (sırasıyla 180,74 ± 39,6 sn; 140,17 ± 13,9sn) ($p<0,05$). Grupların toplam hareket sürelerine bakıldığında BTD grubunun deney boyunca hareket süresinde artma gözlenmiştir. Ancak birinci deney ile ikinci deneyde elde edilen toplam hareket süreleri anlamlı bir artış göstermemiştir ($p>0,05$). Bunun tersi varsayılabilecek durum ise TRF grubunda gözlenmiştir. Buna göre TRF grubunun toplam hareket süresi deney ilerledikçe azalmıştır. (sırasıyla 12,2 ± 0,51 dk; 11,3 ± 0,8 dk) ($p<0,05$).

Çizelge 4.11. Beslenme Protokolü süresince elde edilen yükseltilmiş artı labirent testi verileri

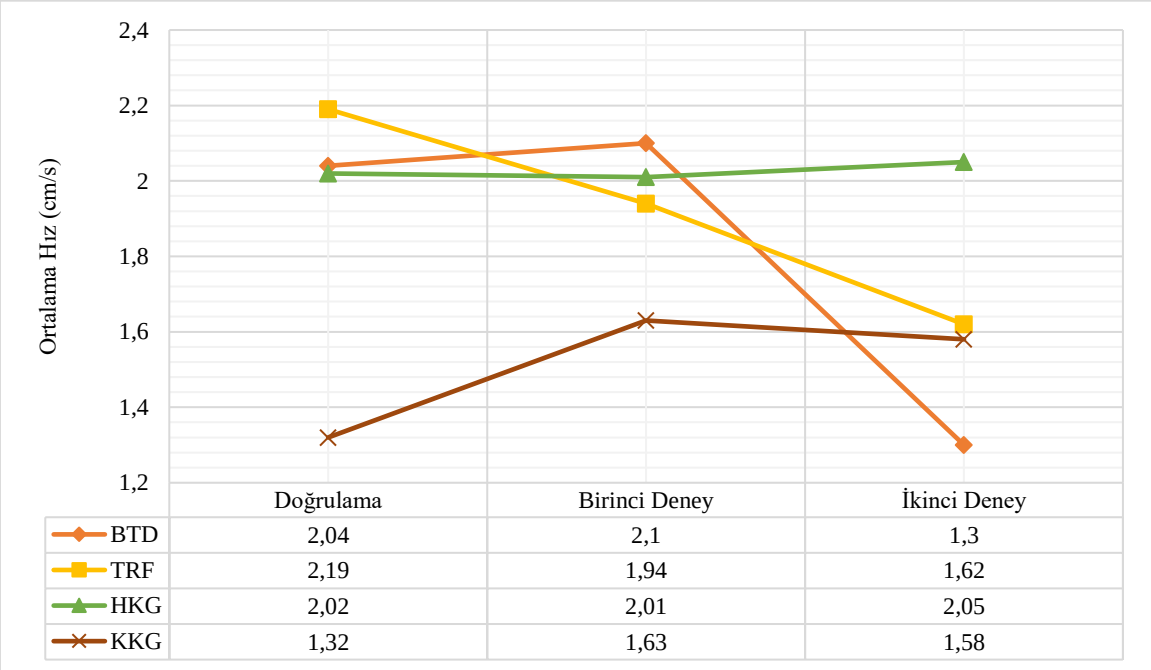
		BTD (n=8)	TRF (n=9)	HK (n=9)	KK (n=9)	
Ölçümler	Deney Türü	$\bar{x}$ ± SS	$\bar{x}$ ± SS	$\bar{x}$ ± SS	$\bar{x}$ ± SS	p^1
Ortalama Hız (cm/s)	Birinci Deney (10. Hafta)	2,1 ± 0,6[a]	1,9 ± 0,7[a]	2,0 ± 0,3[a]	1,6 ± 0,5[b]	**0,049***
	İkinci Deney (14. Hafta)	1,3 ± 0,1[a]	1,6 ± 0,1[b]	2,1 ± 0,4[c]	1,6 ± 0,3[b]	**0,002***
	p^2	**<0,001***	**<0,001***	0,236	0,980	
Açık Kolda Geçirilen Süre (dk)	Birinci Deney (10. Hafta)	3,0 ± 0,09[a]	4,5 ± 0,4[b]	4,2 ± 0,4[c]	9,5 ± 1,1[b]	**0,023***
	İkinci Deney (14. Hafta)	2,7 ± 0,3[a]	7,5 ± 1,06[b]	4,3 ± 0,9[c]	9,4 ± 1,6[d]	**0,003***
	p^2	**<0,001***	**<0,001***	0,762	**<0,001***	

Çizelge 4.11. (devam) Beslenme Protokolü süresince elde edilen yükseltilmiş artı labirent testi verileri

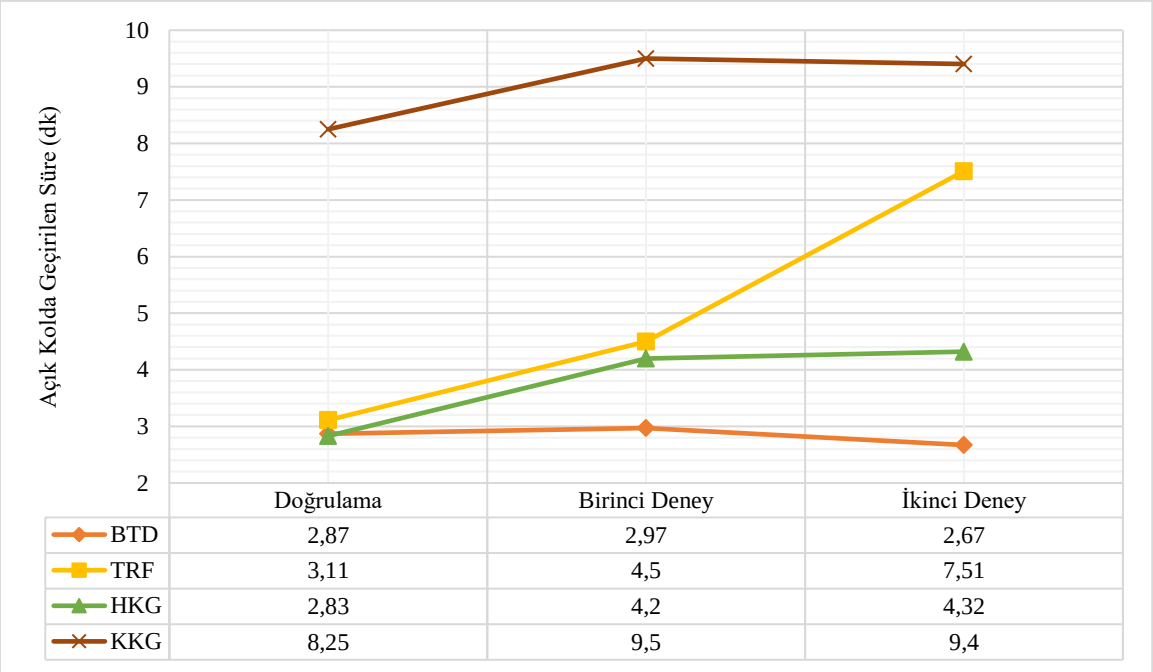
Açık Kola İlk Giriş Süresi (s)	Birinci Deney (10. Hafta)	310,2 ± 28,1[a]	180,7 ± 39,6[b]	297,3 ± 35,6[c]	128,0 ± 20,2[b]	**0,011***
	İkinci Deney (14. Hafta)	440,1 ± 55,2[a]	140,2 ± 13,9[b]	346,1 ± 41,3[c]	130,6 ± 11,8[b]	**0,024***
	p[2]	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	0,471	
Açık Kola Giriş Sayısı (n)	Birinci Deney (10. Hafta)	11,3 ± 2,9[a]	15,3 ± 3,08[b]	13,1 ± 3,8[a,b]	18,4 ± 4,2[c]	**0,039***
	İkinci Deney (14. Hafta)	9,6 ± 2,7[a]	19,9 ± 2,9[b]	12,4 ± 1,8[c]	17,9± 1,3[b]	**0,035***
	p[2]	0,128	**<0,001***	**0,023***	0,322	
Toplam Hareket Süresi (dk)	Birinci Deney (10. Hafta)	15,6 ± 1,32[a]	12,2 ± 0,51[b]	14,9 ± 1,44[a]	11,6 ± 1,56[b]	**0,029***
	İkinci Deney (14. Hafta)	16,1 ± 0,3[a]	11,3 ± 0,8[b]	14,7 ± 0,3[c]	11,1 ± 0,6[b]	**0,008***
	p[2]	**<0,001***	**<0,001***	0,128	0,146	

p[1]: Tek yönlü ANOVA, p[2]: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, farklı harfe sahip gruplar arasında fark vardır(a,b), *p<0,05
BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

Deney boyunca yükselmiş artı labirent testi verileri Şekil 4.14 - 4.18'de çizgisel olarak gösterilmiştir.

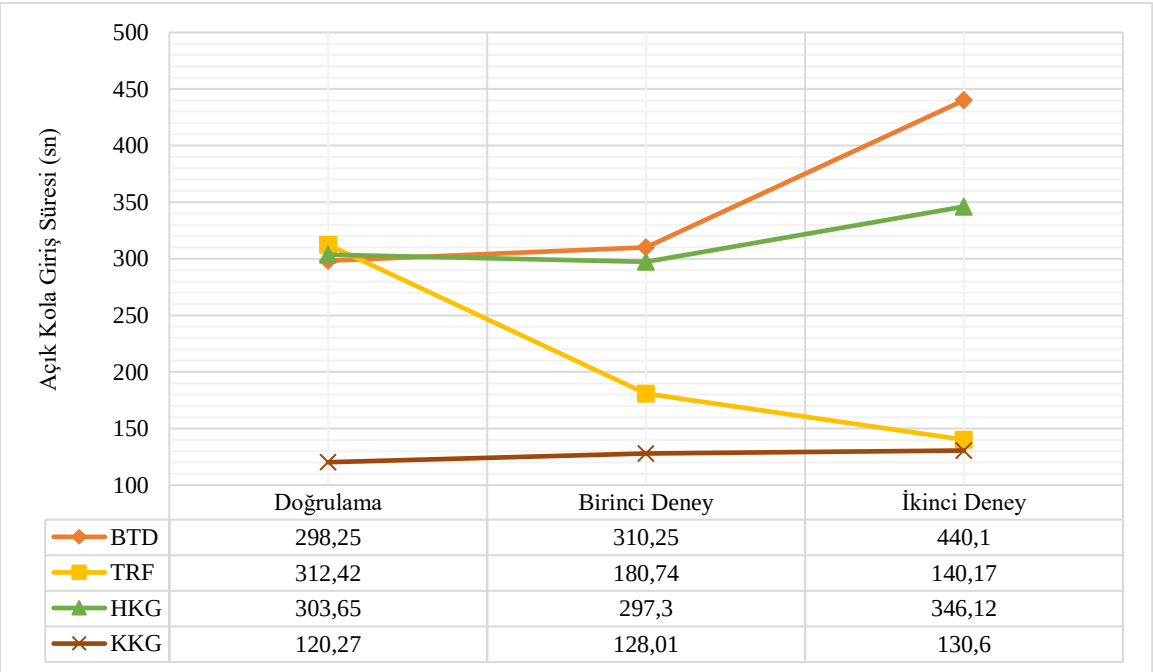


Şekil 4.14. Deney boyunca yükseltilmiş artı labirent testindeki ortalama hız değişimi (cm/s)



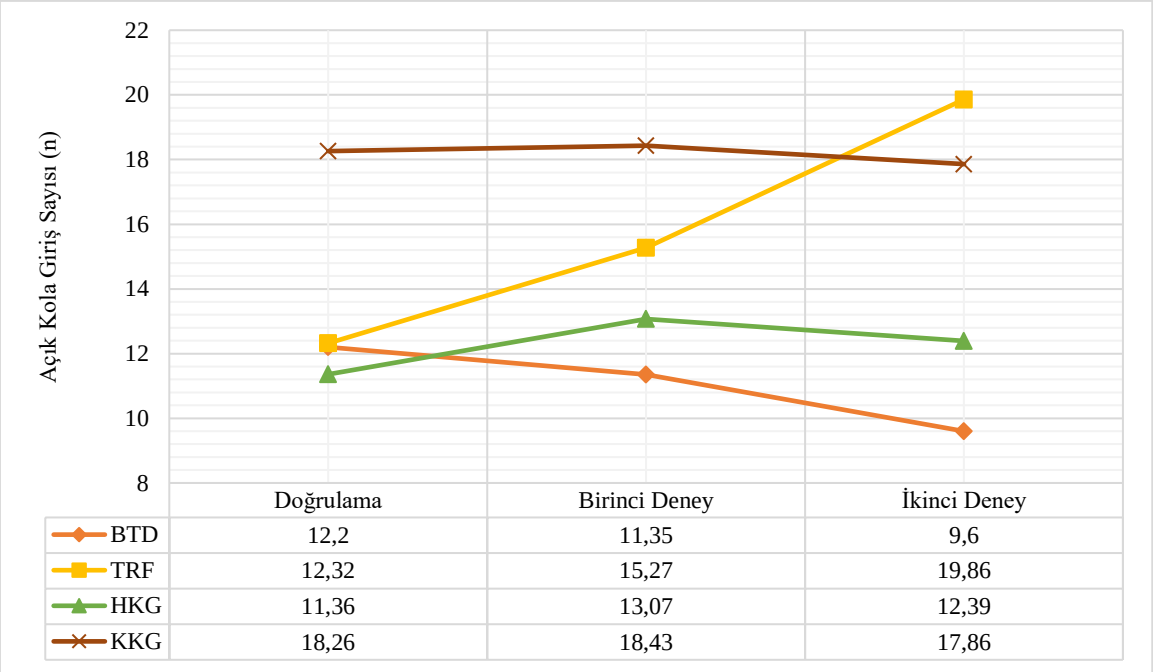
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	2,87	2,97	2,67
TRF	3,11	4,5	7,51
HKG	2,83	4,2	4,32
KKG	8,25	9,5	9,4

Şekil 4.15. Deney boyunca yükseltilmiş artı labirent testi açık kolda geçirilen süre ortalamaları (dk)



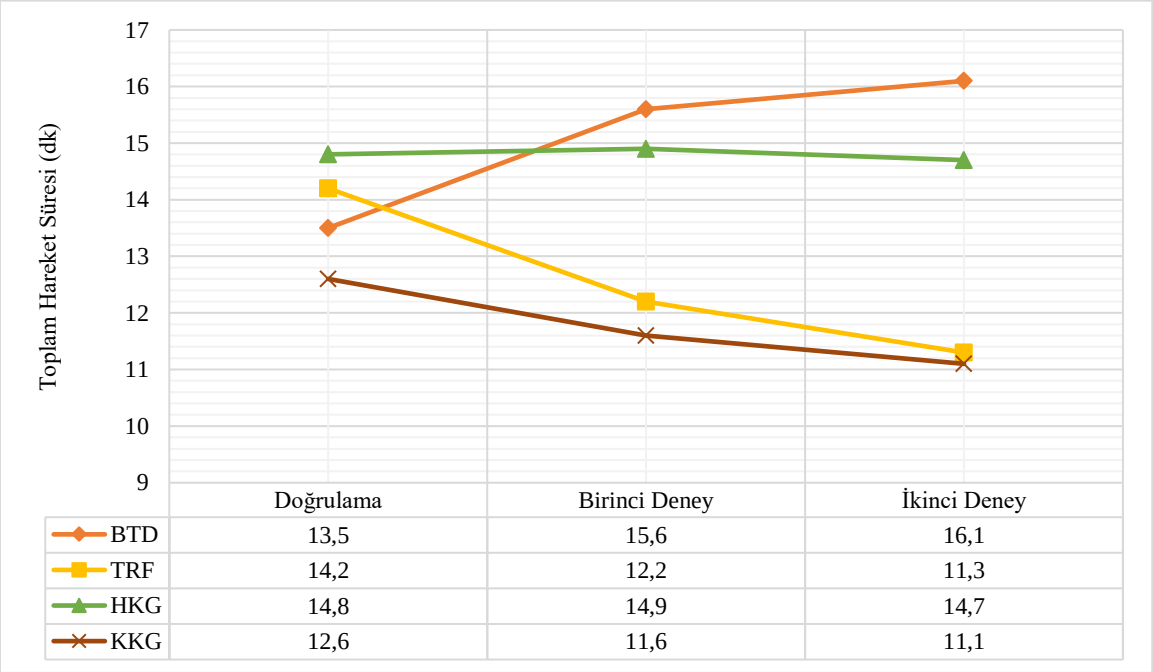
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	298,25	310,25	440,1
TRF	312,42	180,74	140,17
HKG	303,65	297,3	346,12
KKG	120,27	128,01	130,6

Şekil 4.16. Deney boyunca yükseltilmiş artı labirent testinde açık kola ilk giriş süreleri (sn)



	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	12,2	11,35	9,6
TRF	12,32	15,27	19,86
HKG	11,36	13,07	12,39
KKG	18,26	18,43	17,86

Şekil 4.17. Deney boyunca yükseltilmiş artı labirent testinde açık kola giriş sayıları (n)



	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	13,5	15,6	16,1
TRF	14,2	12,2	11,3
HKG	14,8	14,9	14,7
KKG	12,6	11,6	11,1

Şekil 4.18. Deney boyunca yükseltilmiş artı labirent testinde toplam hareket süreleri (dk)

Davranış deneylerinin üçüncüsü olan LABORAS^{TM} uygulamasının birinci deney aşamasına ait veriler Çizelge 4.12.'de gösterilmiştir. Lokomotor aktivite sürelerinin gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Buna göre TRF ve KK gruplarının lokomotor aktiviteleri BTD ve HK gruplarına göre daha az iken kendi aralarında benzer sürelerde hareketlilik

göstermişlerdir ($p>0,05$) HK grubu ise BTD grubundan daha az hareketli olmakla birlikte anlamlı olarak TRF ve KK'den daha hareketli bir deney sürecine sahip olmuştur. BTD grubu ise diğer tüm gruplarda anlamlı olarak daha aktif olmuştur. Aynı şekilde lokomotor aktivite sayısında da benzer bir anlamlılık ilişkisi mevcuttur. Şaha kalkma sayısına bakıldığında ise bütün gruplar arasında anlamlı bir ilişki varken sırasıyla BTD 70,13 ± 84,48 kez, HK 55,33 ± 15,73 kez, TRF 19,11 ± 10,41 kez ve KK 13,83 ± 8,13 kez ile şaha kalkma sayısına sahip olmuşlar ve BTD grubu en yüksek sayıda şaha kalkma davranışı göstermiştir ($p<0,05$). Grupların tımarlanma sayılarına bakıldığında ise BTD ve HK grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmez iken bu iki grubun diğer gruplardan anlamlı bir şekilde daha fazla tımarlanma davranışı gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,05$). Deneklerin test boyunca eriştikleri maksimum hız ortalaması TRF ve HK grupları arasında benzer olmakla birlikte diğer bütün ikili grup ortalamaları istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir ($p<0,05$). Maksimum hız ortalamasında BTD grubunun 423 ± 68,54 mm/s ile en yüksek hıza, KK grubunun ise 228 ± 31,12 mm/s ile en düşük hıza sahip olduğu bulunmuştur. Deneklerin ortalama hızlarına bakıldığında ise TRF ile KK gruplarının ortalama hızlarının birbirine benzer, diğer tüm gruplar arasında farklılık olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Deney boyunca katedilen toplam mesafeye bakıldığında KK grubunun diğer deneklere göre daha az mesafe katettiği görülmüştür. BTD ve HK benzer mesafeleri katederken TRF grubunun KK'den yüksek ama kalan iki gruptan daha az mesafe aldığı ve bu farkların anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Davranış deneylerinden LABORAS^{TM} uygulamasının ikinci deney aşamasına ait verileri Çizelge 4.12.'de gösterilmiştir. Buna göre tanımlanamayan süreler ve yer değiştirme hızlarının ortalaması verilerinin haricinde diğer bütün verilerde gruplar arasında farklılıklar gözlenmiştir. Lokomosyon süresi, immobilite ortalamaları, lokomosyon sayısının ve şaha kalkma sayısının TRF ile KK grupları arasında benzer olduğu ve diğer bütün ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Maksimum hız ortalamalarının BTD ve HK grubunda benzer olduğu, aynı şekilde TRF ve KK grubunda da benzer olduğu fakat diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Ortalama hızlara bakıldığında ise BTD ve HK gruplarının ortalama hızları benzer iken diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek hıza sahip oldukları görülmüştür ($p<0,05$).

Deney boyunca elde edilen LABORAS^{TM} verilerine göre gruplar deney aşamalarında kendi içerisinde değerlendirildiğinde BTD grubunun lokomosyon süresinin deney boyunca anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (sırasıyla 39,33 ± 19,81dk; 37,98 ± 33,8 dk; 31,57 ± 15,16 dk)

(p<0,05). HK grubunun ise lokomosyon süresi bir miktar azalırken ikinci deneyde artmıştır ve bu değişimin her deney aşamasında anlamlı bir farklılık gösterdiği görülmüştür (p<0,05). Birinci deneyde bu üç grubunda tımarlanma sayılarında düşüş olsa da en büyük düşüş TRF grubunda meydana gelmiştir (44,78 ± 14,51 defa) ve TRF gurubunun ikinci deneyinde de bu düşüş devam etmiştir (39,44 ± 12,78 defa). Bu azalışlar arasında ise anlamlılık ilişkisi saptanmıştır (p<0,05). BTD grubunun ise tımarlanma sayısında ikinci deneyde yükseliş gözlenmiştir (sırasıyla 115 ± 47,82 defa; 66 ± 42,98 defa; 90,75 ± 16,17 defa). Bu değişimlerin ise istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0,05). HK grubunun tımarlanma sayı ortalamaları ise ikinci deneye doğru 59 ± 13,72; 74,22 ± 38,78 değerleri ile yükseliş şeklinde görülmüştür. Bu değişimlerin ise anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0,05).

Çizelge 4.12. Beslenme protokolü süresince elde edilen LABORAS^{TM} verileri

Ölçümler	Deney Türü	BTD (n=8) $\bar{x}$ ± SS	TRF (n=9) $\bar{x}$ ± SS	HK (n=9) $\bar{x}$ ± SS	KK (n=9) $\bar{x}$ ± SS	p[1]
Tanımlanamayan Süre (sn)	Birinci Deney (10. Hafta)	867,4 ± 228,54	390,1 ± 169,58	451,0 ± 141,56	1046,8 ± 169,09	0,729
	İkinci Deney (14. Hafta)	633,3 ± 218,97	339,9 ± 199,09	946,9 ± 439,52	381,6 ± 133,24	0,256
	p[2]	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	
Lokomosyon Süresi (dk)	Birinci Deney (10. Hafta)	38,0 ± 33,8a	12,1 ± 6,57b	26,2 ± 12,24c	11,9 ± 8,95b	**0,023***
	İkinci Deney (14. Hafta)	31,6 ± 15,16a	12,2 ± 3,27b	42,5 ± 22,76c	11,6 ± 7,27b	**0,046***
	p[2]	**<0,001***	0,372	**<0,001***	0,271	
İmmobilite (sn)	Birinci Deney (10. Hafta)	1644,1 ± 782,54	1725,7 ± 421,44	1594,9 ± 291,85	1719,0 ± 275,78	0,853
	İkinci Deney (14. Hafta)	2285,1 ± 425,17a	2584,8 ± 382,53b	1565,0 ± 789,75c	2672,0 ± 218,4b	**0,026***
	p[2]	**<0,001***	**<0,001***	0,391	**<0,001***	
Şaha Kalkma Süresi (sn)	Birinci Deney (10. Hafta)	279,6 ± 310,84a	76,5 ± 41,05b	138,0 ± 75,18c	52,6 ± 37,21d	**0,044***
	İkinci Deney (14. Hafta)	157,0 ± 120,38	82,9 ± 68,62	337,0 ± 152,6	70,2 ± 35,46	0,390
	p[2]	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	
Tımarlanma Süresi (sn)	Birinci Deney (10. Hafta)	735,2 ± 368,11a	376,8 ± 279,97b	351,0 ± 153,33b	363,8 ± 260,89b	**0,048***
	İkinci Deney (14. Hafta)	463,24 ± 210,68a	505,2 ± 224,48b	654,2 ± 306,88c	418,8 ± 133,19d	**0,041***
	p[2]	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	
Lokomosyon Sayısı (n)	Birinci Deney (10. Hafta)	39,0 ± 34,62a	12,9 ± 6,37b	25,7 ± 11,55c	10,8 ± 5,91b	**0,036***
	İkinci Deney (14. Hafta)	29,9 ± 22,5a	16,4 ± 11,78b	52,9 ± 33,74c	15,3 ± 7,87b	**0,042***
	p[2]	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	
İmmobilite Sayısı (n)	Birinci Deney (10. Hafta)	165,0 ± 88,03	95,2 ± 41,08	55,3 ± 24,83	271,0 ± 51,68	0,466
	İkinci Deney (14. Hafta)	75,6 ± 23,21a	60,3 ± 27,63b	128,4 ± 62,7c	66,7 ± 39,01d	**0,039***
	p[2]	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	

p[1]: Tek yönlü ANOVA, p[2]: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, farklı harfe sahip gruplar arasında fark vardır(a,b), *p<0,05

BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

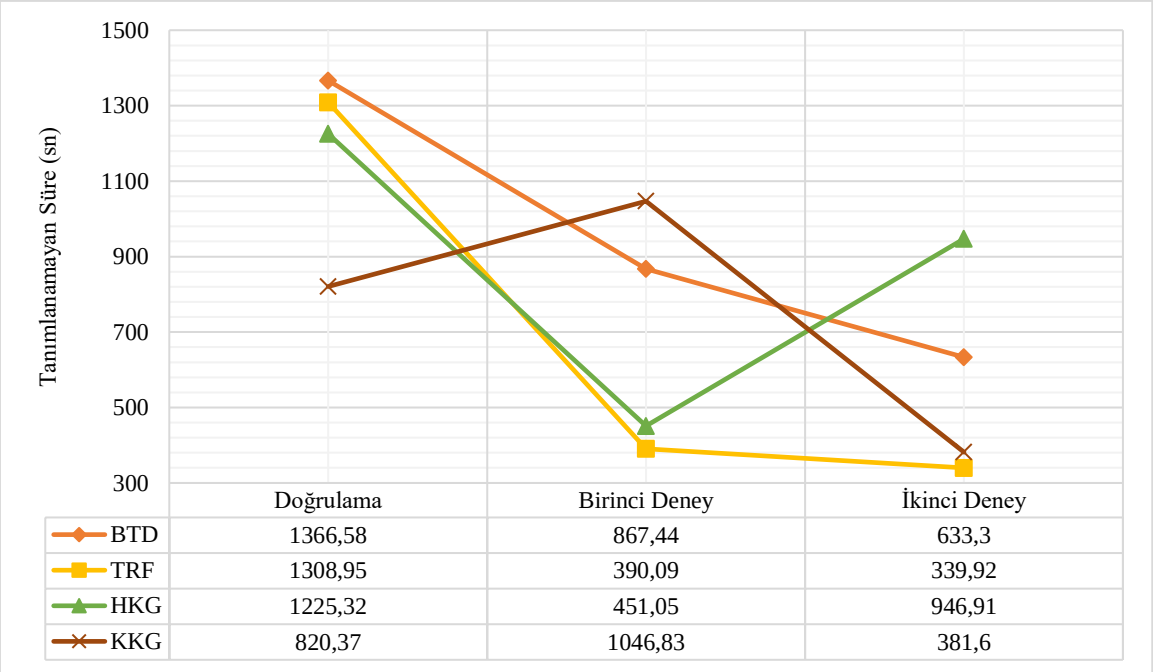
Çizelge 4.12 (devamı). Beslenme protokolü süresince elde edilen LABORAS^{TM} verileri

Ölçümler	Deney Türü	BTD (n=8)	TRF (n=9)	HK (n=9)	KK (n=9)	
		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	p^1
Şaha Kalkma Sayısı (n)	Birinci Deney (10. Hafta)	70,1 ± 84,48a	19,1 ± 10,41b	55,3 ± 15,73c	13,8 ± 8,13d	**0,023***
	İkinci Deney (14. Hafta)	103,7 ± 36,09a	23,7 ± 16,54b	77,4 ± 34,39c	21,3 ± 11,38b	**0,042***
	p^2	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	
Tımarlanma Sayısı (n)	Birinci Deney (10. Hafta)	66,0 ± 42,98a	44,8 ± 14,51b	59,0 ± 13,72a	38,2 ± 20,89b	**0,036***
	İkinci Deney (14. Hafta)	90,7 ± 16,17a	39,4 ± 12,78b	74,2 ± 38,78c	31,7 ± 10,63d	**0,045***
	p^2	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	
Maksimum Hız (mm/s)	Birinci Deney (10. Hafta)	423,0 ± 68,54a	387,9 ± 37,86b	379,8 ± 44,31b	228,0 ± 31,12c	**0,046***
	İkinci Deney (14. Hafta)	394,7 ± 66,57a	247,1 ± 35,81b	397,9 ± 121,22a	235,3 ± 41,03b	**0,009***
	p^2	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	0,126	
Yer Değiştirme Hız Ortalaması (mm/s)	Birinci Deney (10. Hafta)	66,9 ± 4,97a,b,c	64,3 ± 5,87a	65,4 ± 5,2b	60,0 ± 5,22c	**0,043***
	İkinci Deney (14. Hafta)	66,5 ± 6,16	63,7 ± 6,75	67,6 ± 6,42	63,3 ± 6,09	0,055
	p^2	0,298	0,541	**<0,001***	**<0,001***	
Ortalama Hız (cm/s)	Birinci Deney (10. Hafta)	6,2 ± 1,32a	3,3 ± 0,2b	5,7 ± 0,36c	3,3 ± 0,17b	**0,027***
	İkinci Deney (14. Hafta)	5,8 ± 0,8a	2,9 ± 0,36b	6,0 ± 1,07a	3,4 ± 0,22c	**0,005***
	p^2	**<0,001***	**<0,001***	**0,042***	0,402	
Katedilen Mesafe (m)	Birinci Deney (10. Hafta)	23,2 ± 4,76a	11,2 ± 0,72b	22,6 ± 1,3a	8,0 ± 2,63c	**0,036***
	İkinci Deney (14. Hafta)	16,8 ± 2,89a	9,5 ± 1,3b	23,7 ± 3,87c	7,49 ± 0,78d	**0,028***
	p^2	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	

p^1: Tek yönlü ANOVA, p^2: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, farklı harfe sahip gruplar arasında fark vardır(a,d), *p<0,05

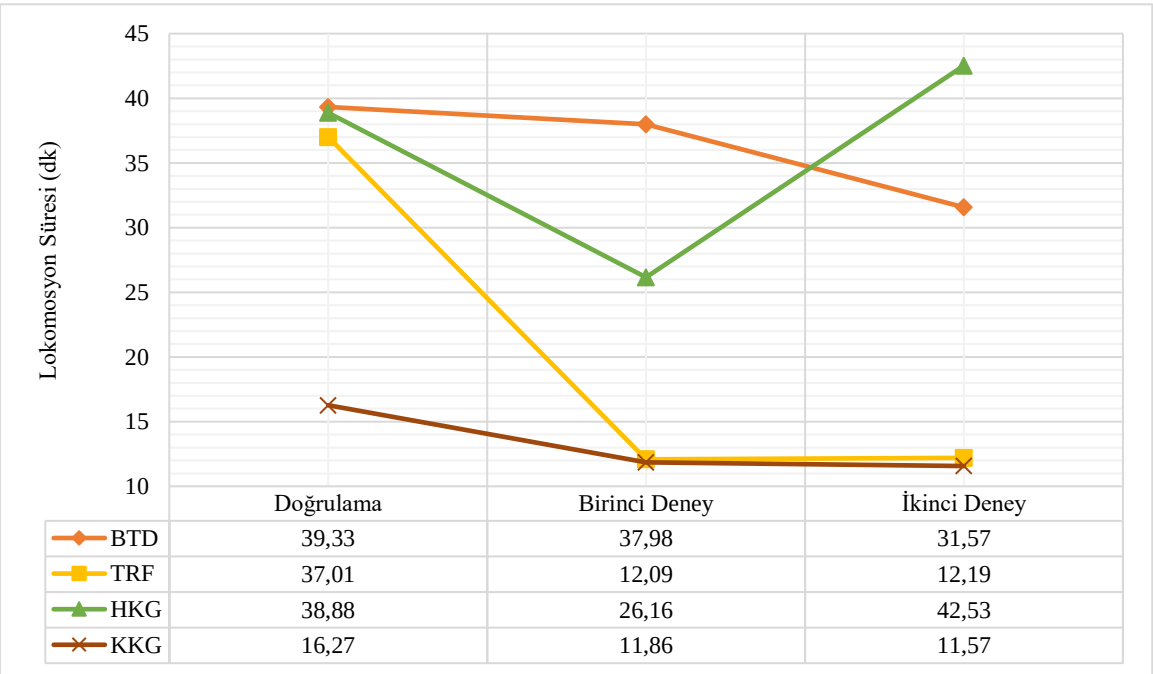
BTD: Batı Tipi Diyet Grubu, TRF: Zaman Kısıtlı Diyet Grubu, HK: Hiperaktif Kontrol Grubu; KK: Kör Kontrol Grubu

LABORAS^{TM} analizlerinin çizgisel grafikleri Şekil 4.19 - 4.31'de verilmiştir.



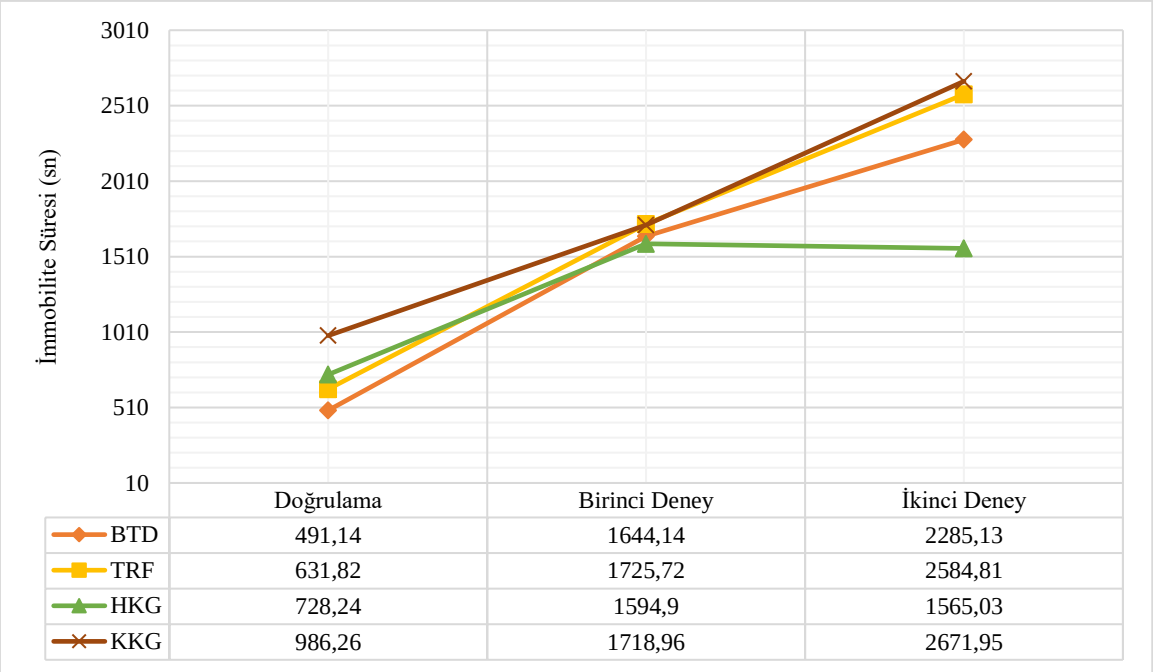
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	1366,58	867,44	633,3
TRF	1308,95	390,09	339,92
HKG	1225,32	451,05	946,91
KKG	820,37	1046,83	381,6

Şekil 4.19. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde tanımlanamayan süreler (sn)



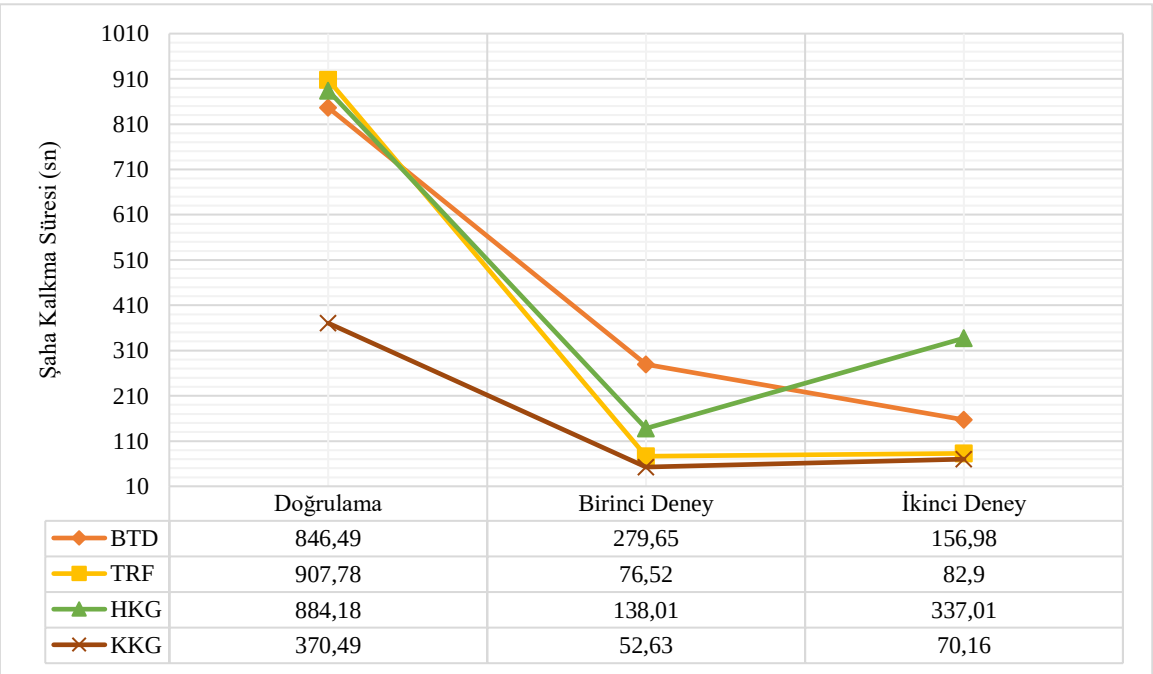
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	39,33	37,98	31,57
TRF	37,01	12,09	12,19
HKG	38,88	26,16	42,53
KKG	16,27	11,86	11,57

Şekil 4.20. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde lokomotor aktivite süreleri (dk)



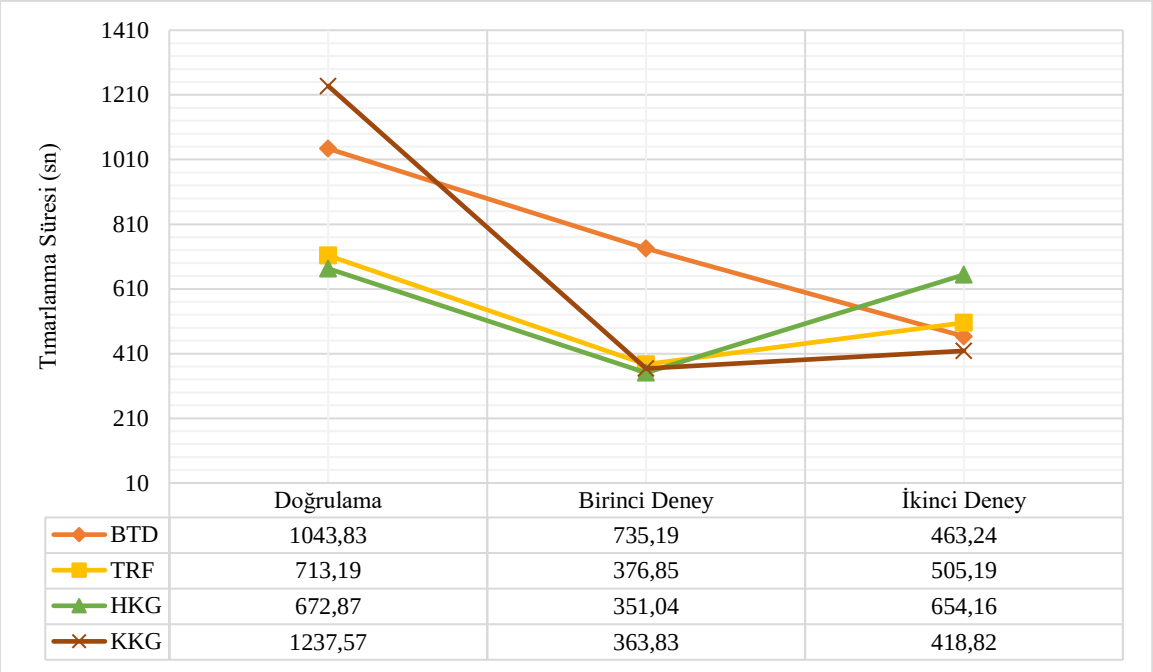
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	491,14	1644,14	2285,13
TRF	631,82	1725,72	2584,81
HKG	728,24	1594,9	1565,03
KKG	986,26	1718,96	2671,95

Şekil 4.21. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde immobilite süreleri (sn)



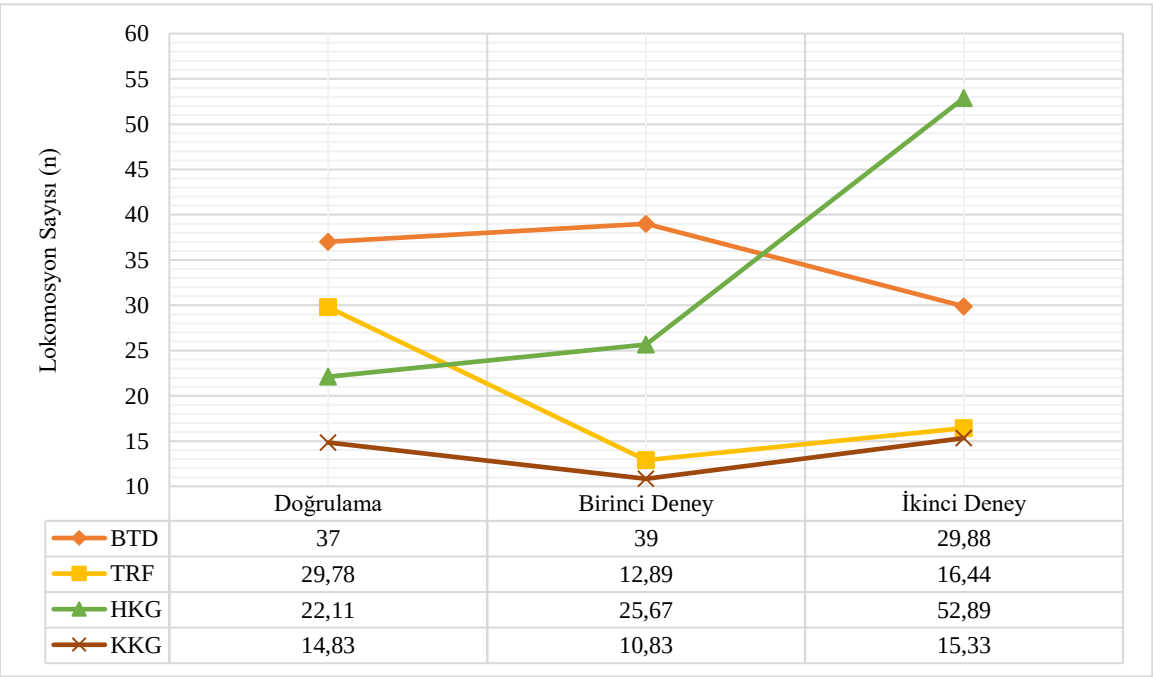
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	846,49	279,65	156,98
TRF	907,78	76,52	82,9
HKG	884,18	138,01	337,01
KKG	370,49	52,63	70,16

Şekil 4.22. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde şaha kalkma süresi (sn)



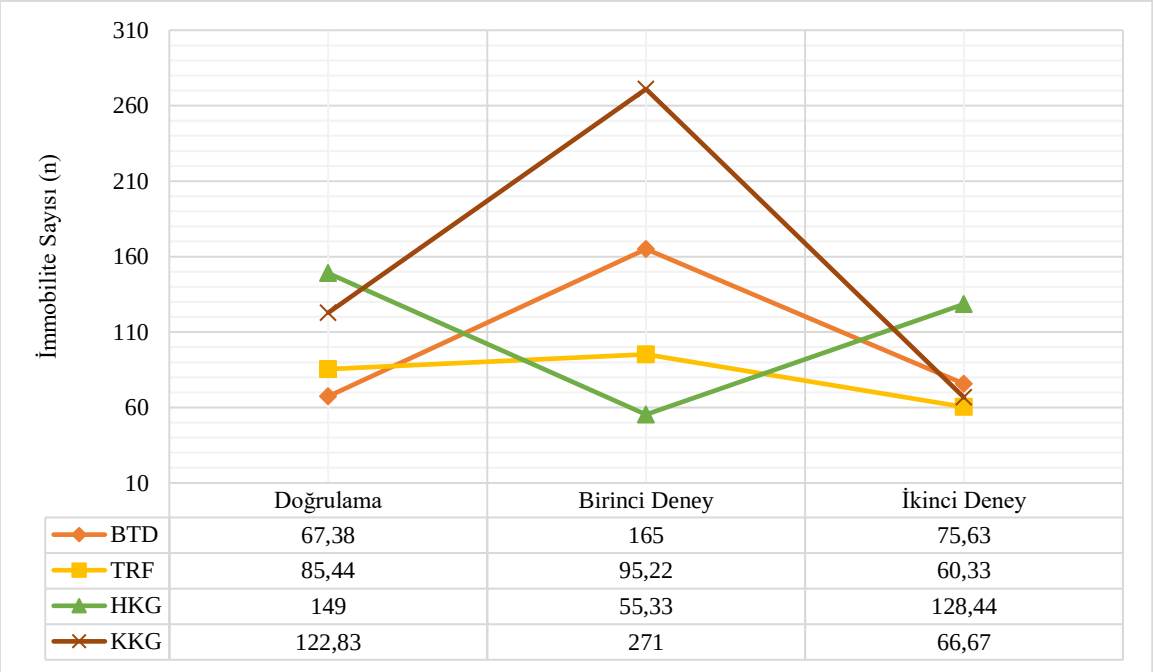
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	1043,83	735,19	463,24
TRF	713,19	376,85	505,19
HKG	672,87	351,04	654,16
KKG	1237,57	363,83	418,82

Şekil 4.23. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde tımarlanma süresi (sn)



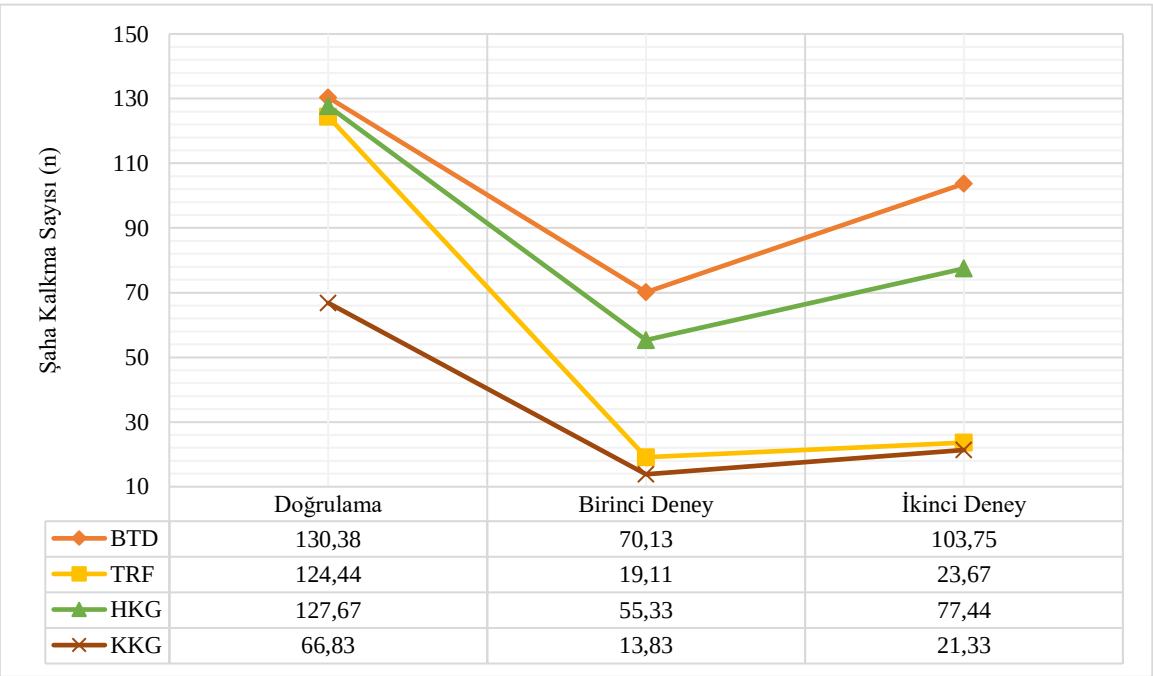
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	37	39	29,88
TRF	29,78	12,89	16,44
HKG	22,11	25,67	52,89
KKG	14,83	10,83	15,33

Şekil 4.24. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde lokomosyon sayısı (n)



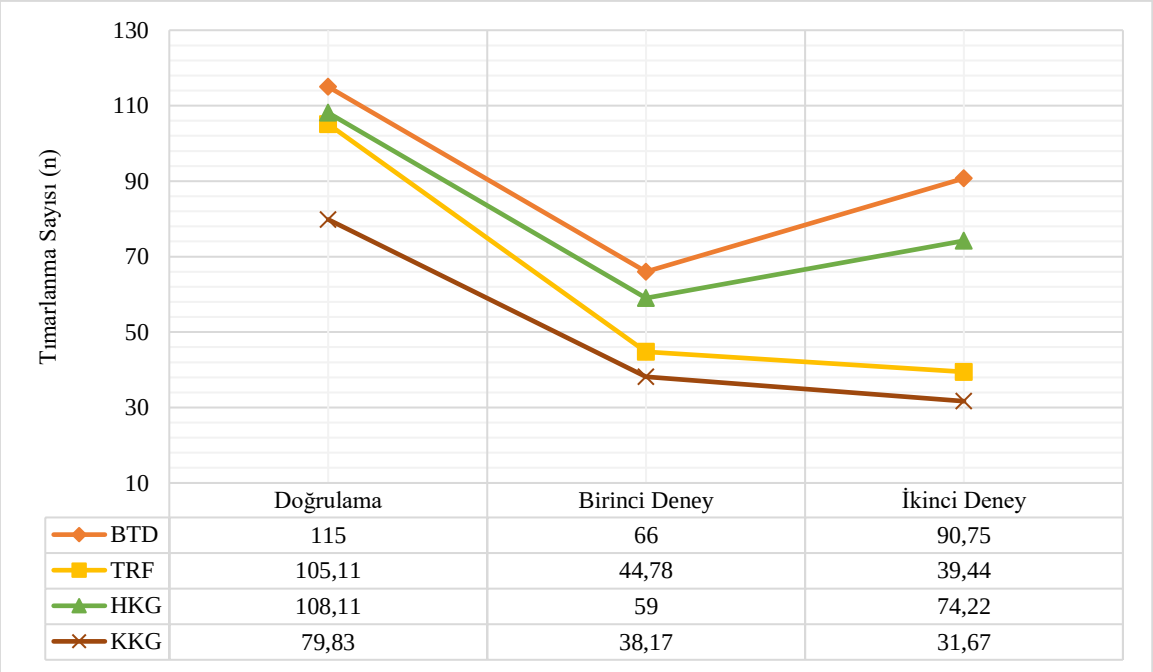
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	67,38	165	75,63
TRF	85,44	95,22	60,33
HKG	149	55,33	128,44
KKG	122,83	271	66,67

Şekil 4.25. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde immobilite sayısı (n)



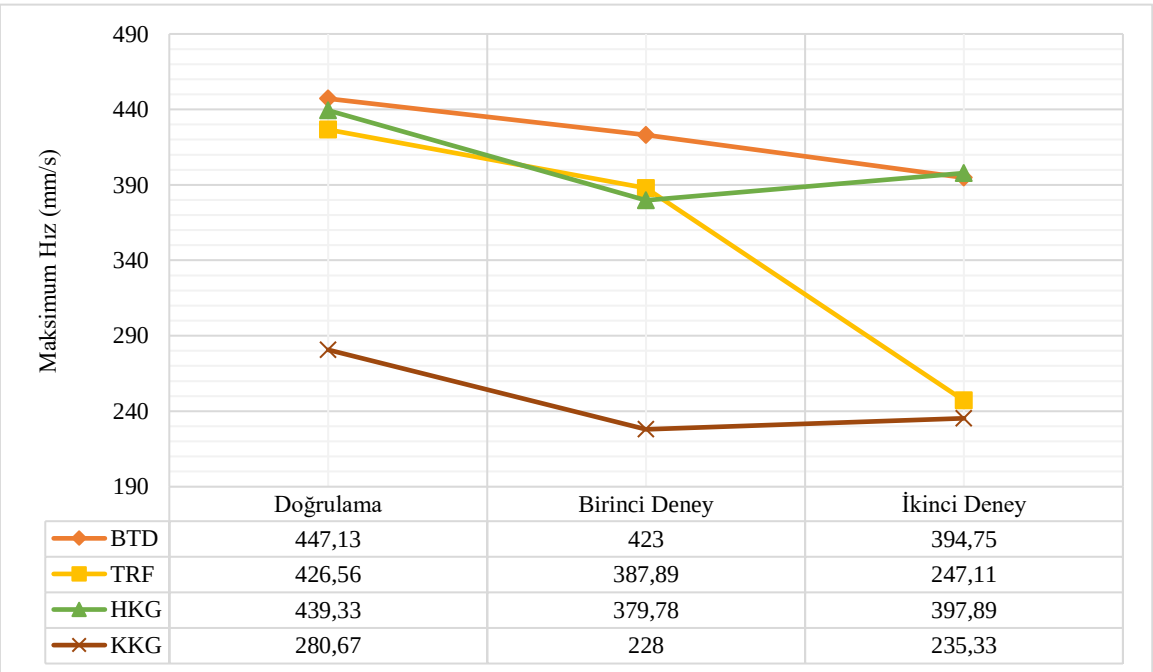
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	130,38	70,13	103,75
TRF	124,44	19,11	23,67
HKG	127,67	55,33	77,44
KKG	66,83	13,83	21,33

Şekil 4.26. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde şaha kalkma sayısı (n)



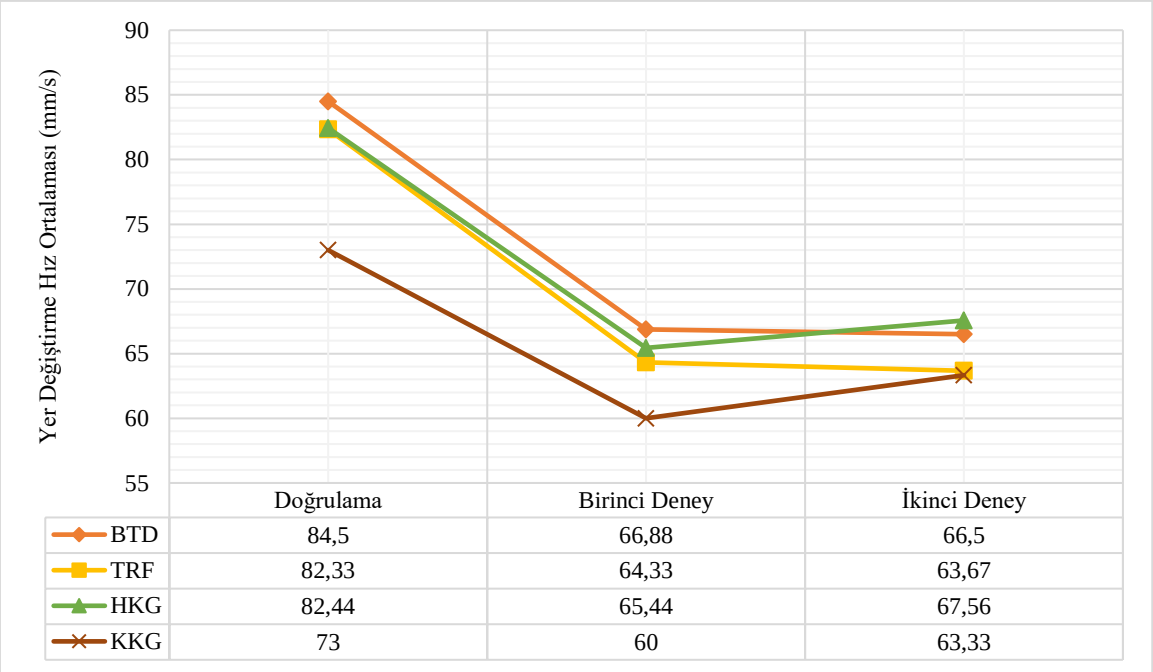
	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	115	66	90,75
TRF	105,11	44,78	39,44
HKG	108,11	59	74,22
KKG	79,83	38,17	31,67

Şekil 4.27. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde tımarlanma sayısı (n)

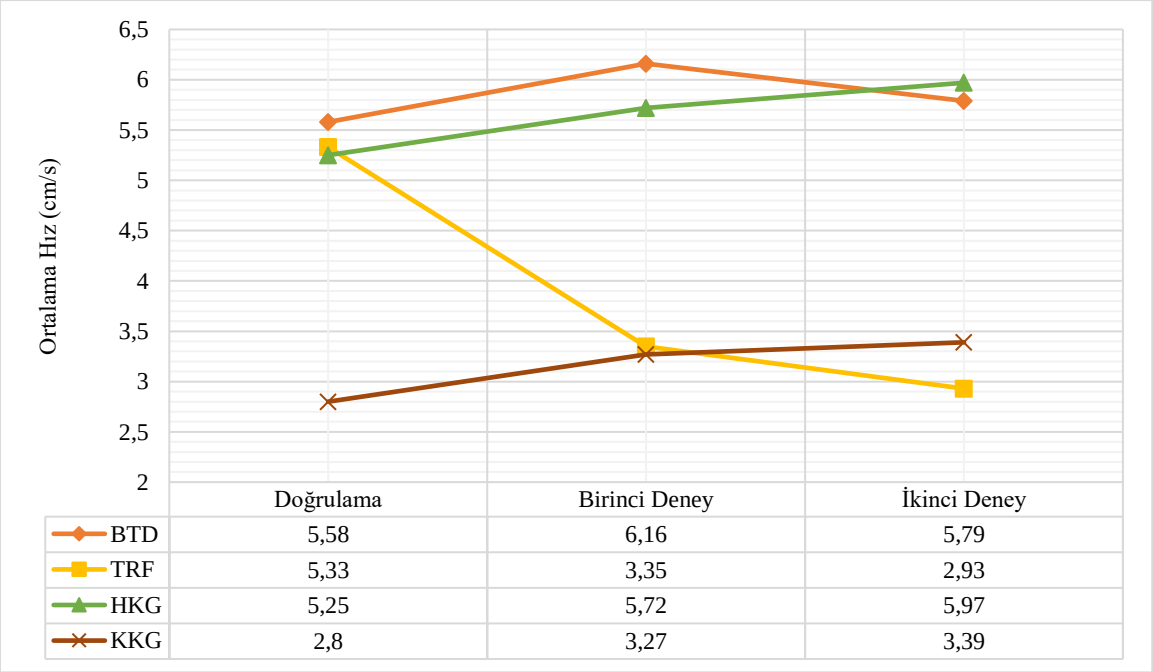


	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	447,13	423	394,75
TRF	426,56	387,89	247,11
HKG	439,33	379,78	397,89
KKG	280,67	228	235,33

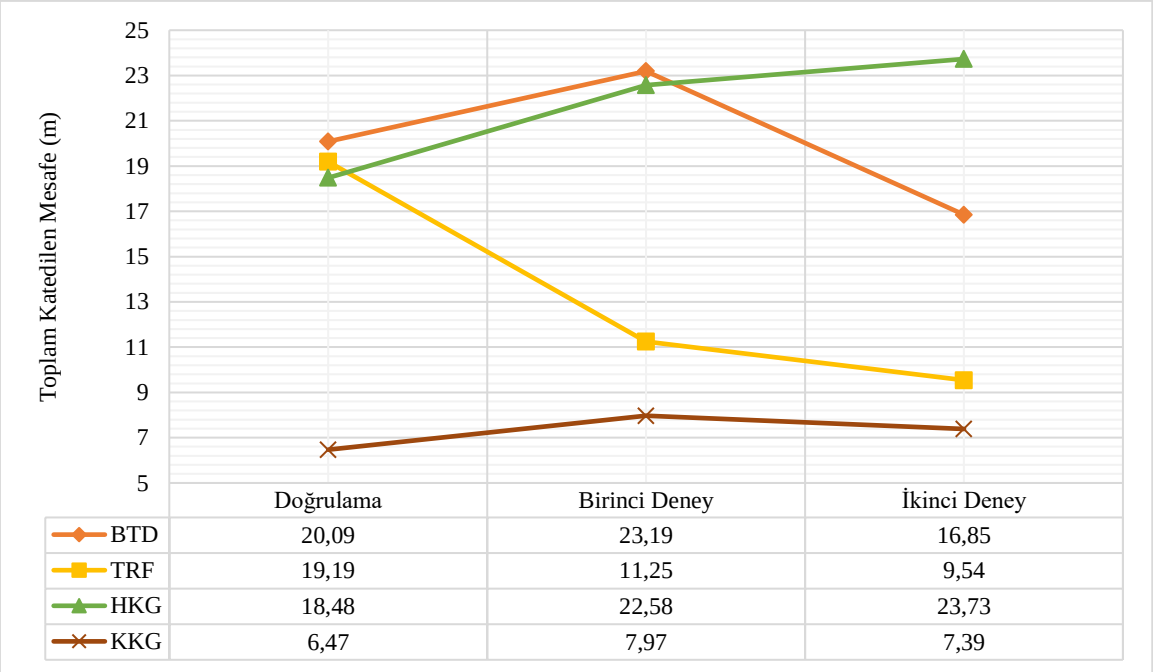
Şekil 4.28. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde maksimum hız değerleri ortalamaları (mm/s)



Şekil 4.29. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde yer değiştirme hız değerleri ortalamaları (mm/s)



Şekil 4.30. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde ortalama hız değerleri ortalamaları (cm/s)



	Doğrulama	Birinci Deney	İkinci Deney
BTD	20,09	23,19	16,85
TRF	19,19	11,25	9,54
HKG	18,48	22,58	23,73
KKG	6,47	7,97	7,39

Şekil 4.31. Deney boyunca LABORAS^{TM} testinde katedilen mesafe ortalamaları (m)

Deneklerin yem tüketimi, enerji ve besin ögeleri alımı ile açık alan testlerinin ilişkisi Çizelge 4.13'te verilmiştir. Buna göre BTD grubu yem tüketimi, enerji, makro besin bileşenleri ve posa miktarları, mobilite (-1,00, $p<0,001$), katedilen mesafe (1,00, $p<0,001$) ve merkeze ilk giriş süresi (1,00, $p<0,001$) gibi parametrelerle anlamlı ilişkiler göstermiştir. TRF grubunda yem tüketimi ve enerji alımı, merkeze giriş sayısı ve merkezde katedilen mesafeyle pozitif korelasyon gösterirken (1,00, $p<0,001$), diğer parametrelerle negatif ilişki tespit edilmiştir (-1,00, $p<0,001$). HK grubunda yem tüketimi ve enerji alımı, merkeze giriş sayısı (1,00, $p<0,001$) ve dış bölgede geçirilen zamanla (1,00, $p<0,001$) güçlü ilişki sergilemiş, ortalama hız gibi bazı parametrelerle ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). KK grubunda ise tüm parametrelerle genelde negatif ilişki görülmüş (-1,00, $p<0,001$), ancak ortalama hız ve dış bölgede geçirilen zamanla korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Genel olarak bakıldığında gruplar arasında korelasyon yönü ve büyüklüğü açısından anlamlı farklılıklar gözlenmiştir; TRF grubu, merkeze giriş ve merkezde katedilen mesafede pozitif ilişkiler sunarken, KK grubu tüm parametrelerde negatif korelasyon sergilemiştir.

Çizelge 4.13. Deneklerin günlük yem tüketimi, enerji ve besin ögeleri alımı ile açık alan testlerinin ilişkisi

		Mobilite (%)		Katedilen Mesafe (m)		Merkeze İlk Giriş Süresi (s)		Merkezde Katedilen Ortalama Mesafe (cm)		Ortalama Hız (cm/s)		Merkeze Giriş Sayısı (n)		Dış Bölgede Geçirilen Zaman (s)	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
BTD	Yem Tüketimi (gr)	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	1,00	<0,001*
	Enerji (kkal)	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	1,00	<0,001*
	Toplam Protein (%)	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	1,00	<0,001*
	Toplam Yağ (%)	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	1,00	<0,001*
	Toplam DYA (%)	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	1,00	<0,001*
	Toplam Karbonhidrat (%)	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	1,00	<0,001*
	Toplam Posa (gr)	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	1,00	<0,001*
TRF	Yem Tüketimi (gr)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Enerji (kkal)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam Protein (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam Yağ (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam DYA (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam Karbonhidrat (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam Posa (gr)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
HK	Yem Tüketimi (gr)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Enerji (kkal)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam Protein (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam Yağ (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam DYA (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam Karbonhidrat (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam Posa (gr)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
KK	Yem Tüketimi (gr)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	0,50	0,667
	Enerji (kkal)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	0,50	0,667
	Toplam Protein (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	0,50	0,667
	Toplam Yağ (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	0,50	0,667
	Toplam DYA (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	0,50	0,667
	Toplam Karbonhidrat (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	0,50	0,667
	Toplam Posa (gr)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	0,50	0,667

*p<0,05

Deneklerin yem tüketimi, enerji ve besin ögeleri alımı ile yükseltilmiş artı labirent testlerinin ilişkisi Çizelge 4.14'te verilmiştir. BTD grubunda yem tüketimi, enerji alımı, makro besin bileşenleri ve posa miktarlarının, açık kola ilk giriş süresiyle güçlü pozitif (1,00, $p<0,001$) ve açık kola giriş sayısı ile güçlü negatif korelasyon (-1,00, $p<0,001$) gösterdiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, ortalama hız (-0,50, $p=0,667$) ve açık kolda geçirilen süre (-0,50, $p=0,667$) gibi parametrelerle ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$). TRF grubunda yem tüketimi, enerji alımı, makro besinler ve posa miktarlarının, açık kolda geçirilen süre (1,00, $p<0,001$) ve açık kola giriş sayısı (1,00, $p<0,001$) ile pozitif, açık kola ilk giriş süresi (-1,00, $p<0,001$) ve toplam hareket süresi (-1,00, $p<0,001$) ile ise negatif ilişki gösterdiği bulunmuştur. HK grubunda yem tüketimi, enerji alımı, makro besinler ve posa miktarlarının, açık kolda geçirilen süreyle pozitif (1,00, $p<0,001$) ve toplam hareket süresiyle, ortalama hız ve açık kola ilk giriş süresiyle istatistiksel olarak önemli bir korelasyon belirlenmemiştir. KK grubunda ise yem tüketimi, enerji alımı ve besin bileşenlerinin, açık kola ilk giriş süresi (1,00, $p<0,001$) ve açık kola giriş sayısı (1,00, $p<0,001$) ile pozitif, toplam hareket süresi ile güçlü negatif korelasyon (-1,00, $p<0,001$) gösterdiği tespit edilmiştir. Genel olarak, gruplar arasında korelasyon yönü ve büyüklüğü açısından anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Özellikle TRF grubunun açık kolda geçirilen süre ve giriş sayısı ile pozitif ilişki, KK grubunun toplam hareket süresi ile negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

Çizelge 4.14. Deneklerin günlük yem tüketimi, enerji ve besin ögeleri alımı ile yükseltilmiş artı labirent testlerinin ilişkisi

		Ortalama Hız (cm/s)		Açık Kol Geçirilen Süre (dk)		Açık Kola İlk Giriş Süresi (s)		Açık Kola Giriş Sayısı (n)		Toplam Hareket Süresi (dk)	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
BTD	Yem Tüketimi (gr)	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Enerji (kkal)	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam Protein (%)	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam Yağ (%)	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam DYA (%)	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam Karbonhidrat (%)	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam Posa (gr)	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
TRF	Yem Tüketimi (gr)	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Enerji (kkal)	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam Protein (%)	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam Yağ (%)	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam DYA (%)	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam Karbonhidrat (%)	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam Posa (gr)	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
HK	Yem Tüketimi (gr)	0,50	0,667	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Enerji (kkal)	0,50	0,667	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Protein (%)	0,50	0,667	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Yağ (%)	0,50	0,667	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam DYA (%)	0,50	0,667	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Karbonhidrat (%)	0,50	0,667	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Posa (gr)	0,50	0,667	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667
KK	Yem Tüketimi (gr)	0,50	0,667	0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Enerji (kkal)	0,50	0,667	0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam Protein (%)	0,50	0,667	0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam Yağ (%)	0,50	0,667	0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam DYA (%)	0,50	0,667	0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam Karbonhidrat (%)	0,50	0,667	0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*
	Toplam Posa (gr)	0,50	0,667	0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*

*p<0,05

Deneklerin yem tüketimi, enerji ve besin ögeleri alımı ile LABORAS verilerinin ilişkisi Çizelge 4.15'te verilmiştir. Buna göre BTD grubunda yem tüketimi, enerji alımı ve besin bileşenleri, immobilite süresi ve tımarlanma sayısı gibi parametrelerle pozitif (1,00, $p<0,001$) veya negatif (-1,00, $p<0,001$) güçlü ilişkiler göstermiştir. TRF grubunda, yem tüketimi ve enerji alımı genel olarak negatif korelasyonlar sergilerken, immobilite süresiyle pozitif (1,00, $p<0,001$) ilişki gözlenmiştir. HK grubunda, ortalama hız ve katedilen mesafe gibi parametrelerle pozitif korelasyon (1,00, $p<0,001$), diğer parametrelerle istatistiksel olarak ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). KK grubunda ise lokomosyon süresiyle negatif (-1,00, $p<0,001$), ortalama hız ile pozitif (1,00, $p<0,001$) korelasyon saptanmıştır.

Çizelge 4.15. Deneklerin günlük yem tüketimi, enerji ve besin ögeleri alımı ile LABORAS verilerinin ilişkisi

		Tanımlana-mayan Süre (sn)		Lokomosyon Süresi (dk)		İmmobilite (sn)		Şaha Kalkma Süresi (sn)		Tımarlanma Süresi (sn)		Lokomosyon Sayısı (n)		İmmobilite Sayısı (n)	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
BTD	Yem Tüketimi (gr)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667
	Enerji (kkal)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Protein (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Yağ (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam DYA (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam CHO (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Posa (gr)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667
TRF	Yem Tüketimi (gr)	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667
	Enerji (kkal)	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Protein (%)	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Yağ (%)	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam DYA (%)	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam CHO (%)	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Posa (gr)	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667
HK	Yem Tüketimi (gr)	-0,50	0,667	0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-0,50	0,667
	Enerji (kkal)	-0,50	0,667	0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-0,50	0,667
	Toplam Protein (%)	-0,50	0,667	0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-0,50	0,667
	Toplam Yağ (%)	-0,50	0,667	0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-0,50	0,667
	Toplam DYA (%)	-0,50	0,667	0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-0,50	0,667
	Toplam CHO (%)	-0,50	0,667	0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-0,50	0,667
	Toplam Posa (gr)	-0,50	0,667	0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	-0,50	0,667
KK	Yem Tüketimi (gr)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Enerji (kkal)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Protein (%)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Yağ (%)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam DYA (%)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam CHO (%)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Posa (gr)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	0,50	0,667	-0,50	0,667

*p<0,05

Çizelge 4.15. (devamı) Deneklerin günlük yem tüketimi, enerji ve besin ögeleri alımı ile LABORAS verilerinin ilişkisi

		Şaha Kalkma Sayısı (n)		Tımarlanma Sayısı (n)		Maksimum Hız (mm/s)		Yer Değiştirme Hız Ortalaması (mm/s)		Ortalama Hız (mm/s)		Katedilen Mesafe (m)	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
BTD	Yem Tüketimi (gr)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Enerji (kkal)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Protein (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Yağ (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam DYA (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam CHO (%)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	0,50	0,667	-0,50	0,667
	Toplam Posa (gr)	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	0,50	0,667	-0,50	0,667
TRF	Yem Tüketimi (gr)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	0,667	-1,00	0,667
	Enerji (kkal)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	0,667	-1,00	0,667
	Toplam Protein (%)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	0,667	-1,00	0,667
	Toplam Yağ (%)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	0,667	-1,00	0,667
	Toplam DYA (%)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	0,667	-1,00	0,667
	Toplam CHO (%)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	0,667	-1,00	0,667
	Toplam Posa (gr)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	<0,001*	-1,00	0,667	-1,00	0,667
HK	Yem Tüketimi (gr)	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Enerji (kkal)	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam Protein (%)	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam Yağ (%)	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam DYA (%)	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam CHO (%)	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*
	Toplam Posa (gr)	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	1,00	0,00*
KK	Yem Tüketimi (gr)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	0,50	0,667
	Enerji (kkal)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	0,50	0,667
	Toplam Protein (%)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	0,50	0,667
	Toplam Yağ (%)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	0,50	0,667
	Toplam DYA (%)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	0,50	0,667
	Toplam CHO (%)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	0,50	0,667
	Toplam Posa (gr)	-0,50	0,667	-1,00	<0,001*	-0,50	0,667	-0,50	0,667	1,00	<0,001*	0,50	0,667

*p<0,05

Deneklerin yem tüketimi, enerji ve besin ögeleri alımı ile antropometrik ölçümlerinin ilişkisi Çizelge 4.16'da verilmiştir. Tüm gruplarda yem tüketimi, enerji alımı, makro besin bileşenleri ve posa miktarlarının, vücut ağırlığı ve boy ile güçlü pozitif korelasyon gösterdiği (1,00, p<0,001) belirlenmiştir. Lee indeksi ve BKİ ile ilişkiler ise istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.16. Deneklerin günlük yem tüketimi, enerji ve besin ögeleri alımı ile antropometrik ölçümlerinin ilişkisi

		Vücut Ağırlığı (gr)		Boy (cm)		Lee İndeksi (g/cm^3)		BKİ (g/cm^2)	
		r	p	r	p	r	p	r	p
BTD	Yem Tüketimi (gr)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Enerji (kkal)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam Protein (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam Yağ (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam DYA (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam CHO (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam Posa (gr)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
TRF	Yem Tüketimi (gr)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Enerji (kkal)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam Protein (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam Yağ (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam DYA (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam CHO (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam Posa (gr)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
HK	Yem Tüketimi (gr)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Enerji (kkal)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam Protein (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam Yağ (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam DYA (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam CHO (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam Posa (gr)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
KK	Yem Tüketimi (gr)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Enerji (kkal)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam Protein (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam Yağ (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam DYA (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam CHO (%)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667
	Toplam Posa (gr)	1,00	<0,001*	1,00	<0,001*	0,50	0,667	0,50	0,667

*p<0,05

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada son yıllarda sıklığı artan DEHB hastalığının beslenme ile ilişkisini incelemek amacıyla Batı Tipi Diyet modeli ile Zaman Kısıtlı Beslenme modelinin hastalık üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Aşağıda, bu çalışmada yer alan prosedürler ulaşılabilen literatür ile karşılaştırılmaktadır. Çalışma verileri hastalık model oluşumu ve doğrulama protokolü ve beslenme protokolü olmak üzere iki ana başlık altında güncel literatür ışığında tartışılmıştır .

5.1. Hastalık Modeli Oluşumu ve Doğrulama Protokolü

DEHB hastalığı geniş bir etiyolojiye sahip olup nedeni hala tam olarak bilinmeyen nörolojik bir bozukluktur[115]. Bugüne kadar uygulanan farmakolojik tedaviler dışında önerilen diğer tüm yaklaşımlar öneri seviyesindedir.

Literatüre bakıldığında DEHB hastalık oluşumu için genel olarak neonatal dönemde müdahale yapıldığı görülmektedir. Genel kanı olarak doğumdan sonraki 5. günde lezyon uygulanması önerilmektedir [143]. Fakat yapılan başka çalışmalarda doğumdan sonra 6, 7., 10. ve 11. günlerde de yapılan müdahaleler bulunmaktadır [157], [159], [160]. Yapılan müdahalelerde 6-OHDA miktarı değişkenlik göstermekle birlikte 4 ila 25 mcg 6-OHDA olacak şekilde ratlara enjekte edildiği görülmüştür. Burada temel hedefin en az %55 oranında dopamin tükenmesi olduğu belirtilmektedir [132]. Model oluşumunu kullanan çalışmalar davranış testleri ile doğrulama yapabildiği gibi beyin dokusuna bakarak da doğrulama yapılabilmektedir [158], [175]. Bu çalışma diğer çalışmalardan farklı olarak 21. günde müdahaleyi içermektedir. DEHB hastalığının gelişim dönemlerinin perinatal dönemden ergenliğe kadar olan aralıkta olduğu konusunda literatürde fikir birliği bulunmaktadır [7]. Çünkü bu dönemler çalışma belleği, sosyallik ve engelleyici kontrol gibi karmaşık bilişsel yeteneklerin geliştiği kritik dönemlerdir. Kemirgenlerde türe ve cinse bağlı olarak değişmekle birlikte genel olarak sütten kesildikten sonraki 5 – 7 gün (yani 21-28 günlük kemirgenler) insanlarda çocukluk dönemine, 28-42 günlük dönemler ise insanlarda adölesan döneme denk gelmektedir [176]. Dolayısıyla DEHB modelinin 21. günde oluşturulmasının uygun olabileceği düşünülmüştür. Ana çalışma uzun süreli olduğu için ön çalışmada denekler enjeksiyon sonrası 7. ve 14. günde yapılan doğrulama testleri sonrası sakrifiye edilerek dopamin tükenmesi incelenmiş ve modelin başarı ile oluştuğu gözlenmiştir. Ana

çalışmada ise sadece doğrulama safhası eklenerek hesaplamanın doğruluğu ve çalışmanın güvenilirliğinin artması sağlanmıştır.

Bu çalışmada, doğrulamaya kadar olan sürede gruplar arasında vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamış olmasına rağmen, boy uzunluğu ve Lee İndeksi açısından farklılıklar gözlemlenmiştir. Batı tarzı diyet (BTD) grubunun boy ortalaması, zaman kısıtlı beslenme (TRF) ve DEHB grubuna (HK) göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Bunun yanı sıra, BTD grubunun Lee İndeks puanlarının kontrol grubuna (KK) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yapılan bir çalışmada 6 haftalık standart yemle beslenen ratların vücut ağırlığı 185,75 ± 7,34 g iken, su tüketimleri 25 g/gün olarak kaydedilmiştir [177]. Başka bir çalışmada 6 haftalık standart yem ve su ile beslenen sıçanların ortalama ağırlıkları 180 ± 8,50 g ve vücut ağırlık değişimleri üç haftalık süre içerisinde % 227 oranında bulunmuştur. Ayrıca üç haftalık sürede yem alımları haftalara göre sırasıyla 20, 22, 23 g/gün olarak değişmiştir [178]. Bir diğer çalışmada normal yemle beslenen 6 – 7 haftalık sıçanların ortalama vücut ağırlıkları 180 – 200 g aralığında, BKİ değerleri 0,52 ± 0,05 g/cm^2 ve Lee İndeks değerleri 290 ± 10,02 g/cm^3 olarak bulunmuştur [179]. Bu bulgular, standart diyetle beslenen ratların vücut ağırlıkları, BKİ ve Lee İndeksi değerleri açısından benzer sonuçlar ortaya koymakta olup, bu çalışmada elde edilen sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Açık alan testi DEHB hayvan modeli özelinde temel olarak hiperaktivitenin ve dürtüselliğin ölçüldüğü bir davranış testidir. Model oluşumunun sağlandığı deneklerde daha fazla lokomotor aktivite gözlenmektedir. Ayrıca keşif davranışı hastalıklı deneklerde daha düşük olup dürtüselliğin arttığı görülmektedir [180]. Bu çalışmada da bu verileri ölçmek adına davranış deneyleri açık alan testi ile başlamıştır. Doğrulama testinde 6-OHDA lezyonlu sıçanların kontrol grubuna kıyasla lokomotor aktivitelerinde artış gözlenmiştir. Bouchatta ve ark. tarafından yapılan çalışmada DEHB'li deneklerin kenarlarda daha fazla vakit geçirdiği, lokomotor aktivitelerinin ve hareket hızlarının yüksek olduğu gözlenmiştir [158]. Başka bir çalışmada da 6-OHDA'lı deneklerin açık alanda daha az vakit geçirdiği, hareketlilik sürelerinin kontrole göre fazla olduğu ve hareket hızlarının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır [175]. Açık alan testinin kullanıldığı diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir [180]–[182]. Bu çalışmada da bahsi geçen çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çizelge 4.3 ile Şekil 4.5-4.11 arasındaki grafikler incelendiğinde

hastalık oluşturulan deneklerin lokomotor aktivitelerinin kontrol grubundan belirgin olarak fazla olduğu görülmektedir.

Yükseltilmiş artı labirent kemirgen deneylerinde anksiyete benzeri davranışları gözlemlemek için kullanılan önemli bir testtir. DEHB hayvan modelinde de bu test sıklıkla kullanılmaktadır. DEHB semptomları gösteren deneklerin kontrol gruplarına kıyasla daha anksiyete benzeri davranışlar gösterdiği bilinmektedir. Buna göre DEHB'li deneklerin açık kola ilk giriş zamanlarında uzama, açık kolda geçirilen sürelerinde azalma, toplam hareket mesafeleri fazla olmakla birlikte bu hareketin daha çok kapalı kollarda yoğunlaşması gibi sonuçlar gözlemlenebilmektedir [130], [132]. DEHB hayvan modeli ile yapılan çalışmalarda yükseltilmiş artı labirent kullanan araştırmalar incelendiğinde de benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır [43], [158], [183]. Bu çalışmada da bahsi geçen çalışmalara paralel sonuçlar meydana gelmiştir. Buna göre DEHB uygulanan deneklerin kapalı kolda geçirdikleri süre daha fazla olurken açık kola giriş süreleri kontrol grubuna göre daha geç olmuştur (bkz. Çizelge 4.6 ve Çizelge 4.11).

LABORAS sistemi deneklerin uzun süreli davranışlarını düzenek tabanında yer alan sensörler vasıtasıyla ölçüp test eden sistemdir. LABORAS sistemi davranış, hareket vb. birçok alanda kullanılabilen bir sistem olarak öne çıkmaktadır. Deney sistemi hareket süresi, hareket hızı, şahlanma (rearing), özbakım (grooming) gibi çok geniş yelpazede davranış kaydı almaktadır. Bu sistemin çalışmaya katkısı iki yönlü olmuştur. Birincisi açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testlerinde elde edilen lokomotor aktivite sonuçları bu sistem üzerinde de test edilerek modelin doğrulandığı görülmüştür. Sistemin çalışmaya olan ikinci katkısı ise diğer davranış deneylerinde hassas olarak ölçülemeyen fakat nörolojik hastalıklarda önemli belirteçler olan şahlanma ve tımarlanma faaliyetlerinin ölçülmesi olmuştur. Özellikle tımarlanma davranışının kemirgenlerde normalde sefalokaudal yönde ilerleyen ve pençeleri yalama, başın üzerinde yıkama hareketleri, kürk yalama ve kuyruk/genital bölge temizliği gibi birkaç aşamadan oluşan karmaşık, etolojik açıdan zengin bir davranış kalıbı olduğu bilinmektedir [184]. Kalueff ve ark. tarafından tımarlanma davranışının nörobiyolojisi üzerine yapılan kapsamlı incelemede kemirgen tımarlanma davranışlarının nörolojik durumlarla yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir. Buna göre anormal nörolojik durumlarda tımarlanma sayısının ve süresinin önemine dikkat çekilmektedir. DEHB özelinde de değerlendirilen bu davranış kalıbında tımarlanma süresinin uzunluğuna ve tımarlanma sayısının fazla olduğuna dair bilgiler mevcuttur.

Özellikle tımarlanma sayısı bakımından normal davranış kalıbının bozulduğu belirtilmektedir. [185]. Bu çalışmada da tımarlanma ve şaha kalkma faaliyetlerinin kontrol grubuna kıyasla DEHB'li gruplarda anlamlı olarak fazla olduğu görülmüştür.

5.2. Beslenme Protokolü

Çalışmanın ikinci kısmı beslenme protokolünden oluşmaktadır. Buna göre doğrulama deneyleri ile model oluşumu tamamlandıktan sonra her bir grup kendileri için belirlenen beslenme düzenlerine geçmiştir. Literatürde nörolojik mekanizmalarla beslenme ilişkisi hem kemirgenlerde hem de insanlarda geniş yer bulmaktadır.

Batı tipi beslenme modeli literatürde sıkça rastlanan beslenme modellerinden biridir [186], [187]. Kemirgenlerde uygulanan farklı kompozisyonlarda batı tipi diyet türleri tanımlanmıştır. Bu diyet türleri içerisinde DEHB ve batı tipi beslenmenin kemirgenlerde karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Buna karşın batı tipi beslenme ile bilişsel fonksiyonların ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur [188]–[190]. Bu çalışmada kullanılan özel yemin içerik olarak benzerinin kullanıldığı bir çalışmada deneklerin vücut ağırlığı değerlerinde artış gözlenmiştir [191]. Amand ve ark. tarafından yapılan çalışmada standart kontrol diyetinin yanı sıra yüksek yağlı diyet ile batı tipi diyetin etkileri incelenmiştir. Buna göre altı hafta sonunda en çok ağırlık kazanımı batı tipi diyet grubunda gözlenmiştir. Ayrıca günlük besin tüketimi yüksek yağlı grupta daha az iken batı tipi diyet grubunda daha yüksek bulunmuştur [192]. Kramer ve ark. (2018) tarafından yapılan ve bu çalışmada kullanılan diyet kompozisyonuna benzer bir diyet içeren diğer bir çalışmada 17 hafta sonunda deneklerde ortalama ağırlık kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır [193]. Verilen çalışmalar ile benzer olarak bu çalışmada da batı tipi diyet modeli ile beslenen deneklerin vücut ağırlıkları ve BKİ değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Ferron ve ark. tarafından yapılan çalışmada, deneysel diyet kompozisyonu özel olarak hazırlanmış yemin yanı sıra içme suyuna sakkaroz eklenerek bu çalışmaya benzer bir diyet örüntüsü oluşturulmuştur. Çalışma sonunda, Batı tipi diyet grubunun günlük besin tüketimi kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen, vücut ağırlığının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır [194]. Ancak, bu çalışmadan farklı olarak, mevcut çalışmada besin tüketiminin azaldığı gözlemlenmiştir. Bu farklılığın, deneysel koşulların ve diyet kompozisyonunda yer alan suyun içeriğinin farklı olmasından kaynaklanabileceği

düşünülmektedir. Batı tipi diyet modelinin kullanıldığı başka bir çalışmada ise 5 haftalık deney sonunda batı tipi beslenen deneklerin vücut ağırlığında anlamlı bir farklılık gözlenmez iken vücut yağ kompozisyonunda değişiklikler görülmüştür [195]. Bu çalışmalarda ortaya çıkan sonuç farklılıklarının, deneklerin yaşı, cinsiyeti ve beslenme süresindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, zaman kısıtlı beslenme (TRF) grubunun deney sonunda ortalama vücut ağırlığının kontrol grubu ile benzer seviyede olduğu, ancak Batı tipi diyet (BTD) grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlenmiştir. Buna ek olarak, BTD grubunun BKİ ortalaması TRF grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ancak bu farkın, TRF grubundaki sıçanların ortalama boy uzunluğunun daha kısa olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Literatürde, TRF diyetinin BKİ'yi artırdığına dair herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Attal ve arkadaşlarının (2021) çalışmasına göre, TRF rejimine adapte olan deneklerin aktif fazın sonuna doğru daha fazla besin tüketme eğiliminde oldukları, ancak bu açlık-tokluk döngülerinin büyüme çağındaki hayvanlarda insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) gibi büyümeyle ilişkili metabolik süreçleri olumsuz etkileyebileceği öne sürülmüştür [196]. Bu çalışmada da TRF grubunda gözlemlenen boy uzunluğundaki değerin düşük olmasının da bu faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (bkz. Çizelge 4.8).

Olsen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, HFD ile beslenen genç sıçanlar, 5 haftalıkken zaman kısıtlı beslenme (TRF) diyetine alındıklarında, 12 hafta boyunca TRF uygulanmayan HFD gruplarına kıyasla önemli ölçüde daha az ağırlık kazanmışlardır. Aynı şekilde, 13 haftalıkken TRF'ye alınan HFD grubundaki sıçanlarda da yaşça eşleştirilmiş HFD gruplarına kıyasla ağırlık kazanımında anlamlı bir azalma görülmüştür. Çalışma, 17 haftalık HFD ile beslenen kontrol gruplarının, normal diyetle beslenen sıçanlara kıyasla önemli ölçüde daha ağır olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, TRF uygulanan gruplar ile normal diyetle beslenen sıçanlar arasında ağırlık kazanımı açısından fark gözlenmemiştir. Bu çalışmanın bulguları, Olsen ve arkadaşlarının bulgularıyla paralellik göstermektedir [197]. Bu çalışmada, 14 hafta sonunda Batı tipi diyet (BTD) grubunun daha yüksek ağırlık ortalamasına sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, Olsen ve arkadaşlarının çalışmasında TRF grubunun ağırlık kazanımında azalma olduğu ve HFD ile beslenen deneklerin TRF uygulandıktan sonra ağırlık kazanım hızında bir yavaşlama yaşandığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, bu çalışmadaki BTD grubuna TRF uygulanmamış olmasına rağmen, TRF'nin ağırlık kontrolü üzerindeki olumlu etkilerini desteklemekte ve literatürle tutarlılık

göstermektedir. TRF beslenme düzeni ile ilgili diğer çalışmalar da bu çalışmadaki bulguları destekler nitelikte ağırlık kazanımının yavaşladığını ve besin alımının sınırlandığını belirtmektedir [153], [154], [173].

Aouichat ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 16 hafta boyunca kafeterya diyeti ile zaman kısıtlı beslenmenin etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, en fazla ağırlık kazanımın kafeterya diyeti grubunda olduğu belirlenmiş, bu grupta ortalama vücut ağırlığı 400 g'a ulaşmıştır. Ayrıca, başlangıç ile bitiş arasındaki vücut ağırlık değişiminin en fazla kafeterya diyeti grubunda olduğu saptanmıştır. TRF grubunda ise en düşük vücut ağırlığı ortalaması ve ağırlık kazanımı gözlemlenmiştir. Lokomotor aktivitelerin değerlendirildiği açık alan testinde, TRF grubunun merkez bölgeyi daha fazla ziyaret ettiği, buna karşın kafeterya diyeti grubunun merkez bölge giriş sayısının daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Şahlanma faaliyetleri de incelenmiş ve kafeterya diyeti uygulanan grupta şahlanma sayısının TRF grubuna kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur [174]. Ancak şahlanma sayısı dışında elde edilen bulgular, bu çalışma ile paralellik göstermektedir. Şahlanma faaliyetinin bu çalışmada mevcut bulguların tersine bir sonuç vermesi, deneklerde DEHB'nin varlığından ve deneysel koşulların farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Tsan ve ark. yaptığı kapsamlı incelemede 100'den fazla çalışma temel alınarak kemirgenlerde batı tipi diyet modellerinin bilişsel işlevlere etkisi incelenmiştir. Buna göre doğumdan sonraki 21. günden itibaren maruz kalınan batı tipi diyetin anksiyete benzeri davranışları arttırdığı, hafıza ve öğrenme problemlerine yol açtığı vurgulanmıştır. Bu sonuçlar bu çalışmada da yer alan açık alan testi, yükseltilmiş artı labirent testi gibi testlerini de içermektedir [190]. Örneğin, Ferreria ve ark. tarafından batı tipi diyete benzer bir diyet örüntüsüne sahip kafeterya diyeti ile yapılan bir çalışmada deneklerin dış bölgede daha çok zaman geçirdiği ve katedilen toplam mesafenin kafeterya diyeti grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Benzer şekilde aynı deneklerin artı labirent testinde açık kollara daha az çıktığı ve toplam katedilen mesafenin daha fazla olduğu görülmüştür [198]. Ke ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, Batı tipi diyetle beslenen sıçanların açık alan testinde daha yüksek motor aktivite sergilediği ve merkezi alanlarda geçirdiği sürenin azaldığı bildirilmiştir. Bu, batı tipi diyetin kaygı düzeyini artırarak sıçanların keşif davranışlarını sınırladığını göstermektedir. Ayrıca EPM testinde de sıçanların açık kol giriş gecikmesinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir [199] Benzer şekilde, bu çalışmada da BTD grubunda artan motor aktivite ve azalan merkez alan kullanımı, kaygı

düzeylerinde artış ve hiperaktivite ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Çizelge 4.10). Bir başka çalışmada batı tipi diyetin sıçanlarda nöroinflamasyona neden olarak merkezi sinir sistemi işlevlerini olumsuz etkilediği ve bu etkinin açık alan testinde artan lokomotor aktiviteyle ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Çalışmalarında, yüksek yağ içerikli diyetlerle beslenen sıçanların, kontrol grubuna kıyasla test süresi boyunca daha fazla hareket ettiği ve kaygı düzeylerini artırdığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, DEHB benzeri hiperaktivite belirtilerinin batı tipi diyetle beslenen grupta belirginleştiğini destekler niteliktedir [200]. Masih ve ark. (2016) tarafından yapılan bir başka araştırma ise, Batı tipi diyetin hipokampal fonksiyonlarda bozulmaya yol açarak sıçanlarda öğrenme ve hafıza süreçlerini olumsuz etkilediğini ve bunun da açık alan testinde gözlemlenen davranışsal değişikliklere katkı sağladığını ortaya koymuştur. Çalışmada, BTD grubundaki sıçanların, merkez alanlarda daha az zaman geçirdiği ve kenar alanları tercih ederek daha fazla anksiyete benzeri davranış sergilediği bulunmuştur. Bu durum, Batı tipi diyetin sıçanlarda artan kaygı düzeyleri ve davranışsal bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca batı tipi diyetin amigdala ve hipokampal bölgelerdeki sinir hücrelerinde olumsuz değişikliklere yol açarak anksiyete düzeyini artırdığı belirtilen çalışmada, bu değişikliklerin EPM testinde kapalı kollarda daha fazla zaman geçirilmesine neden olduğu ve açık kollara geçişlerin azaldığı rapor edilmiştir. Batı tipi diyetin bu etkilerinin, DEHB benzeri davranışların ağırlaşmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada BTD grubunda gözlemlenen anksiyete artışının, bahsi geçen nörolojik değişimlerle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir [201]. Bu çalışmada elde edilen veriler de benzer şekilde, Batı tipi diyetin açık alan testinde sıçanlarda artan motor aktivite ve kaygı davranışları ile ilişkilendirilebileceğini göstermektedir. Çizelge 4.10 ve Çizelge 4.12'de verilen bulgularda BTD grubunun daha fazla lokomotor aktivite göstermesi literatürde Batı tipi diyetin sıçanlarda davranışsal bozukluklar üzerindeki olumsuz etkilerini vurgulayan çalışmalarla tutarlılık göstermektedir ve DEHB semptomlarının diyetle nasıl etkilendiğine dair önemli ipuçları sunmaktadır.

Yüksek yağlı diyetle indüklenmiş obezite modeli ile anksiyete benzeri davranış ilişkisinin değerlendirildiği bir araştırmada sıçanların 14 haftalık süre sonunda EPM'de açık kola ilk giriş süresi kontrol grubunda daha kısa sürede gerçekleşmiş, açık alanda ise merkeze giriş sayısı kontrol ve yüksek yağlı diyet grubunda sırasıyla 11 ve 6 kez olarak kaydedilmiştir. Sıçanların ağırlıkları ise çalışma sonunda kontrol grubunda ortalama 500 gr iken yüksek yağlı diyet grubunun ağırlık ortalaması 603 gr olarak daha yüksek belirlenmiştir. Sonuç olarak ise, Batı tipi diyetin sıçanlarda artan anksiyete düzeyleri ile ilişkili olduğu

bildirilmiştir [202]. Bu çalışmada da benzer şekilde, BTD grubundaki sıçanlar, diğer diyet gruplarına göre açık kola daha geç girmişler ve kapalı kollarda daha fazla zaman geçirmiştir (bkz. Çizelge 4.10 – 4.11).

Zaman kısıtlı beslenmenin etkilerini incelemek amacıyla Morris ve ark. (2024) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, bu çalışmaya benzer bir şekilde zaman kısıtlı beslenme (TRF) diyeti uygulanmış ve yüksek yağ ile şeker içeren kafeterya diyetiyle sonuçlar karşılaştırılmıştır. Çalışma bulgularına göre, zaman kısıtlı beslenme grubunun besin alımı, kontrol ve kafeterya diyet gruplarına kıyasla daha düşük belirlenmiştir. Kafeterya diyetiyle beslenen grubun ise besin tüketimi ve ağırlık artışının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmada, beslenme düzenlerinin davranışsal etkileri hem 3. haftada hem de 12. haftada olmak üzere iki aşamada değerlendirilmiştir. İlk aşamada, zaman kısıtlı beslenme uygulanan grubun, EPM testinde kapalı kollarda geçirdiği sürenin diğer gruplara kıyasla daha az olduğu belirlenmiştir. Buna karşın, kafeterya diyeti uygulanan grubun kapalı kollarda daha fazla zaman geçirdiği gözlenmiştir. Onikinci haftada yapılan ikinci ölçümde ise, TRF grubunun kapalı kollarda geçirdiği sürenin azalmaya devam ettiği ve diğer gruplara kıyasla düşük seviyelerde kaldığı rapor edilmiştir. Kafeterya diyeti uygulanan grubun ise kapalı kollarda geçirdiği süre azalmasına rağmen, diğer gruplara göre hala daha yüksek seviyelerde kalmıştır. Aynı şekilde, açık kol giriş sayıları ve lokomotor aktivite de benzer şekilde değişim göstermiştir[203] . Çalışmanın bulguları, mevcut çalışma ile paralellik göstermektedir. Bununla birlikte, mevcut çalışmada, Batı tipi diyet (BTD) uygulanan grupta zamanla kapalı kollarda geçirilen sürenin arttığı tespit edilmiştir. Bu artışın DEHB ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Aynı çalışmada açık alan testi sonuçlarına da yer verilmiştir. TRF grubunun açık alan testinde merkezde daha fazla zaman geçirdiği ve daha az mesafe katettiği belirlenmiştir. Ayrıca, şahlanma sayısının zamanla azaldığı gözlenmiştir. Bu bulgular dikkate alındığında, Morris ve ark. çalışmasındaki sonuçların, mevcut çalışmada elde edilen açık alan ve LABORAS sonuçlarıyla benzerlik gösterdiği söylenebilir. Farklı bir model kullanılarak oluşturulan DEHB hastalığının incelendiği bir çalışmada, zamanla DEHB'li sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda daha fazla zaman geçirdiği ve açık kollara giriş sayılarının arttığı gözlemlenmiştir [43]. Bu çalışmanın bulgularındaki farklılıkların, kullanılan DEHB modelinin yapısal farklılıkları, beslenme müdahalesinin bulunmayışı ve artan dürtüsellik seviyeleri ile ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir. Carteri ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, aralıklı açlık (IF) uygulanmış ve bu diyette toplam enerji alımında azalma ve vücut ağırlığında hafif bir düşüş

gözlemlenmiştir. Aynı zamanda, açık alan testi ve EPM sonuçlarına göre, kaygı benzeri davranışların azaldığı rapor edilmiştir. EPM testinde açık kolda geçirilen sürenin arttığı tespit edilmiş bu çalışma ile benzer bulunmuştur ancak hem açık alan testinde hem de EPM'de toplam katedilen mesafede bir farklılık gözlenmemiştir [204]. Bu çalışma da yer alan deneklerin açık alanda ve EPM'de farklı mesafeler katetmelerinin ise deneysel beslenme tasarımı ve deneyin toplam süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (bkz. Çizelge 4.10 – 4.11)

Neonatal 6-OHDA modelinin kullanıldığı bir çalışmada hastalık oluşumundan sonra yapılan davranış testlerinde DEHB'li deneklerin açık alanda daha fazla hareket ettikleri, kenar bölgelerde daha uzun süre kaldıkları belirlenmiştir. Ayrıca EPM testlerinde ise açık kollarda daha az zaman geçirirken toplam hareket süresi ve ortalama hareket hızı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada DEHB hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlara yanıt veren deneklerin açık alan ve EPM verileri olumlu yönde değişmiştir [158]. Bu çalışmada da DEHB'li deneklerin (BTD, TRF ve HK) paralel verilere sahip olduğu söylenebilir. Başka bir çalışmada batı tipi diyet ile beslenen denekler üzerinde anksiyete ve lokomotor aktiviteleri ölçmek için yapılan açık alan ve EPM testlerinde batı tipi diyet tüketen grupta anlamlı derecede ağırlık artışı gözlenirken açık alanda merkezde geçirilen zamanın daha düşük olduğu, EPM'de açık kollarda geçirilen zamanın daha kısa olduğuna yönelik sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmacılar bu düşük sürelerin diyetle ilişkili anksiyete benzeri davranışlar olduğunu düşünmüşlerdir [205]. Bu çalışmada da benzer şekilde anlamlı derecede ağırlık artışı ve batı tipi diyete bağlı olarak gelişen anksiyete bulguları gözlenmiştir.

LABORAS deneyi bulguları beslenme protokolüne geçildikten sonra deney grupları arasında farklılıklar göstermiştir. Buna göre tımarlanma, şahlanma sayı/süreleri BTD grubu başta olmak üzere değişmiştir. DEHB'li kemirgenlerde yapılan bir çalışmada tımarlanma sayısının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır [4]. Bu çalışmada tımarlanma davranışları incelendiğinde tımarlanma süresinin her bir grupta dengeli bir dağılım göstermediği ve belli bir davranış kalıbının oluşmadığı gözlenmiştir. Fakat BTD grubunun birinci davranış deneylerinde diğer gruplara göre daha uzun süre tımarlanma yaptığı gözlenmiştir. Bunun sebebinin ise batı tipi beslenme tarzının hastalık üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Uzun vadede ise BTD grubunun TRF ve HK grubundan daha düşük tımarlanma süresine sahip olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin ise vücut ağırlığı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Artan vücut ağırlığının

tımarlanma süresini azalttığı ve zaman kısıtlı beslenmenin uzun vadede hastalık semptomlarını tamamen ortadan kaldırmadığı görüşüne varılmıştır. Tımarlanma sayısına bakıldığında ise bahsi geçen kaynaklara paralel bir sonucun ortaya çıktığı görülmüştür. Bütün deney aşamalarında DEHB'li deneklerin kontrol grubuna göre daha fazla tımarlanmaya sahip olduğu ve TRF grubunun tımarlanma sayısının zamanla kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür. Şaha kalkma hareketi kemirgenlerde keşif davranışlarının en temel göstergelerinden biridir. Normal metabolizmaya sahip kemirgenleri şaha kalkma hareketlerinin alanda kaldığı süre boyunca azalan bir seyir izlediği belirtilmektedir [206]. Bock ve ark. tarafından yapılan çalışmada model olarak farklı bir DEHB modeli ve farklı bir deney düzeneği ile şaha kalkma süresi ölçülmüş ve DEHB'li deneklerin daha fazla sayıda şaha kalktığı sonucuna varılmıştır [4]. Fan ve ark. tarafından Parkinson ve DEHB hastalığının karşılaştırıldığı çalışmada 6-OHDA ile oluşturulan DEHB'li deneklerin şaha kalkma sayısının kontrol grubundan fazla olduğu görülmüştür [182]. Davids ve ark. tarafından yapılan derleme çalışmasında ise şaha kalkma hareketinin lokomotor aktiviteler içerisinde değerlendirilmekle birlikte DEHB'li kemirgenlerde daha fazla olduğu belirtilmiştir [207]. Bu çalışmada ise şaha kalkma sayısının ve süresinin DEHB'li gruplarda kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür. Öte yandan DEHB'li gruplar kendi içerisinde incelendiğinde ise BTD grubunun daha fazla şaha kalkma davranışı yaptığı hem kısa hem de uzun dönemde görülmüştür. LABORAS davranış testleri hem kendinden önce yapılan davranış testlerini doğrulaması, hem de daha ayrıntılı davranışsal analizleri sunması açısından çalışmamızda kritik bir öneme sahiptir. Bu bağlamda batı tipi beslenme tarzının DEHB hastalığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu ve zaman kısıtlı beslenme modelinin bu hastalığın etkilerini hafiflettiği sonucuna varılabilir.

Deney boyunca deneklerin yem ve su ölçümleri günlük olarak kaydedilmiş ve haftalık bazda değişime bakılmıştır. Buna göre yem ve su tüketimlerinin zamanla her grupta arttığı görülmüştür. Bunun sebebinin deneklerin deney başlangıcında büyüme/gelişme evresinde olmasıdır. Deney sonuna doğru deneklerin yetişkinlik evresinin erken dönemlerine girdikleri düşünüldüğünde yem ve su tüketim artışının yavaşladığı gözlenmiştir. Bununla birlikte BTD grubunun yem ve su tüketim hızındaki artışın diğer gruplara göre fazla olduğu görülmüştür. Bunun yem içeriğine bağlı olarak lezzetli ve enerjisi yüksek bir beslenmenin hedonik dürtüleri artırarak yeme isteğini artırmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. HK grubunun yem ve su tüketiminin TRF ve KK grubuna göre yüksek olmasına rağmen ağırlık ortalaması açısından bu gruplara göre düşük olması ise DEHB hastalığına bağlı enerji

harcamasının artması olduğu düşünülmektedir. TRF grubunun ise zamanla toplam yem alımının diğer gruplara göre azaldığı görülmüştür. Bu bulgular literatürdeki çalışmalarla paralellik göstermektedir [130], [208]–[212].

Çalışmada beslenme durumu ile davranışsal parametrelerin korelasyon verileri, diyet türlerinin ve yeme alışkanlıklarının fiziksel ve davranışsal sonuçlar üzerinde belirgin farklılıklar oluşturduğunu göstermektedir. Korelasyon katsayısının anlamlı olup ($p<0,05$) 1.000 olması, iki değişken arasında mükemmel pozitif bir ilişki, -1,000 olması mükemmel negatif ilişki olduğunu ve bir değişken arttığında, diğer değişken de her zaman aynı oranda arttığını veya azaldığını göstermektedir [213]. Bu durumda, davranışsal parametreler ve antropometrik ölçümler ile beslenme durumunun güçlü bir şekilde ilişkilendiği ve bu ilişkinin rastlantısal olmadığı sonucuna varılabilir. Tüm gruplarda yem tüketimi, enerji alımı ve besin bileşenlerinin ağırlık ve boy ile güçlü pozitif korelasyon göstermesi (1,000, $p<0,001$), diyetin doğrudan vücut ağırlığı ve boy uzunluğu üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. Ancak Lee indeksi ve BKİ ile istatistiksel olarak önemli ilişkilerin olmaması, vücut kompozisyonunun daha karmaşık faktörlerle belirlendiğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, özellikle TRF uygulamasının enerji alımı ve vücut ağırlığı kontrolü açısından etkili bir yöntem olabileceğini göstermektedir. BTD grubunda, immobilite süresi gibi parametrelerle pozitif (1,0, $p<0,001$), lokomosyon süresi ve tımarlanma gibi hareketli aktivitelerle negatif ilişkiler (-1,0, $p<0,001$) gözlenmiştir. Bu durum, yüksek enerji içeriğine sahip Batı tarzı diyetin, hareketliliği sınırlayarak daha pasif bir davranış profiline neden olabileceğini düşündürmektedir. TRF grubunda, immobilite süresi ile pozitif korelasyon (1,0, $p<0,001$), diğer davranış parametreleriyle genelde negatif ilişkiler, kısıtlı yeme zamanlarının davranışsal aktivite profili üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. HK grubunda, ortalama hız ve katedilen mesafe gibi parametrelerle pozitif ilişkiler (1,0, $p<0,001$), diğer parametrelerle negatif ancak istatistiksel olarak önemsiz ilişkiler, hareketliliğin daha dengeli bir şekilde sürdürüldüğünü işaret etmektedir. KK grubunda ise lokomosyon süresi ile negatif (-1,0, $p<0,001$), ortalama hız ile pozitif korelasyon (1,0, $p<0,001$) gözlemlenmiştir. Bu, kontrol grubunda daha doğal bir hareketlilik düzeni olduğunu düşündürmektedir. Tüm gruplarda yem tüketimi ve enerji alımının ağırlık, boy ve metabolik aktiviteler üzerindeki etkisi belirgin olmakla birlikte, Lee indeksi ve BKİ gibi kompozisyon göstergelerinde daha sınırlı etkiler tespit edilmiştir. Bu durum, enerji alımının vücut ağırlığını artırırken, vücut kompozisyonunun diğer faktörlerden daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca, TRF uygulamasının ağırlık kontrolü ve metabolik denge açısından

önemli bir araç olduğu değerlendirilmektedir. Bu çalışmada elde edilen bulgular, diyet türlerinin sadece fiziksel parametreler değil, aynı zamanda davranışsal ve metabolik süreçler üzerinde de anlamlı etkiler oluşturduğunu göstermektedir. TRF grubunda gözlemlenen dengeli davranışsal aktiviteler ve enerji alımının kontrolü, bu yöntemin sağlık üzerine potansiyel faydalarını işaret etmektedir. Öte yandan, BTD'nin hareketliliği sınırlandırması ve daha pasif bir davranış profiline yol açması, Batı tarzı diyetin uzun vadeli olumsuz etkilerini vurgulamaktadır. Bu bulguların, beslenme müdahalelerinin bireylerin fiziksel ve davranışsal sağlık durumları üzerinde farklı sonuçlara yol açabileceği konusunda önemli ipuçları sunduğu düşünülmektedir.

5.3. Çalışmada Karşılaşılan Güçlükler

DEHB ve beslenme ilişkisi incelenirken çalışmanın insan katılımcılar ile yapılmasının bazı zorlukları olduğu düşünülmüştür. Beslenme takibinin etkili ve doğru yapılması yönündeki kaygılar, bireylerin diyete uyum durumu, zararlı olduğu düşünülen fast food beslenme tarzının bireylere önerilmesi dolayısıyla ortaya çıkabilecek etik problemler vb. gibi nedenlerden ötürü hayvan çalışmasının daha etkili sonuçlar vereceği düşünülmüştür. Hayvan çalışmalarında ise hastalık oluşumu açısından bazı sınırlılıklar vardır. Deneysel DEHB oluşturmak için farklı modellerin olması, bu modellerin fiziki ve maddi zorluklarının kendi içerisinde değişmesi gibi nedenlerden dolayı GAÜNDAM şartları göz önünde bulundurularak en doğru modelin 6-OHDA lezyon modeli olduğu düşünülmüştür. Bu modelde intrasisternal enjeksiyon ile dopamin metabolizması değiştirilerek hastalık oluşturulmaktadır (Bkz. EK-4). Hastalık oluşumu deneyin en önemli aşaması olduğu için öncelikle ön çalışma yapılmıştır. Çünkü literatürde 6-OHDA ile yapılan DEHB modellerinde herhangi bir standarda rastlanmamıştır. Genel olarak doğumdan sonraki 5 - 11 günde yapılan müdahale ile hastalık oluşturulurken net bir enjeksiyon standardı vb. kriterlere rastlanmamıştır. Dolayısıyla enjeksiyonun miktarı oransal hesaplamalar ile belirlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma DEHB hastalığına sahip ratların hastalık semptomlarının beslenmeye bağlı olarak değişimi incelenmektedir. DEHB hastalığı ve beslenme ilişkisinin incelendiği çalışmalarda beslenmenin tedavi edici yanı ile beslenmenin hastalık üzerindeki etkileri ayrı ayrı inceleme konusu olmuş olup beslenmenin iki yönlü etkisi üzerinde durulmadığı görülmüştür. Bu bağlamda beslenmenin tedavi edici özelliğinin yanında beslenme alışkanlıklarının DEHB hastalığı üzerindeki etkileri ve bunun tedavi edici beslenme yaklaşımıyla olan ilişkisinin incelendiği bu çalışmanın literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Çalışma kapsamında farklı beslenme örüntülerinin ve alışkanlıklarının DEHB hastalığına kısa ve uzun vadeli etkileri incelenmiştir.

6.1. Antropometrik Ölçümler

- Batı Tipi Diyet uygulayan grup (BTD) çalışma sonunda en fazla ağırlık ortalamasına sahip grup olmuştur (552,75 ± 80,37). DEHB hastalığına sahip olup herhangi bir beslenme müdahalesi yapılmayan grubun ise en düşük ağırlığa sahip olduğu görülmüştür (379,56 ± 20,35). Öte yandan Zaman Kısıtlı Beslenme uygulayan grup (TRF) ile kontrol grubunun (KK) ağırlık ortalamalarının bu iki grup arasında olduğu görülmüştür. Ayrıca KK ile TRF grupları arasında deney sonu ağırlık ortalamaları açısından benzer olduğu ve diğer iki grupla anlamlı farka sahip oldukları görülmüştür ($p<0,05$). Bu sonuçlar ışığında batı tipi beslenmenin ağırlığı ciddi oranda artırdığı görülmüştür.
- Ratların Lee İndeksleri çalışma boyunca incelendiğinde beslenme müdahalelerine alındıktan sonraki ilk ölçümde BTD grubunun anlamlı olarak en yüksek indeks ortalamasına sahip olduğu görülmüştür. Diğer grupların indeks ortalamaları benzer bulunmuş olup aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Öte yandan BTD grubu indeks ortalamasının diğer üç grupla anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu farklılık sadece sayısal değer olup bütün gruplar 310'un üzerinde ortalamaya sahip oldukları için obez olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonuna gelindiğinde ise Lee indeks değerlerinin değiştiği ve sırasıyla BTD:294,09 ± 11,52, TRF: 316,46 ± 10,13, 302,19 ± 13,98 ve KK: 297,46 ± 9,99 indeks değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir. Buna göre çalışma sonlandırıldığında sadece TRF grubu obez iken diğer gruplarda obezite görülmemiştir.

- Deneklerin obezite değerlendirmesinde kullanılan diğer ölçüt olan BKİ ortalamalarına bakıldığında ise çalışma sonunda TRF grubunun 0,76 ± 0,05 BKİ ortalaması ile en yüksek BKİ değerine sahip olup obez olduğu görülmüştür. BTD grubuna bakıldığında ise yine obez olmakla beraber BKİ açısından TRF grubundan daha düşük bir değere sahip olduğu görülmüştür (0,71 ± 0,07). KK ve HK gruplarının ise 0,68 g/cm^2 değerinden daha düşük bir ortalamaya sahip oldukları ve obez olmadıkları sonucuna ulaşılmıştır. Lee İndeksi ve BKİ sonuçları birlikte değerlendirildiğinde obezite yorumu ile alakalı kullanılacak ölçüm parametresine göre değerlendirme yapmak gerektiği önerilmektedir. Genel sonuçlara bakıldığında ise DEHB hastalığı varlığında Zaman Kısıtlı Beslenme uygulamasının obeziteyi önleyici bir faktör olamayacağı sonucuna varılmıştır.

6.2. Açık Alan Testi

- Deneklerin DEHB hastalık semptomlarının hareketlilik ve dürtüselliğinin ön planda incelendiği açık alan testi sonuçlarına göre BTD grubunun zamanla katettiği mesafenin arttığı, diğer grupların katettikleri mesafenin azaldığı görülmüştür. Bu azalma HK grubunda kısa ve uzun dönemde anlamlı bir farklılık göstermez iken TRF grubunun uzun vadede KK grubuna yakın mesafe katettiği görülmüştür. Bu sonuca göre batı tipi beslenmenin DEHB hastalığı olan bireylerde lokomotor davranışı artırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca zaman kısıtlı beslenmenin lokomotor davranışları azalttığı fakat kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür.
- Açık alanda deneklerin mobilite yüzdelerinin deney boyunca genel olarak azaldığı ve gruplar arasında doğrulama deneyleri haricinde anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.
- Dikkat durumunun ölçülmesine yardımcı olan merkez bölgeye ilk giriş süresi verisine bakıldığında BTD ve HK gruplarının uzun vadede merkeze giriş süresinin uzadığı görülmüştür. BTD ve HK gruplarının dönemsel olarak merkeze giriş süreleri arasında benzerlik bulunmakla beraber uzun vadede BTD'nin merkeze giriş süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. TRF grubunun ise uzun vadede merkeze giriş süresinin kısaldığı görülmüştür. Bu kısalma BTD ve HK grupları ile anlamlı bir farklılık göstermiştir. Ayrıca TRF grubunun uzun vadede KK grubu süresine yaklaştığı görülse de benzer bir ortalamaya sahip olmadığı görülmüştür.
- Merkeze girişin sayısal verileri incelendiğinde BTD grubunun kısa ve uzun vadede merkeze giriş sayısının azaldığı, HK ve TRF gruplarının ise kısa ve uzun vadede doğrusal olarak arttığı görülmüştür. KK grubunun merkeze giriş sayıları zamanla azalırken bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

- Merkezde katedilen mesafeye bakıldığında TRF grubunun kısa ve uzun vadede merkezde daha fazla zaman geçirdiği görülmüştür. Bu durum KK grubu verilerine yaklaşsa da KK grubunun bütün deney boyunca merkezde en fazla mesafe kateden grup olduğu görülmüştür.
- Deney boyunca ölçülen ortalama hızlara bakıldığında HK grubunun kısa ve uzun vadede en yüksek hıza sahip olduğu görülmüştür. BTD grubunun hız ortalaması kısa vadede KK ve TRF grubuna yüksek iken uzun vadede bütün gruplara göre en düşük hız ortalamasına sahip olduğu görülmüştür. Bunun uzun sürede kazanılan ağırlığa bağlı olduğu düşünülmektedir. TRF grubunun kısa dönemde hız ortalaması azalırken uzun dönemde değişikliğe sahip olmadığı gözlenmiştir.
- Açık alan testi verilerinin genel olarak sonuçlarına göre zaman kısıtlı beslenmenin hiperaktiviteyi (katedilen mesafe, ortalama hız) ve dürtüselliği (merkeze ilk giriş süresi, merkezde katedilen mesafe, merkeze giriş sayısı, dış bölgede geçirilen zaman) azalttığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuca rağmen kontrol grubu verilerine göre semptomların tamamen iyileşmediği görülmüş olup zaman kısıtlı beslenmenin DEHB hastalığı üzerinde tek başına tedavi edici etkisinin olmayacağı fakat semptomları azaltabileceği (TRF ve HK kıyaslandığında) sonucuna varılmıştır. BTD grubu açısından incelendiğinde ise DEHB semptomlarının DEHB hastalığına sahip bireylere kıyasla (HK) fast food tüketimi ile artabileceği sonucuna varılmıştır. Bu bağlamda ortalama hız düşük olsa bile hareket mesafesi açısından yüksek bir değere sahip olması hiperaktivitenin fast food tüketimi ile artabileceğini göstermektedir.

6.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

- DEHB hastalığı özelinde yükseltilmiş artı labirent testinde ortalama hız ve toplam hareket süreleri hiperaktiviteyi ölçmeye yarayan verilerdir. Bu bağlamda ortalama hızlara bakıldığında TRF grubunun kısa ve uzun vadede ortalama hızda azalma olduğu görülmüştür. KK grubunun ortalama hızı kısa vadede artarken uzun vadede önemli bir değişiklik göstermemiştir. TRF ve KK gruplarının deney sonunda ortalama hızlarının benzer olduğu görülmüştür. HK grubunun ortalama hızı zamanla ve düzenli olarak artarken BTD grubunun hızı kısa vadede en yüksek iken uzun vadede en düşük değere ulaşmıştır.
- Toplam hareket süreleri de hiperaktivite için bir diğer önemli veridir. Buna göre KK grubu deney boyunca benzer hareket süresine sahip iken TRF grubunun zamanla hareket süresinin azaldığı ve KK grubu ile benzer bir süreye sahip olduğu görülmüştür. HK

grubunda ise deney boyunca benzer hareket süresi görülmüş olup zamanla anlamlı olmayacak şekilde azalmıştır. BTD grubunun hareket süresi ortalama hızı düşük olsa bile zamanla artış göstermiştir.

- DEHB hastalığı özelinde yükseltilmiş artı labirent testinde dürtüselliğin ölçülmesine yardımcı olan veriler ise açık kolda geçirilen süreler, açık kola giriş sayıları ve açık kola ilk giriş süreleridir. Bu bağlamda BTD grubunun açık kolda geçirdiği sürenin zamanla azaldığı görülmüştür. HK grubunun açık kol süresinin kısa vadede artmakla birlikte uzun vadede benzer olduğu ve KK ve TRF gruplarına göre düşük kaldığı görülmüştür. TRF grubunun açık kolda geçirdiği sürenin zamanla arttığı tespit edilen bir diğer bulgudur. TRF grubunda zamanla açık kolda geçirilen süre artsa da KK grubuna göre düşük kaldığı görülmüştür.
- Açık kola ilk giriş sürelerine bakıldığında zamanla HK ve BTD grubunun açık kola daha geç girdiği TRF grubunun ise zamanla daha erken sürede açık kola giriş yaptığı görülmüştür.
- Açık kola toplam giriş sayılarına bakıldığında BTD ve HK gruplarının zamanla açık kola giriş sayılarının azaldığı ve BTD grubunda en az sayısal verinin olduğu görülmüştür. TRF grubunun ise açık kola giriş sayısının zamanla arttığı hatta KK grubundan bile daha fazla açık kola girdiği görülmüştür.
- Yükseltilmiş artı labirent testi verilerine genel olarak bakıldığında hiperaktivite semptomlarının zaman kısıtlı beslenme ile azaldığı fakat kontrol grubuna göre tamamen iyileşmediği görülmüştür. Batı tipi diyet tüketen grubun DEHB semptomlarını hiperaktif kontrol grubuna göre arttırdığı da tespit edilen diğer sonuçtur. Bu sonuçlara göre açık alan testine göre tutarlı verilerin alındığı ve zaman kısıtlı beslenmenin tek başına bir tedavi olmayacağı ve fast food tüketiminin semptomları artıracağı sonucuna varılmıştır.

6.4. LABORAS^{TM} Testi

- Deneklerin motor becerilerinin ve dikkat durumlarının ölçüldüğü LABORAS^{TM} testinde lokomosyon süresi, immobilite süresi, maksimum hız, ortalama hız ve katedilen mesafe hiperaktiviteyi gösterirken; şaha kalkma sayısı ile tımarlanma sayısı deneklerin dikkat dağınıklığını ölçmeyi amaçlamaktadır. Bu bağlamda lokomotor aktivitelere bakıldığında TRF grubunda zamanla azalma gözlenirken, HK grubunda kısa vadede azalma fakat uzun vadede artış gözlenmiştir. BTD grubunda ise zamanla azalma söz konusu olmuştur. TRF, BTD ve HK grupları beraber incelendiğinde ise zaman kısıtlı

beslenmenin lokomosyon süresini kısalttığı görülmüştür. Diğer testlerden farklı olarak bu test özelinde lokomotor aktivite süresi TRF grubunda zamanla KK grubu ile benzer süreye erişmiştir.

- İmmobilite sürelerinde her grupta zamanla artış gözlenirken (hareketli sürenin azaldığı) HK grubunda uzun vadede diğer grupların aksine düşüş olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla hiperaktivitenin zamanla arttığı söylenebilir.
- Maksimum hız değerleri LABORAS^{TM} sistemin de anlık ivmelenmenin ölçüldüğü değerlerdir. Buna göre zamanla TRF grubunun ivmelenme hızı azalıp KK grubuna benzer bir hıza düşmüştür. Zamanla BTD ve HK gruplarının ivmelenmeleri azalsa da sayısal olarak TRF ve KK grubunda yüksek bulunmuştur. HK grubu kısa vadede ivmelenmede azalış gösterirken uzun vadede artış eğilimi göstermiştir.
- Ortalama hız değerleri incelendiğinde ise zamanla TRF grubunun hızının azaldığı ve hatta KK grubunun hız ortalamasının altına indiği gözlenmiştir. BTD grubunun hız ortalaması kısa vadede artarken uzun vadede azalmıştır. HK grubunun ise zamanla hızının sürekli arttığı görülmüştür. BTD grubunun hızının azalmasının ağırlık artışı ile alakalı olduğu düşünülmektedir. Katedilen mesafe ortalamalarında da benzer bir durum söz konusudur. TRF grubunun hareket mesafesi zamanla azalırken kısa vadede HK ve BTD grubunda artış olmuştur. Uzun vadede ise BTD grubunun mesafe ortalaması azalırken HK grubunun katettiği mesafe artmıştır.
- Şaha kalkma ve tımarlanma sayıları LABORAS^{TM} testinde dikkatin ve dürtüselliğin ölçüldüğü testlerdir. Buna göre dikkatsizliği yüksek olan deneklerin daha fazla şaha kalktığı ve tımarlanma sayılarının arttığı gözlenmektedir. Bu bağlamda değerlendirme yapılacak olursa kısa vade tüm deneklerden şaha kalkma sayısının azaldığı gözlenmiştir. Bu azalış TRF grubunda daha fazla olup KK grubu ile benzer sonuçlara ulaşmıştır. HK ve BTD gruplarında ise kısa vadede azalma söz konusu iken uzun vadede BTD grubunun en yüksek şaha kalkma ortalamasına sahip olduğu görülmüştür.
- Tımarlanma sayılarına bakıldığında ise şaha kalkma verilerine benzer şekilde kısa vadede azalma görülürken uzun vadede TRF ve KK grubunda azalma HK ve BTD grubunda artma eğilimi söz konusudur. BTD grubunda şaha kalkma sayısı uzun vadede en yüksek değere ulaşmıştır.
- LABORAS^{TM} testinin sonuçları genel olarak incelendiğinde diğer testlerle benzer şekilde zaman kısıtlı beslenmenin DEHB semptomlarını azalttığı fakat tamamen iyileştirmediği söylenebilir. Bununla beraber uzun dönemde DEHB semptomları normal

beslenen hiperaktif grupta (HK) artarken BTD grubunda hiperaktivitenin azaldığı fakat dikkatsizliğin diğer gruplara göre daha fazla arttığı görülmüştür.

6.5. Yem ve Su Tüketimleri

Deney boyunca deneklerin yem ve su ölçümleri günlük olarak kaydedilmiş ve haftalık bazda değişime bakılmıştır. Buna göre yem ve su tüketimlerinin zamanla her grupta arttığı görülmüştür. Deney sonuna doğru deneklerin yetişkinlik evresinin erken dönemlerine girdikleri düşünüldüğünde yem ve su tüketim artışının yavaşladığı gözlenmiştir. Bununla birlikte BTD grubunun yem ve su tüketim hızındaki artışın diğer gruplara göre fazla olduğu görülmüştür.

6.6. Öneriler

Bütün çalışma verilerinin sonuçlarını genel olarak incelediğimizde ortaya çıkan öneriler şu şekildedir:

- Zaman kısıtlı beslenme düzeni DEHB semptomlarını özellikle lokomotor aktivite açısında azaltırken tamamen iyileştirmek konusunda yeterli değildir. Bu sonuca göre DEHB hastalığına sahip bireylerin mevcut tedavilere ek olarak zaman kısıtlı beslenme alışkanlığına sahip olması yaşam kalitesi artırmak adına önemli bir adım olabilir.
- Batı tarzı beslenme alışkanlığı DEHB hastalığı olan bireylerde semptomları ciddi oranda artırmaktadır. Hareket kabiliyeti bireye göre değişen derecelerde kısıtlansa bile odaklanma ve dikkat süresini olumsuz etkilediği söylenebilir. Bunda besin içeriğinin hazzı artırmaya yönelik bileşenler içermesi dolayısıyla dopamin metabolizmasını olumsuz etkilemesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla yaşam kalitesini artırmak adına fast food (batı tarzı) beslenme alışkanlığının terkedilmesi önerilmektedir. Bunun yanında Akdeniz Diyeti, DASH diyeti gibi sağlıklı ve dengeli bir beslenme düzeninin oluşturulmasında diyetisyenlerden destek alınabilir. Değişen yaşam koşulları ve artan dinamizm düşünüldüğünde uygulama zorlukları göz önüne alınarak beslenme zamanlarında yine sağlıksız besinler olmamak kaydıyla daha umut verici görünen zaman kısıtlı beslenme veya diğer aralıklı açlık diyetlerine yönelmek daha doğru olacaktır.
- DEHB hastalığının herhangi bir müdahale olmadığında zamanla artan semptomlara sahip olduğu bu çalışma kapsamında ortaya çıkan bir diğer sonuçtur. Bu bağlamda gerek

beslenme müdahalesi gerekse farmakolojik tedavilerin verilmesi gerekliliği görülmektedir.

- DEHB hastalığının çok yönlü bir hastalık olması dolayısıyla farmakolojik tedavilere ek olarak bütün yaşamı kapsayıcı bütüncül bir bakış içeren tedavilere ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Bu bağlamda bu hastalığa özgü beslenme stratejilerinin geliştirilebilmesi için daha fazla çalışma ve özellikle insan çalışmaları ile konunun irdelenmesi son derece önemlidir.
- DEHB tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım benimsenmesi, hastalığın semptomlarının yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, diyetisyen desteğinin tedaviye entegre edilmesi, bireylerin beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ve özellikle beslenmenin nörolojik ve davranışsal etkileri göz önünde bulundurularak semptomların hafifletilmesinde etkili olabilir. Batı tipi diyet gibi yüksek yağ ve şeker içeren beslenme düzenlerinin DEHB semptomlarını kötüleştirdiği gösterilmiş olup, zaman kısıtlı beslenme gibi alternatif diyetlerin olası faydaları göz önüne alınabilir. Diyetisyen desteği, kişiye özgü diyet planları oluşturarak, DEHB tedavisinde davranışsal ve nörolojik semptomların kontrol altına alınmasına katkı sağlayabilir. Bu nedenle, diyetisyen desteği ile beslenme müdahalelerinin tedavi sürecine dahil edilmesi, DEHB yönetiminde bütüncül ve etkin bir yaklaşım sunabilir.

KAYNAKLAR

1. Kantak, K. M. (2022). Rodent models of attention-deficit hyperactivity disorder: An updated framework for model validation and therapeutic drug discovery. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *216*, 173378.

2. Sciberras, E., Mulraney, M., Silva, D., and Coghill, D. (2017). Prenatal risk factors and the etiology of ADHD—review of existing evidence. *Current Psychiatry Reports*, *19*, 1-8.

3. Akutagava-Martins, G. C., Rohde, L. A., and Hutz, M. H. (2016). Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *16*(2), 145-156.

4. Bock, J., Breuer, S., Poeggel, G., and Braun, K. (2017). Early life stress induces attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)-like behavioral and brain metabolic dysfunctions: functional imaging of methylphenidate treatment in a novel rodent model. *Brain Structure and Function*, *222*, 765-780.

5. Beaulieu, J. M., Gainetdinov, R. R., and Sibley, D. R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews*, *63*(1), 182-217.

6. Leffa, D. T., Panzenhagen, A. C., Salvi, A. A., Bau, C. H., Pires, G. N., Torres, I. L., and Grevet, E. H. (2019). Systematic review and meta-analysis of the behavioral effects of methylphenidate in the spontaneously hypertensive rat model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *100*, 166-179.

7. Del-Ponte, B., Quinte, G. C., Cruz, S., Grellert, M., and Santos, I. S. (2019). Dietary patterns and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *252*, 160-173.

8. Ríos-Hernández, A., Alda, J. A., Farran-Codina, A., Ferreira-García, E., and Izquierdo-Pulido, M. (2017). The Mediterranean diet and ADHD in children and adolescents. *Pediatrics*, *139*(2), e20162027.

9. Kothari, V., Luo, Y., Tornabene, T., O'Neill, A. M., Greene, M. W., Geetha, T., and Babu, J. R. (2017). High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1863*(2), 499-508.

10. Sampey, B. P., Vanhoose, A. M., Winfield, H. M., Freemerman, A. J., Muehlbauer, M. J., Fueger, P. T., and Makowski, L. (2011). Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity*, *19*(6), 1109-1117.

11. Spencer, S. J., Korosi, A., Layé, S., Shukitt-Hale, B., and Barrientos, R. M. (2017). Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion. *npj Science of Food*, *1*(1), 1-7.

12. Millichap, J. G., and Yee, M. M. (2012). The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, *129*(2), 330-337.

13. Vasim, I., Majeed, C. N., and DeBoer, M. D. (2022). Intermittent fasting and metabolic health. *Nutrients*, *14*(3), 631.

14. Brocchi, A., Rebelos, E., Dardano, A., Mantuano, M., and Daniele, G. (2022). Effects of intermittent fasting on brain metabolism. *Nutrients*, *14*(6), 1275.

15. Verlaet, A. A., Noriega, D. B., Hermans, N., and Savelkoul, H. F. (2014). Nutrition, immunological mechanisms and dietary immunomodulation in ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *23*, 519-529.

16. Nigg, J. T., Lewis, K., Edinger, T., and Falk, M. (2012). Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *51*(1), 86-97.

17. Pelsser, L. M., Frankena, K., Toorman, J., and Rodrigues Pereira, R. (2017). Diet and ADHD, reviewing the evidence: a systematic review of meta-analyses of double-blind placebo-controlled trials evaluating the efficacy of diet interventions on the behavior of children with ADHD. *PloS one*, *12*(1), e0169277.

18. Stevenson, J., Buitelaar, J., Cortese, S., Ferrin, M., Konofal, E., Lecendreux, M., and European ADHD Guidelines Group. (2014). Research Review: The role of diet in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder–an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *55*(5), 416-427.

19. Rahi, V., and Kumar, P. (2021). Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *International Journal of Developmental Neuroscience*, *81*(2), 107-124.

20. Dehkordian, P., Hamid, N., Beshlideh, K., and Mehrabizade Honarmand, M. (2017). The effectiveness of mindful parenting, social thinking and exercise on quality of life in ADHD children. *International Journal of Pediatrics*, *5*(2), 4295-4302.

21. Song, P., Zha, M., Yang, Q., Zhang, Y., Li, X., and Rudan, I. (2021). The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, *11*, 1–9.

22. Xu, G., Strathearn, L., Liu, B., Yang, B., and Bao, W. (2018). Twenty-year trends in diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder among US children and adolescents, 1997-2016. *JAMA Network Open*, *1*(4), e181471-e181471.

23. Agnew-Blais, J. C., Polanczyk, G. V., Danese, A., Wertz, J., Moffitt, T. E., and Arseneault, L. (2016). Evaluation of the persistence, remission, and emergence of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adulthood. *JAMA Psychiatry*, *73*(7), 713-720.

24. Sibley, M. H., Mitchell, J. T., and Becker, S. P. (2016). Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: a systematic review of longitudinal studies. *The Lancet Psychiatry*, *3*(12), 1157-1165.

25. Weibel, S., Menard, O., Ionita, A., Boumendjel, M., Cabelguen, C., Kraemer, C., and Lopez, R. (2020). Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *L'encephale*, *46*(1), 30-40.

26. Ustun, B., Adler, L. A., Rudin, C., Faraone, S. V., Spencer, T. J., Berglund, P., and Kessler, R. C. (2017). The World Health Organization adult attention-deficit/hyperactivity disorder self-report screening scale for DSM-5. *Jama Psychiatry*, *74*(5), 520-526.

27. Faraone, S. V., Banaschewski, T., Coghill, D., Zheng, Y., Biederman, J., Bellgrove, M. A., and Wang, Y. (2021). The world federation of ADHD international consensus statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *128*, 789-818.

28. Chan, W. W., Shum, K. K. M., and Sonuga-Barke, E. J. (2022). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in cultural context: Do parents in Hong Kong and the United Kingdom adopt different thresholds when rating symptoms, and if so why?. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *31*(3), e1923.

29. Moffitt, T. E., Houts, R., Asherson, P., Belsky, D. W., Corcoran, D. L., Hammerle, M., and Caspi, A. (2015). Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *American Journal of Psychiatry*, *172*(10), 967-977.

30. Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., and Langley, K. (2013). Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *54*(1), 3-16.

31. Enriquez-Geppert, S., Smit, D., Pimenta, M. G., and Arns, M. (2019). Neurofeedback as a treatment intervention in ADHD: current evidence and practice. *Current Psychiatry Reports*, *21*, 1-7.

32. Capusan, A. J., Bendtsen, P., Marteinsdottir, I., Kuja-Halkola, R., and Larsson, H. (2015). Genetic and environmental contributions to the association between attention deficit hyperactivity disorder and alcohol dependence in adulthood: A large population-based twin study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *168*(6), 414-422.

33. Grimm, O., Kranz, T. M., and Reif, A. (2020). Genetics of ADHD: what should the clinician know?. *Current Psychiatry Reports*, *22*, 1-8.

34. Çetin, F. H., ve Işık, Y. (2018). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve genetik. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar*, *10*(1), 19-39.

35. Kian, N., Samieefar, N., and Rezaei, N. (2022). Prenatal risk factors and genetic causes of ADHD in children. *World Journal of Pediatrics*, *18*(5), 308-319.

36. Gizer, I. R., Ficks, C., and Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics*, *126*, 51-90.

37. Hebebrand, J., Dempfle, A., Saar, K., Thiele, H., Herpertz-Dahlmann, B., Linder, M., and Konrad, K. (2006). A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Molecular Psychiatry*, *11*(2), 196-205.

38. Balogh, L., Pulay, A. J., and Réthelyi, J. M. (2022). Genetics in the ADHD clinic: how can genetic testing support the current clinical practice?. *Frontiers in Psychology*, *13*, 751041.

39. Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., and Rapoport, J. L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Jama*, *288*(14), 1740-1748.

40. Bijlenga, D., Vollebregt, M. A., Kooij, J. S., and Arns, M. (2019). The role of the circadian system in the etiology and pathophysiology of ADHD: time to redefine ADHD?. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, *11*(1), 5-19.

41. Instanes, J. T., Klungsøyr, K., Halmøy, A., Fasmer, O. B., and Haavik, J. (2018). Adult ADHD and comorbid somatic disease: a systematic literature review. *Journal of Attention Disorders*, *22*(3), 203-228.

42. Albrecht, B., Uebel-von Sandersleben, H., Gevensleben, H., and Rothenberger, A. (2015). Pathophysiology of ADHD and associated problems—starting points for NF interventions?. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 359.

43. Jeon, S. C., Kim, H. J., Ko, E. A., and Jung, S. C. (2021). Prenatal exposure to high cortisol induces ADHD-like behaviors with delay in spatial cognitive functions during the post-weaning period in rats. *Experimental Neurobiology*, *30*(1), 87.

44. Mimouni-Bloch, A., Kachevanskaya, A., Mimouni, F. B., Shuper, A., Raveh, E., and Linder, N. (2013). Breastfeeding may protect from developing attention-deficit/hyperactivity disorder. *Breastfeeding Medicine*, *8*(4), 363-367.

45. McLaughlin, K. A., Sheridan, M. A., Winter, W., Fox, N. A., Zeanah, C. H., and Nelson, C. A. (2014). Widespread reductions in cortical thickness following severe early-life deprivation: a neurodevelopmental pathway to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *76*(8), 629-638.

46. San Mauro Martin, I., Blumenfeld Olivares, J. A., Garicano Vilar, E., Echeverry Lopez, M., Garcia Bernat, M., Quevedo Santos, Y., and Rincon Barrado, M. (2018). Nutritional and environmental factors in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A cross-sectional study. *Nutritional Neuroscience*, *21*(9), 641-647.

47. Yu, C. J., Du, J. C., Chiou, H. C., Chung, M. Y., Yang, W., Chen, Y. S., and Chen, M. L. (2016). Increased risk of attention-deficit/hyperactivity disorder associated with exposure to organophosphate pesticide in Taiwanese children. *Andrology*, *4*(4), 695-705.

48. Bolea-Alamañac, B., Nutt, D. J., Adamou, M., Asherson, P., Bazire, S., Coghill, D., and Consensus Group. (2014). Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations

from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, *28*(3), 179-203.

49. Moriyama, T. S., Polanczyk, G. V., Terzi, F. S., Faria, K. M., and Rohde, L. A. (2013). Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD—a systematic review of available meta-analyses. *CNS Spectrums*, *18*(6), 296-306.

50. Sonuga-Barke, E. J., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., and European ADHD Guidelines Group. (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *American Journal of Psychiatry*, *170*(3), 275-289.

51. Caye, A., Swanson, J. M., Coghill, D., and Rohde, L. A. (2019). Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Molecular Psychiatry*, *24*(3), 390-408.

52. Mechler, K., Banaschewski, T., Hohmann, S., and Häge, A. (2022). Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacology & Therapeutics*, *230*, 107940.

53. Goode, A. P., Coeytaux, R. R., Maslow, G. R., Davis, N., Hill, S., Namdari, B., and Kemper, A. R. (2018). Nonpharmacologic treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Pediatrics*, *141*(6), e20180094.

54. Schatz, N. K., Fabiano, G. A., Cunningham, C. E., dosReis, S., Waschbusch, D. A., Jerome, S., and Morris, K. L. (2015). Systematic review of patients' and parents' preferences for ADHD treatment options and processes of care. *The Patient-Patient-Centered Outcomes Research*, *8*, 483-497.

55. Pelsser, L. M., Frankena, K., Toorman, J., and Rodrigues Pereira, R. (2017). Diet and ADHD, reviewing the evidence: a systematic review of meta-analyses of double-blind placebo-controlled trials evaluating the efficacy of diet interventions on the behavior of children with ADHD. *PloS one*, *12*(1), e0169277.

56. Fung, T. T., Rimm, E. B., Spiegelman, D., Rifai, N., Tofler, G. H., Willett, W. C., and Hu, F. B. (2001). Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *73*(1), 61-67.

57. Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B. A., and Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century1, 2. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *81*(2), 341-354.

58. Freeman, L. R., Haley-Zitlin, V., Rosenberger, D. S., and Granholm, A. C. (2014). Damaging effects of a high-fat diet to the brain and cognition: a review of proposed mechanisms. *Nutritional Neuroscience*, *17*(6), 241-251.

59. Park, S. J., Chung, Y. H., Lee, J. H., Dang, D. K., Nam, Y., Jeong, J. H., and Kim, H. C. (2014). Growth hormone-releaser diet attenuates cognitive dysfunction in klotho mutant mice via insulin-like growth factor-1 receptor activation in a genetic aging model. *Endocrinology and Metabolism*, *29*(3), 336-348.

60. Wang, F., Song, Y. F., Yin, J., Liu, Z. H., Mo, X. D., Wang, D. G., and Jing, Y. H. (2014). Spatial memory impairment is associated with hippocampal insulin signals in ovariectomized rats. *PloS one*, *9*(8), e104450.

61. Feng, B., Hu, P., Lu, S. J., Wang, R., and Du, Y. F. (2014). Effects of APP 5-mer peptide analogue P165 on the synaptic proteins and insulin signal transduction proteins. *International journal of Clinical and Experimental Medicine*, *7*(3), 549–557.

62. Arnold, S. E., Lucki, I., Brookshire, B. R., Carlson, G. C., Browne, C. A., Kazi, H., and Kim, S. F. (2014). High fat diet produces brain insulin resistance, synaptodendritic abnormalities and altered behavior in mice. *Neurobiology of Disease*, *67*, 79-87.

63. Jamar, G., Ribeiro, D. A., and Pisani, L. P. (2021). High-fat or high-sugar diets as trigger inflammation in the microbiota-gut-brain axis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *61*(5), 836-854.

64. Ma, L., Wang, J., and Li, Y. (2015). Insulin resistance and cognitive dysfunction. *Clinica Chimica Acta*, *444*, 18-23.

65. Karababa, İ. F., Savas, S. N., Selek, S., Cicek, E., Cicek, E. I., Asoglu, M., and Ulas, T. (2017). Homocysteine levels and oxidative stress parameters in patients with adult ADHD. *Journal of Attention Disorders*, *21*(6), 487-493.

66. Verlaet, A. A., Breynaert, A., Ceulemans, B., De Bruyne, T., Fransen, E., Pieters, L., and Hermans, N. (2019). Oxidative stress and immune aberrancies in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A case–control comparison. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *28*, 719-729.

67. Corona, J. C. (2020). Role of oxidative stress and neuroinflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Antioxidants*, *9*(11), 1039.

68. Joseph, N., Zhang-James, Y., Perl, A., and Faraone, S. V. (2015). Oxidative stress and ADHD: a meta-analysis. *Journal of Attention Disorders*, *19*(11), 915-924..

69. Zhang, M., and Yang, X. J. (2016). Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(40), 8905.

70. Kleerebezem, M. (2018). Microbial metabolic gatekeeping in the jejunum. *Nature Microbiology*, *3*(6), 650-651.

71. Korpela, K. (2018). Diet, microbiota, and metabolic health: trade-off between saccharolytic and proteolytic fermentation. *Annual Review of Food Science and Technology*, *9*(1), 65-84.

72. Portune, K. J., Benítez-Páez, A., Del Pulgar, E. M. G., Cerrudo, V., and Sanz, Y. (2017). Gut microbiota, diet, and obesity-related disorders—The good, the bad, and the future challenges. *Molecular Nutrition & Food Research*, *61*(1), 1600252.

73. Zhernakova, A., Kurilshikov, A., Bonder, M. J., Tigchelaar, E. F., Schirmer, M., Vatanen, T., and Fu, J. (2016). Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*, *352*(6285), 565-569.

74. Jang, C., Hui, S., Lu, W., Cowan, A. J., Morscher, R. J., Lee, G., and Rabinowitz, J. D. (2018). The small intestine converts dietary fructose into glucose and organic acids. *Cell Metabolism*, *27*(2), 351-361.

75. Turnbaugh, P. J., Bäckhed, F., Fulton, L., and Gordon, J. I. (2008). Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host & Microbe*, *3*(4), 213-223.

76. Fava, F. R. G. R., Gitau, R., Griffin, B. A., Gibson, G. R., Tuohy, K. M., and Lovegrove, J. A. (2013). The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk'population. *International Journal of Obesity*, *37*(2), 216-223.

77. Forsythe, P., Kunze, W., and Bienenstock, J. (2016). Moody microbes or fecal phrenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis?. *BMC Medicine*, *14*, 1-14.

78. Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., and Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, *28*(2), 203.

79. Bonaz, B., Bazin, T., and Pellissier, S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Neuroscience*, *12*, 336468.

80. Tsochatzis, E. A., and Newsome, P. N. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease and the interface between primary and secondary care. *The lancet Gastroenterology & Hepatology*, *3*(7), 509-517.

81. McCracken, H. S., Murphy, B. A., Ambalavanar, U., Glazebrook, C. M., and Yielder, P. C. (2023). Sensorimotor integration and motor learning during a novel force-matching task in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, *16*, 1078925.

82. Hanisch, U. K., Noda, M., and Verkhratsky, A. (2011). Physiology of microglia. *Physiological Reviews*, *91*(2), 461-553.

83. Palin, K., Bluthé, R. M., Verrier, D., Tridon, V., Dantzer, R., and Lestage, J. (2004). Interleukin-1β mediates the memory impairment associated with a delayed type hypersensitivity response to bacillus Calmette–Guérin in the rat hippocampus. *Brain, Behavior and İmmunity*, *18*(3), 223-230.

84. Song, C., Phillips, A. G., Leonard, B. E., and Horrobin, D. F. (2004). Ethyl-eicosapentaenoic acid ingestion prevents corticosterone-mediated memory impairment induced by central administration of interleukin-1β in rats. *Molecular Psychiatry*, *9*(6), 630-638.

85. Gemma, C., and Bickford, P. C. (2007). Interleukin-1ß and Caspase-1: Players in the regulation of age-related cognitive dysfunction. *Reviews in the Neurosciences*, *18*(2), 137-148.

86. Granholm, A. C., Bimonte-Nelson, H. A., Moore, A. B., Nelson, M. E., Freeman, L. R., and Sambamurti, K. (2008). Effects of a saturated fat and high cholesterol diet on memory and hippocampal morphology in the middle-aged rat. *Journal of Alzheimer's Disease*, *14*(2), 133-145.

87. Pistell, P. J., Morrison, C. D., Gupta, S., Knight, A. G., Keller, J. N., Ingram, D. K., and Bruce-Keller, A. J. (2010). Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *Journal of Neuroimmunology*, *219*(1-2), 25-32.

88. Freeman, L. R., and Granholm, A. C. E. (2012). Vascular changes in rat hippocampus following a high saturated fat and cholesterol diet. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *32*(4), 643-653.

89. Ding, D. C., Shyu, W. C., and Lin, S. Z. (2011). Mesenchymal stem cells. *Cell transplantation*, *20*(1), 5-14.

90. Kerekes, N., Sanchéz-Pérez, A. M., and Landry, M. (2021). Neuroinflammation as a possible link between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and pain. *Medical Hypotheses*, *157*, 110717..

91. Lavallee, C. M., Bruno, A., Ma, C., and Raman, M. (2022). The role of intermittent fasting in the management of nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Nutrients*, *14*(21), 4655..

92. Enríquez Guerrero, A., San Mauro Martín, I., Garicano Vilar, E., & Camina Martín, M. A. (2021). Effectiveness of an intermittent fasting diet versus continuous energy restriction on anthropometric measurements, body composition and lipid profile in overweight and obese adults: a meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*, *75*(7), 1024-1039.

93. Most, J., Tosti, V., Redman, L. M., & Fontana, L. (2017). Calorie restriction in humans: an update. *Ageing Research Reviews*, *39*, 36-45.

94. Adafer, R., Messaadi, W., Meddahi, M., Patey, A., Haderbache, A., Bayen, S., and Messaadi, N. (2020). Food timing, circadian rhythm and chrononutrition: a systematic review of time-restricted eating's effects on human health. *Nutrients*, *12*(12), 3770.

95. Nowosad, K., and Sujka, M. (2021). Effect of various types of intermittent fasting (IF) on weight loss and improvement of diabetic parameters in human. *Current Nutrition Reports*, *10*, 146-154.

96. O'Connor, S. G., Boyd, P., Bailey, C. P., Shams-White, M. M., Agurs-Collins, T., Hall, K., and Czajkowski, S. M. (2021). Perspective: time-restricted eating compared with caloric restriction: potential facilitators and barriers of long-term weight loss maintenance. *Advances in Nutrition*, *12*(2), 325-333.

97. Varady, K. A., Cienfuegos, S., Ezpeleta, M., and Gabel, K. (2022). Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nature Reviews Endocrinology*, *18*(5), 309-321.

98. Mattson, M. P., Longo, V. D., and Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews*, *39*, 46-58.

99. De Cabo, R., and Mattson, M. P. (2019). Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *New England Journal of Medicine*, *381*(26), 2541-2551.

100. St-Onge, M. P., Ard, J., Baskin, M. L., Chiuve, S. E., Johnson, H. M., Kris-Etherton, P., and Varady, K. (2017). Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *135*(9), e96-e121.

101. Dote-Montero, M., Sanchez-Delgado, G., and Ravussin, E. (2022). Effects of intermittent fasting on cardiometabolic health: an energy metabolism perspective. *Nutrients*, *14*(3), 489.

102. Visioli, F., Mucignat-Caretta, C., Anile, F., and Panaite, S. A. (2022). Traditional and medical applications of fasting. *Nutrients*, *14*(3), 433.

103. Park, J., Seo, Y. G., Paek, Y. J., Song, H. J., Park, K. H., and Noh, H. M. (2020). Effect of alternate-day fasting on obesity and cardiometabolic risk: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, *111*, 154336.

104. Cui, Y., Cai, T., Zhou, Z., Mu, Y., Lu, Y., Gao, Z., and Zhang, Y. (2020). Health effects of alternate-day fasting in adults: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, *7*, 586036.

105. Longo, V. D., Di Tano, M., Mattson, M. P., and Guidi, N. (2021). Intermittent and periodic fasting, longevity and disease. *Nature Aging*, *1*(1), 47-59.

106. Varady, K. A., Cienfuegos, S., Ezpeleta, M., and Gabel, K. (2022). Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nature Reviews Endocrinology*, *18*(5), 309-321.

107. Lorefice, L., Pitzalis, M., and Zoledziewska, M. (2024). Intermittent and periodic fasting–evidence and perspectives in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 88, 105744.

108. Soeters, M. R., and Soeters, P. B. (2012). The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clinical Nutrition*, *31*(6), 1002-1007.

109. Stratton, M. T., Albracht-Schulte, K., Harty, P. S., Siedler, M. R., Rodriguez, C., and Tinsley, G. M. (2022). Physiological responses to acute fasting: implications for intermittent fasting programs. *Nutrition Reviews*, *80*(3), 439-452.

110. Moro, T., Tinsley, G., Bianco, A., Marcolin, G., Pacelli, Q. F., Battaglia, G., and Paoli, A. (2016). Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *Journal of Translational Medicine*, *14*, 1-10.

111. Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., and Newsholme, E. A. (1963). The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *The Lancet*, *281*(7285), 785-789.

112. Anton, S. D., Moehl, K., Donahoo, W. T., Marosi, K., Lee, S. A., Mainous III, A. G., and Mattson, M. P. (2018). Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity*, *26*(2), 254-268.

113. Stockman, M. C., Thomas, D., Burke, J., and Apovian, C. M. (2018). Intermittent fasting: is the wait worth the weight?. *Current Obesity Reports*, *7*, 172-185.

114. Gudden, J., Arias Vasquez, A., and Bloemendaal, M. (2021). The effects of intermittent fasting on brain and cognitive function. *Nutrients*, *13*(9), 3166.

115. Shier, A. C., Reichenbacher, T., Ghuman, H. S., and Ghuman, J. K. (2013). Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: clinical strategies. *Journal of Central Nervous System Disease*, *5*, JCNSD-S6691.

116. Heilskov Rytter, M. J., Andersen, L. B. B., Houmann, T., Bilenberg, N., Hvolby, A., Mølgaard, C., and Lauritzen, L. (2015). Diet in the treatment of ADHD in children—A systematic review of the literature. *Nordic Journal of Psychiatry*, *69*(1), 1-18.

117. Ekstrand, B., Scheers, N., Rasmussen, M. K., Young, J. F., Ross, A. B., & Landberg, R. (2021). Brain foods-the role of diet in brain performance and health. *Nutrition Reviews*, *79*(6), 693-708.

118. Lange, K. W., Lange, K. M., Nakamura, Y., and Reissmann, A. (2023). Nutrition in the management of ADHD: A review of recent research. *Current Nutrition Reports*, *12*(3), 383-394.

119. Josselyn, S. A., and Tonegawa, S. (2020). Memory engrams: Recalling the past and imagining the future. *Science*, *367*(6473), eaaw4325.

120. Hong, S., and Stevens, B. (2016). Microglia: phagocytosing to clear, sculpt, and eliminate. *Developmental Cell*, *38*(2), 126-128..

121. Cornell, J., Salinas, S., Huang, H. Y., and Zhou, M. (2022). Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory. *Neural Regeneration Research*, *17*(4), 705-716.

122. Murphy, T., Dias, G. P., and Thuret, S. (2014). Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: mind the gap. *Neural Plasticity*, *2014*(1), 563160.

123. Guo, J., Bakshi, V., ad Lin, A. L. (2015). Early shifts of brain metabolism by caloric restriction preserve white matter integrity and long-term memory in aging mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*, 213.

124. Martin, B., Mattson, M. P., and Maudsley, S. (2006). Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging. *Ageing Research Reviews*, *5*(3), 332-353.

125. Briguglio, M., Dell'Osso, B., Panzica, G., Malgaroli, A., Banfi, G., Zanaboni Dina, C., and Porta, M. (2018). Dietary neurotransmitters: a narrative review on current knowledge. *Nutrients*, *10*(5), 591.

126. De Silva, P. N. (2023). Neurobiological and epigenetic perspectives on hedonism, altruism and conscience. *BJPsych Advances*, *29*(3), 198-203.

127. Johnson, R. J., Gold, M. S., Johnson, D. R., Ishimoto, T., Lanaspa, M. A., Zahniser, N. R., and Avena, N. M. (2011). Attention-deficit/hyperactivity disorder: is it time to reappraise the role of sugar consumption?. *Postgraduate Medicine*, *123*(5), 39-49.

128. O'Connor, R. M., and Cryan, J. F. (2014). Adolescent brain vulnerability and psychopathology through the generations: role of diet and dopamine. *Biological Psychiatry*, *75*(1), 4-6.

129. Beela, G. K., and Raji, V. R. (2017). Impact of diet intervention on the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptomatology in school going children. *Journal of Psychology*, *8*(2), 77-82.

130. Regan, S. L., Williams, M. T., and Vorhees, C. V. (2022). Review of rodent models of attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *132*, 621-637.

131. Lee, W. S., and Yoon, B. E. (2023). Necessity of an Integrative Animal Model for a Comprehensive Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biomedicines*, *11*(5), 1260.

132. Russell, V. A. (2011). Overview of animal models of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Current Protocols in Neuroscience*, *54*(1), 9-35.

133. de la Peña, J. B., dela Peña, I. J., Custodio, R. J., Botanas, C. J., Kim, H. J., and Cheong, J. H. (2018). Exploring the validity of proposed transgenic animal models of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Molecular Neurobiology*, *55*, 3739-3754.

134. Somkuwar, S. S., Kantak, K. M., Bardo, M. T., and Dwoskin, L. P. (2016). Adolescent methylphenidate treatment differentially alters adult impulsivity and hyperactivity in the Spontaneously Hypertensive Rat model of ADHD. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *141*, 66-77.

135. Iadecola, C., and Gottesman, R. F. (2019). Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension: epidemiology, pathobiology, and treatment. *Circulation Research*, *124*(7), 1025-1044.

136. Bayless, D. W., Perez, M. C., and Daniel, J. M. (2015). Comparison of the validity of the use of the spontaneously hypertensive rat as a model of attention deficit hyperactivity disorder in males and females. *Behavioural Brain Research*, *286*, 85-92.

137. Mereu, M., Contarini, G., Buonaguro, E. F., Latte, G., Managò, F., Iasevoli, F., and Papaleo, F. (2017). Dopamine transporter (DAT) genetic hypofunction in mice produces alterations consistent with ADHD but not schizophrenia or bipolar disorder. *Neuropharmacology*, *121*, 179-194.

138. Leo, D., Sukhanov, I., Zoratto, F., Illiano, P., Caffino, L., Sanna, F., and Gainetdinov, R. R. (2018). Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats. *Journal of Neuroscience*, *38*(8), 1959-1972.

139. Salatino-Oliveira, A., Rohde, L. A., and Hutz, M. H. (2018). The dopamine transporter role in psychiatric phenotypes. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *177*(2), 211-231.

140. Fernández-Jaén, A., López-Martín, S., Albert, J., Fernández-Mayoralas, D. M., Fernández-Perrone, A. L., de La Peña, M. J., and Muñoz-Jareño, N. (2015). Cortical thickness differences in the prefrontal cortex in children and adolescents with ADHD in relation to dopamine transporter (DAT1) genotype. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *233*(3), 409-417.

141. Kim, E., Song, D. H., Kim, N. W., Sohn, I. J., and Cheon, K. A. (2017). The relationship between the SNAP-25 polymorphism and omission errors in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *15*(3), 222..

142. Shaywitz, B. A., Klopper, J. H., and Gordon, J. W. (1978). Methylphenidate in 6-hydroxydopamine-treated developing rat pups: Effects on activity and maze performance. *Archives of Neurology*, *35*(7), 463-469.

143. Kostrzewa, R. M., Kostrzewa, J. P., Kostrzewa, R. A., Nowak, P., and Brus, R. (2008). Pharmacological models of ADHD. *Journal of Neural Transmission*, *115*, 287-298.

144. Mick, E., Biederman, J., Faraone, S. V., Sayer, J., and Kleinman, S. (2002). Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *41*(4), 378-385.

145. Wasserman, R. C., Kelleher, K. J., Bocian, A., Baker, A., Childs, G. E., Indacochea, F., and Gardner, W. P. (1999). Identification of attentional and hyperactivity problems in primary care: a report from pediatric research in office settings and the ambulatory sentinel practice network. *Pediatrics*, *103*(3), e38-e38.

146. Zhu, J., Zhang, X., Xu, Y., Spencer, T. J., Biederman, J., and Bhide, P. G. (2012). Prenatal nicotine exposure mouse model showing hyperactivity, reduced cingulate cortex volume, reduced dopamine turnover, and responsiveness to oral methylphenidate treatment. *Journal of Neuroscience*, *32*(27), 9410-9418..

147. Polli, F. S., Scharff, M. B., Ipsen, T. H., Aznar, S., Kohlmeier, K. A., and Andreasen, J. T. (2020). Prenatal nicotine exposure in mice induces sex-dependent anxiety-like behavior, cognitive deficits, hyperactivity, and changes in the expression of glutamate receptor associated-genes in the prefrontal cortex. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *195*, 172951.

148. Giannopoulou, I., Pagida, M. A., Briana, D. D.,and Panayotacopoulou, M. T. (2018). Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins. *Hormones*, *17*, 25-32.

149. Buettner, R., Schölmerich, J., and Bollheimer, L. C. (2007). High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity*, *15*(4), 798-808.

150. Kosari, S., Badoer, E., Nguyen, J. C., Killcross, A. S., and Jenkins, T. A. (2012). Effect of western and high fat diets on memory and cholinergic measures in the rat. *Behavioural brain research*, *235*(1), 98-103.

151. Hintze, K. J., Benninghoff, A. D., Cho, C. E., and Ward, R. E. (2018). Modeling the western diet for preclinical investigations. *Advances in Nutrition*, *9*(3), 263-271.

152. Bortolin, R. C., Vargas, A. R., Gasparotto, J., Chaves, P. R., Schnorr, C. E., Martinello, K. B., and Moreira, J. C. F. (2018). A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model: comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. *International Journal of Obesity*, *42*(3), 525-534.

153. Chaix, A., Zarrinpar, A., Miu, P., and Panda, S. (2014). Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metabolism*, *20*(6), 991-1005.

154. Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E. A., Gill, S., and Panda, S. (2012). Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metabolism*, *15*(6), 848-860.

155. Gross, D., and Tolba, R. H. (2015). Ethics in animal-based research. *European Surgical Research*, *55*(1-2), 43-57.

156. Davids, E., Zhang, K., Tarazi, F. I., and Baldessarini, R. J. (2002). Stereoselective effects of methylphenidate on motor hyperactivity in juvenile rats induced by neonatal 6-hydroxydopamine lesioning. *Psychopharmacology*, *160*, 92-98.

157. Misono, K., and Lessard, A. (2012). Apomorphine-evoked redistribution of neurokinin-3 receptors in dopaminergic dendrites and neuronal nuclei of the rat ventral tegmental area. *Neuroscience*, *203*, 27-38..

158. Bouchatta, O., Manouze, H., Bouali-Benazzouz, R., Kerekes, N., Ba-M'hamed, S., Fossat, P., and Bennis, M. (2018). Neonatal 6-OHDA lesion model in mouse induces Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)-like behaviour. *Scientific Reports*, *8*(1), 15349.

159. Freund, N., MacGillivilray, H. T., Thompson, B. S., Lukkes, J. L., Stanis, J. J., Brenhouse, H. C., and Andersen, S. L. (2014). Sex-dependent changes in ADHD-like behaviors in juvenile rats following cortical dopamine depletion. *Behavioural brain research*, *270*, 357-363.

160. Lukkes, J. L., Freund, N., Thompson, B. S., Meda, S., and Andersen, S. L. (2016). Preventative treatment in an animal model of ADHD: behavioral and biochemical effects of methylphenidate and its interactions with ovarian hormones in female rats. *European Neuropsychopharmacology*, *26*(9), 1496-1506.

161. Alabi, Q. K., and Akomolafe, R. O. (2022). Novel sedentary cage induced sedentariness in rats: evidence from relevant biomarkers. *BMC endocrine disorders*, *22*(1), 293.

162. Novelli, E. L. B., Diniz, Y. S., Galhardi, C. M., Ebaid, G. M. X., Rodrigues, H. G., Mani, F., and Novelli Filho, J. L. V. B. (2007). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory animals*, *41*(1), 111-119.

163. Bastías-Pérez, M., Serra, D., and Herrero, L. (2020). Dietary options for rodents in the study of obesity. *Nutrients*, *12*(11), 3234.

164. Naomi, R., Teoh, S. H., Rusli, R. N. M., Embong, H., Bahari, H., & Kumar, J. (2023). Elateriospermum tapos Yoghurt as a Therapeutic Intervention for Obesity-Associated Cognitive Impairments and Anxiety-like Behaviour in a High Fat Diet Maternal Obese Rat Model. *Nutrients*, *15*(10), 2312.

165. Küçük, A., and Gölgeli, A. (2005). Anxiety models in experimental animals and evaluation of anxiety. *Journal of Health Sciences, 14*, 209-217.

166. Bouchatta, O., Manouze, H., Ba-M'Hamed, S., Landry, M., and Bennis, M. (2020). Neonatal 6-OHDA lesion model in mouse induces cognitive dysfunctions of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during young age. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *14*, (27), .1-13.

167. Van de Weerd, H. A., Bulthuis, R. J. A., Bergman, A. F., Schlingmann, F., Tolboom, J., Van Loo, P. L. P., and Van Zutphen, L. F. M. (2001). Validation of a new system for the automatic registration of behaviour in mice and rats. *Behavioural Processes*, *53*(1-2), 11-20.

168. Castagné, V., Wolinsky, T., Quinn, L., and Virley, D. (2012). Differential behavioral profiling of stimulant substances in the rat using the LABORAS™ system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *101*(4), 553-563.

169. Eltokhi, A., Kurpiers, B., and Pitzer, C. (2020). Behavioral tests assessing neuropsychiatric phenotypes in adolescent mice reveal strain-and sex-specific effects. *Scientific Reports*, *10*(1), 11263.

170. Kosel, F., Pelley, J. M., and Franklin, T. B. (2020). Behavioural and psychological symptoms of dementia in mouse models of Alzheimer's disease-related pathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *112*, 634-647.

171. Choi, Y., Park, H., Kang, S., Jung, H., Kweon, H., Kim, S., and Kim, E. (2019). NGL-1/LRRC4C-mutant mice display hyperactivity and anxiolytic-like behavior associated with widespread suppression of neuronal activity. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *12*, 250.

172. Zarrinpar, A., Chaix, A., and Panda, S. (2016). Daily eating patterns and their impact on health and disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *27*(2), 69-83.

173. Woodie, L. N., Luo, Y., Wayne, M. J., Graff, E. C., Ahmed, B., O'Neill, A. M., and Greene, M. W. (2018). Restricted feeding for 9 h in the active period partially abrogates the detrimental metabolic effects of a Western diet with liquid sugar consumption in mice. *Metabolism*, *82*, 1-13.

174. Aouichat, S., Chayah, M., Bouguerra-Aouichat, S.,and Agil, A. (2020). Time-restricted feeding improves body weight gain, lipid profiles, and atherogenic indices in cafeteria-diet-fed rats: role of browning of inguinal white adipose tissue. *Nutrients*, *12*(8), 2185.

175. Sifeddine, W., Ba-M'hamed, S., Landry, M., and Bennis, M. (2023). Effect of atomoxetine on ADHD-pain hypersensitization comorbidity in 6-OHDA lesioned mice. *Pharmacological Reports*, *75*(2), 342-357.

176. Spear, L. P. (2016). Consequences of adolescent use of alcohol and other drugs: Studies using rodent models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *70*, 228-243.

177. Aguilera-Méndez, A., Figueroa-Fierros, I., Ruiz-Pérez, X., Godínez-Hernández, D., Saavedra-Molina, A., Rios-Chavez, P., and Palomera-Sanchez, Z. (2024). The Beneficial Effects of Prenatal Biotin Supplementation in a Rat Model of Intrauterine Caloric Restriction to Prevent Cardiometabolic Risk in Adult Female Offspring. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(16), 9052.

178. Felemban, A. H., Alshammari, G. M., Yagoub, A. E. A., Saleh, A., and Yahya, M. A. (2024). Royal Jelly Exerts a Potent Anti-Obesity Effect in Rats by Activating Lipolysis and Suppressing Adipogenesis. *Nutrients*, *16*(18), 3174.

179. Saleh, N. E. H., Ibrahim, M. Y., Saad, A. H., Abdel-Hakeem, E. A., Saleh, R. K., and Habeeb, W. N. (2024). The impact of consuming different types of high-caloric fat diet on the metabolic status, liver, and aortic integrity in rats. *Scientific Reports*, *14*(1), 18602.

180. Meseguer-Beltrán, M., Sánchez-Sarasúa, S., Landry, M., Kerekes, N., and Sánchez-Pérez, A. M. (2023). Targeting neuroinflammation with abscisic acid reduces pain sensitivity in females and hyperactivity in males of an ADHD mice model. *Cells*, *12*(3), 465.

181. Vázquez-González, D., and Corona, J. C. (2023). Pioglitazone enhances brain mitochondrial biogenesis and phase II detoxification capacity in neonatal rats with 6-OHDA-induced unilateral striatal lesions. *Frontiers in Neuroscience*, *17*, 1186520.

182. Fan, H. C., Chang, Y. K., Tsai, J. D., Chiang, K. L., Shih, J. H., Yeh, K. Y., and Li, I. H. (2020). The association between Parkinson's disease and attention-deficit hyperactivity disorder. *Cell Transplantation*, *29*, 0963689720947416.

183. Avale, M. E., Falzone, T. L., Gelman, D. M., Low, M. J., Grandy, D. K., and Rubinstein, M. (2004). The dopamine D4 receptor is essential for hyperactivity and impaired behavioral inhibition in a mouse model of attention deficit/hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, *9*(7), 718-726.

184. Estanislau, C., Veloso, A. W., Filgueiras, G. B., Maio, T. P., Dal-Cól, M. L., Cunha, D. C., and Fernández-Teruel, A. (2019). Rat self-grooming and its relationships with anxiety, dearousal and perseveration: Evidence for a self-grooming trait. *Physiology & Behavior*, *209*, 112585.

185. Kalueff, A. V., Stewart, A. M., Song, C., Berridge, K. C., Graybiel, A. M., and Fentress, J. C. (2016). Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, *17*(1), 45-59.

186. Vileigas, D. F., de Souza, S. L. B., Correa, C. R., de Almeida Silva, C. C. V., de Campos, D. H. S., Padovani, C. R., and Cicogna, A. C. (2021). The effects of two types of Western diet on the induction of metabolic syndrome and cardiac remodeling in obese rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *92*, 108625.

187. Cordeiro, M. M., Biscaia, P. B., Brunoski, J., Ribeiro, R. A., Franco, G. C. N., and Scomparin, D. X. (2021). Vitamin D supplementation decreases visceral adiposity and normalizes leptinemia and circulating TNF-α levels in western diet-fed obese rats. *Life Sciences*, *278*, 119550.

188. Hayes, A. M., Kao, A. E., Ahuja, A., Subramanian, K. S., Klug, M. E., Rea, J. J., and Kanoski, S. E. (2024). Early-but not late-adolescent Western diet consumption programs for long-lasting memory impairments in male but not female rats. *Appetite*, *194*, 107150.

189. Więckowska-Gacek, A., Mietelska-Porowska, A., Wydrych, M., and Wojda, U. (2021). Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: From metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration. *Ageing Research Reviews*, *70*, 101397.

190. [190] Tsan, L., Décarie-Spain, L., Noble, E. E., and Kanoski, S. E. (2021). Western diet consumption during development: setting the stage for neurocognitive dysfunction. *Frontiers in Neuroscience*, *15*, 632312.

191. [191] Mazzoli, A., Crescenzo, R., Cigliano, L., Spagnuolo, M. S., Cancelliere, R., Gatto, C., and Iossa, S. (2019). Early hepatic oxidative stress and mitochondrial changes following western diet in middle aged rats. *Nutrients*, *11*(11), 2670.

192. [192] St-Amand, R., Ngo Sock, É. T., Quinn, S., Lavoie, J. M., and St-Pierre, D. H. (2020). Two weeks of western diet disrupts liver molecular markers of cholesterol metabolism in rats. *Lipids in Health and Disease*, *19*, 1-11.

193. [193] Kramer, B., França, L. M., Zhang, Y., Paes, A. M. D. A., Gerdes, A. M., and Carrillo-Sepulveda, M. A. (2018). Western diet triggers Toll-like receptor 4 signaling-induced endothelial dysfunction in female Wistar rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *315*(6), H1735-H1747.

194. [194] Ferron, A. J. T., Francisqueti, F. V., Minatel, I. O., Silva, C. C. V. D. A., Bazan, S. G. Z., Kitawara, K. A. H., and Ferreira, A. L. A. (2018). Association between cardiac remodeling and metabolic alteration in an experimental model of obesity induced by Western Diet. *Nutrients*, *10*(11), 1675.

195. [195] Rigaudière, J. P., Jouve, C., Capel, F., Patrac, V., Miguel, B., Tournadre, A., and Demaison, L. (2024). An experimental model of western diet in female Wistar rats leads to cardiac hypoxia related to a stimulated contractility. *Journal of Physiology and Biochemistry*, *80*(2), 287-302.

196. [196] Attal, K., Wickman, J. A., Kojima, S., Blythe, S. N., and Toporikova, N. (2021). Time-restricted feeding drives periods of rapid food consumption in rats fed a high-fat diet with liquid sucrose. *Obesity Medicine*, *24*, 100347.

197. Olsen, M. K., Choi, M. H., Kulseng, B., Zhao, C. M., and Chen, D. (2017). Time-restricted feeding on weekdays restricts weight gain: A study using rat models of high-fat diet-induced obesity. *Physiology & Behavior*, *173*, 298-304.

198. Ferreira, A., Castro, J. P., Andrade, J. P., Madeira, M. D., and Cardoso, A. (2018). Cafeteria-diet effects on cognitive functions, anxiety, fear response and neurogenesis in the juvenile rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, *155*, 197-207.

199. Ke, X., Fu, Q., Sterrett, J., Hillard, C. J., Lane, R. H., and Majnik, A. (2020). Adverse maternal environment and western diet impairs cognitive function and alters hippocampal glucocorticoid receptor promoter methylation in male mice. *Physiological Reports*, *8*(8), e14407.

200. Marwitz, S. E., Woodie, L. N., and Blythe, S. N. (2015). Western-style diet induces insulin insensitivity and hyperactivity in adolescent male rats. *Physiology & Behavior*, *151*, 147-154.

201. Kalyan-Masih, P., Vega-Torres, J. D., Miles, C., Haddad, E., Rainsbury, S., Baghchechi, M., and Figueroa, J. D. (2016). Western high-fat diet consumption during adolescence increases susceptibility to traumatic stress while selectively disrupting hippocampal and ventricular volumes. *Eneuro*, *3*(5), 1-1.

202. Dutheil, S., Ota, K. T., Wohleb, E. S., Rasmussen, K., and Duman, R. S. (2016). High-fat diet induced anxiety and anhedonia: impact on brain homeostasis and inflammation. *Neuropsychopharmacology*, *41*(7), 1874-1887.

203. Morris, M. J., Hasebe, K., Shinde, A. L., Leong, M. K., Billah, M. M., Hesam-Shariati, S., and Kendig, M. D. (2024). Time-restricted feeding does not prevent adverse effects of palatable cafeteria diet on adiposity, cognition and gut microbiota in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *134*, 109761.

204. Carteri, R. B., Menegassi, L. N., Feldmann, M., Kopczynski, A., Rodolphi, M. S., Strogulski, N. R., and Portela, L. V. (2021). Intermittent fasting promotes anxiolytic-like effects unrelated to synaptic mitochondrial function and BDNF support. *Behavioural Brain Research*, *404*, 113163.

205. Custodio, R. J. P., Hobloss, Z., Myllys, M., Hassan, R., González, D., Reinders, J., and Ghallab, A. (2023). Cognitive functions, neurotransmitter alterations, and hippocampal microstructural changes in mice caused by feeding on western diet. *Cells*, *12*(18), 2331.

206. Sturman, O., Germain, P. L., and Bohacek, J. (2018). Exploratory rearing: a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. *Stress*, *21*(5), 443-452.

207. Davids, E., Zhang, K., Tarazi, F. I., and Baldessarini, R. J. (2003). Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Brain Research Reviews*, *42*(1), 1-21.

208. Sengupta, P. (2013). The laboratory rat: relating its age with human's. *International Journal of Preventive Medicine*, *4*(6), 624–630.

209. Cizek, L. J., and Nocenti, M. R. (1965). Relationship between water and food ingestion in the rat. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, *208*(4), 615-620.

210. Odum, J., Tinwell, H., Jones, K., Van Miller, J. P., Joiner, R. L., Tobin, G., and Ashby, J. (2001). Effect of rodent diets on the sexual development of the rat. *Toxicological Sciences*, *61*(1), 115-127.

211. Gong, H., Han, Y. W., Sun, L., Zhang, Y., Zhang, E. Y., Li, Y., and Zhang, T. M. (2016). The effects of energy intake of four different feeding patterns in rats. *Experimental Biology and Medicine*, *241*(1), 52-59.

212. Oliva, L., Aranda, T., Caviola, G., Fernández-Bernal, A., Alemany, M., Fernández-López, J. A., and Remesar, X. (2017). In rats fed high-energy diets, taste, rather than fat content, is the key factor increasing food intake: a comparison of a cafeteria and a lipid-supplemented standard diet. *PeerJ*, *5*, e3697.

213. Creswell,J. W.(2021). *A concise introduction to mixed methods research*. London: SAGE publications, 5.

214. İnternet: MedChemExpress (2023). *Desipramine hydrochloride | Serotonin Transporter Inhibitor.* Url: https://www.medchemexpress.com/Desipramine_hydrochloride.html Erişim Tarihi: 05 Mayıs 2023.

215. Wickens, J. R., Hyland, B. I., and Tripp, G. (2011). Animal models to guide clinical drug development in ADHD: lost in translation?. *British Journal of Pharmacology*, *164*(4), 1107-1128.

216. Khazipov, R., Zaynutdinova, D., Ogievetsky, E., Valeeva, G., Mitrukhina, O., Manent, J. B., and Represa, A. (2015). Atlas of the postnatal rat brain in stereotaxic coordinates. *Frontiers in Neuroanatomy*, *9*, 161.

EKLER

EK-1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

18-25 Aralık 2017

DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

Sayın Enes Bahadır KILIÇ

Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) ve Deney Hayvanları Araştırma Merkezi (GAÜNDAM) tarafından düzenlenen 80 saatlik ***"Bilimsel Araştırmalarda Deney Hayvanları Kullanım Kursu"*** *nu ve sınavını başarıyla tamamlamış ve bu belgeyi almaya hak kazanmıştır.*

Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK
Gaziantep Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Ali GÜR
Gaziantep Üniversitesi Rektörü

EK-1. (devam) Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

GAZİANTEP UNIVERSITY

18-25 December 2017

CERTIFICATE OF ANIMAL USE IN SCIENTIFIC RESEARCH

Dear Enes Bahadır KILIÇ

has successfully completed the 80 hours course and passed the exam of ***"Course for Animal Use in Scientific Research"*** *organized by the Gaziantep University Local Ethics Committee of Animal Research and Research Center for Experimental Animals.*

Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK
Gaziantep University
Head of Local Ethics Committee of Animal Research

Prof. Dr. A[illegible]GUR
Gaziantep University Rector

EK-2. Hayvan Deneyleri Etik Kurul Onayı

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	TOPLANTI YERİ
11.01.2022	1	Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı *(Türkçe ve İngilizce)*	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan sıçanlarda aralıklı açlık ve batı tarzı diyetinin hastalık belirteçleri ile ilişkisinin karşılaştırılması Comparison of the relationships of ıntermittent fasting and western diet with disease markers attention deficit and hyperactivity disorder in rats
	Başvuru Tarihi	04.01.2022
	Protokol no	232
	Kullanılacak deney hayvanı (tür/ırk/cinsiyet/sayı)	Sıçan / Wistar-Albino / Erkek / 40

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:** 2022/1
	☒ Kabul ☐ Red Arş. Gör. Enes Bahadır KILIÇ'ın yürütücüsü olduğu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, başvurunun Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesince "uygun" olduğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

Yürütücü	Arş. Gör. Enes Bahadır KILIÇ Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Araştırmacılar	Prof. Dr. Eda KÖKSAL

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Ünvanı/Adı/Soyadı	**Kurumu**	**İlişki**	**Katılım**	**İmza**
Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK (Başkan)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	H	E	
Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.	H	E	
Prof. Dr. Sibel OĞUZKAN BALCI (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD.	H	E	
Prof. Dr. Emine Elçin EMRE (Üye)	GAÜN Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	H	E	
Prof. Dr. Can DEMİREL (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	H	E	
Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.	H	E	
Doç. Dr. Merve GÖYMEN (Üye)	GAÜN Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD.	H	E	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Gülbin KAVAK (Üye)	GAÜN Tıp F. Radyasyon Onkolojisi AD., GAÜNDAM Müdür Yrd.	H	E	
Veteriner Hekim Filiz BİÇİCİ (Üye)	GAÜN Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (GAÜNDAM)	H	E	
Veteriner Hekim Celal ÖZSÖYLER (Üye)	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi Hayvanat Bahçesi	H	E	
Avukat Orhan BEYAZ (Üye)	Serbest, Dernek Üyesi	H	E	

E: Evet, H: Hayır

EK-3. Hayvan Deneyleri Ön Çalışma Onayı

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	TOPLANTI YERİ
13.10.2022	8	Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı *(Türkçe ve İngilizce)*	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan sıçanlarda aralıklı açlık ve batı tarzı diyetinin hastalık belirteçleri ile ilişkisinin karşılaştırılması Comparison of the relationships of intermittent fasting and western diet with disease markers attention deficit and hyperactivity disorder in rats
	Başvuru Tarihi	26.09.2022
	Protokol no	281
	Kullanılacak deney hayvanı (tür/ırk/cinsiyet/sayı)	Sıçan / Wistar Albino / Erkek / 4

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:** 2022/50
	☒ Kabul ☐ Red Arş. Gör. Enes Bahadır KILIÇ'ın yürütücüsü olduğu ve yukarıda ön çalışma başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, başvurunun Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesince "uygun" olduğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

Yürütücü	Arş. Gör. Enes Bahadır KILIÇ Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Araştırmacılar	Prof. Dr. Eda KÖKSAL

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Ünvanı/Adı/Soyadı	**Kurumu**	**İlişki**	**Katılım**	**İmza**
Prof. Dr. Piraye KERVANCIOĞLU (Başkan)	GAÜN Tıp Fakültesi Anatomi AD.	H	E	
Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN (Başkan Yardımcısı)	GAÜN Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.	H	E	
Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	H	H	
Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.	H	E	
Prof. Dr. Sibel OĞUZKAN BALCI (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD.	H	E	
Prof. Dr. Emine Elçin EMRE (Üye)	GAÜN Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	H	E	
Prof. Dr. Can DEMİREL (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	H	E	
Doç. Dr. Haluk ŞEN (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Üroloji AD.	H	E	
Doç. Dr. Merve GÖYMEN (Üye)	GAÜN Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD.	H	E	
Dr. Öğr. Üyesi A. Sarper BOZKURT (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.	H	H	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Gülbin KAVAK (Üye)	GAÜN Tıp F. Radyasyon Onkolojisi AD.	H	E	
Veteriner Hekim Filiz BİÇİCİ (Üye)	GAÜN Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (GAÜNDAM)	H	E	
Veteriner Hekim M. Celal ÖZSÖYLER (Üye)	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi Hayvanat Bahçesi	H	H	
Avukat Orhan BEYAZ (Üye)	Serbest, Dernek Üyesi	H	E	

E: Evet, H: Hayır

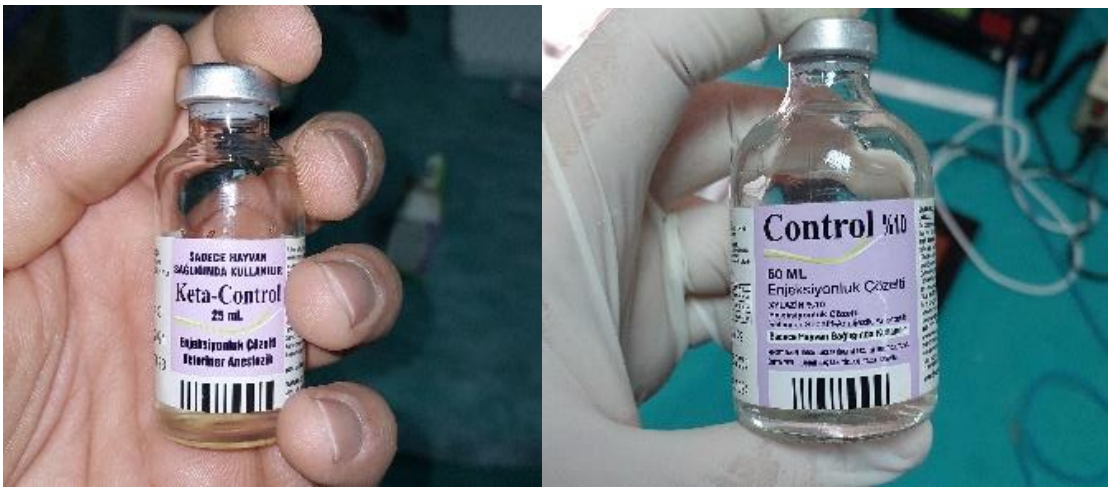
EK-4. 6-OHDA Uygulama Prosedürü

Denekler önce tartıldı. Deneklerin ağırlıklarına göre ketamin/ksilazin anestezik karışımı ve Desipramin hidroklorür miktarları ayarlandı. Deneklere norepinefrinin bloke olması için Desipramin Hidroklorür 20 mg/kg olacak şekilde anesteziden 20-30 dk önce intraperitoneal (i.p.) olarak verildi ve 30 dk sonra deneklere anestezi verildi (i.p.). Stereotaksi cihazına 25 µL'lik 30 g'lık Carpule marka Hamilton şırıngası yerleştirildi. Şırıngaya 6-OHDA karışımı veya çözücü karışım (sham) deney grubuna göre konuldu. Anesteziye giren denekler sırayla boyları ölçüldükten sonra stereotaksi cihazına yerleştirilerek intracisternal (i.c.) enjeksiyon için hazırlandı. Hareketsiz olan sıçanlar bu cihazda sabitlendikten sonra kafanın üst kısmında kulakların arasındaki bölgeye 1 cm uzunluğunda kesi yapıldı. Kesi yapıldıktan sonra beyin atlasına göre beynin orta noktasına iğne sabitlendikten sonra (X=0 ve Y=0) hafif yukarı kaldırılıp X=+0.6 mm ve Y=+2 mm koordinatları ayarlandı. Bu koordinatların olduğu noktaya küçük bir işaret koyularak drill ile kafatasına küçük bir delik açıldı. Açılan deliğe şırınga getirilerek kafatası kemiği ile eşitlendikten sonra (Z=0) Z koordinatı -1.3 mm olacak şekilde beyne yavaşça girildi. Ardından kanama varsa durdurulması sağlandı. Yaklaşık bir dk beklendikten sonra ortalama 30-35 µg 6-OHDA içeren 3 µL karışım 1.5 µL/dk olacak şekilde enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra yaklaşık 2 dk enjektör içeride kaldı. Ardından yine çok yavaş bir şekilde enjektör çıkarıldı. Alkol ile temizlendi. Enjeksiyon yapılan deneklerin kafatasındaki deliğe kemik tozu sürüldükten sonra kesi yapılan kısım sütur atılarak kapatıldı. Hot plate'e alınarak uyanmaları beklendi. Bu bekleyiş esnasında deneklerin gözlerinin kurumaması için önce kısa aralıklarla serum fizyolojik damlatıldı. Sonrasında göz merhemi sürüldü. Uyanan denekler kendi deney gruplarına gönderildi.

Anestezi uygulaması

Deneklerde anestezi uygulaması ketamin ve ksilazin karışımı olarak yapıldı. 60 mg/kg ketamin ile 20 mg/kg ksilazin oranı ile anestezik karışım hazırlandı. Deneklere ağırlıkları oranında i.p. olarak verildi. İlk kez anestezi alan deneklere ise küçük olduklarından dolayı karışım %10 oranında serum fizyolojik (%0.9 NaCl içeren izotonik solüsyon - salin) ile seyreltilerek 1 mL olarak verildi.

EK-4. (devam) 6-OHDA Uygulama Prosedürü



Resim 1. Uygulanan anestezik maddeler

Desipramin uygulaması

Desipramin hidroklorid, antidepresan etkili bir etken maddedir. Trisiklik antidepresanlar sınıfına aittir ve depresyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Desipramin sinir liflerinin büyümesini uyarıcı etki yapar ve nörotransmitter dengesini etkiler. Lezyonlu sıçanlarda kullanım sebebi ise sonrasında enjekte edilecek maddelerin sinir hücrelerine hasar vermesini engellemektir. Deneyimiz özelinde ise 6-OHDA uygulaması seçici olarak dopaminleri inhibe ettiği için bu durum nöron dejenerasyonuna da sebep olmaktadır. Desipramin ise nöroadrenerjik nöronların korunmasının yanı sıra norepinefrin taşıyıcıları (NAT) ve dopamin taşıyıcılarını (DAT) inhibe etmekle görevlidir [182], [214]. Desipramin enjeksiyonunun kontrol grubuna da verilmesinin temel amacı tüm faktörleri eşitlemek ve DEHB oluşumunu sağlayan dopamin metabolizmasının tek başına deneyde ana odak olmasını sağlamaktır [142]. Deneyimizde referans çalışmalar baz alınarak 20 mg/kg olacak şekilde 6-OHDA uygulamasından 30 dk önce verilmiştir. Çalışmada kullanılan Desipramin Hidroklorid MedChemExpress firmasından 100 mg'lık toz formunda (CAS No.: 58-28-6) temin edilmiştir ve 2 mg Desipramin alınıp 1 mL salin ile tamamlanmıştır. Bu oran sabit olacak şekilde stok çözelti hazırlanarak deneklerin ağırlıkları oranında i.p. olarak verilmiştir.

EK-4. (devam) 6-OHDA Uygulama Prosedürü



Resim 2. Hassas terazi yardımıyla Desipramin stok çözelti hazırlanması

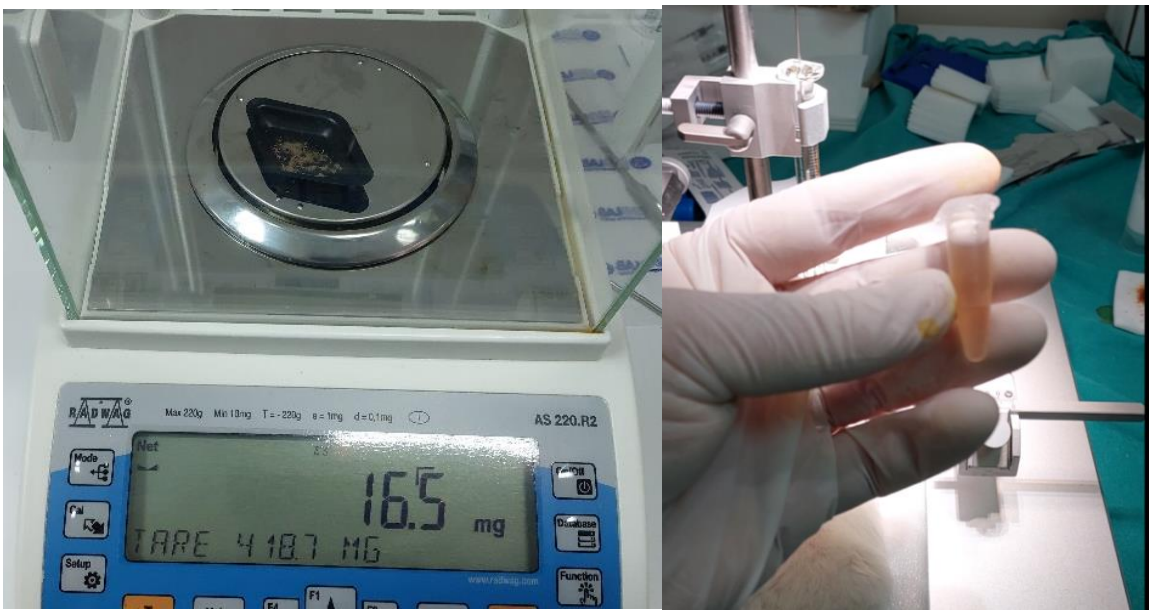
6-OHDA ve sham uygulanması

6-OHDA dopamin antagonisti olarak işlev gören bir nörotoksindir. Seçici olarak dopaminerjik nöronları yok eder ve nörotransmiter dopaminin bir antagonistidir. COX-2 (siklooksijenaz-2) aktivasyonunu teşvik ederek proinflamatuar sitokin IL-1β salgılanması ve PGE'ye yol açar. 6-OHDA, parkinson hastalığı, DEHB ve Lesch-Nyhan sendromunun araştırılması için kullanılmaktadır. 6-OHDA tedavisinde ana nokta striatum bölgesine giriş yapılarak oradaki dopaminlerin tahrip edilmesini sağlamaktır. Model genel olarak 5 günlük denekler üzerinde uygulanırken daha büyük yaşlarda da uygulama yapılabilmektedir. Yaşa ve miktara bağlı olarak hassas ayarlamalar yapılarak model oluşturulabilmektedir. Ölçülebilir şartlar altında dopaminin %55'ten fazlası tükenirse deneklerin DEHB olduğu kabul edilmektedir [143], [215]. 6-OHDA enjeksiyonu beynin iç kısmına enjekte edilmesi gerektiği için hassas parametrelerle mikroenjeksiyon uygulanması gerekir. Bunun için askorbik asitle (aa) hazırlanan çözücü bir ortama ihtiyaç vardır.

EK-4. (devam) 6-OHDA Uygulama Prosedürü

Çözücü hazırlanması için askorbik asit (aa) ve salin alındı. %0,1'lik aa çözeltisi için 10 mg aa tartılarak tüpe alındı. Ardından 10 mL salin eklenerek %0,1'lik aa çözeltisi hazırlandı. Askorbik asit MedChemExpress firmasından 1 g'lık toz formunda (CAS No: 50-81-7) alındı. Bu çözücü (sham) hastalık grubu için 6-OHDA çözdürülerek, kontrol grubu için ise bu haliyle verildi.

6-OHDA çözeltisi için ise MedChemExpress firmasından 100 mg'lık toz formunda (CAS No.: 58-28-6) 6-OHDA temin edildi. Her bir deneğin en az 30 µg 6-OHDA çözeltisi alması gerektiği için 16,5 mg 6-OHDA toz formunda tartıldı. Ardından 1,5 mL'ye tamamlandı. İyice karıştırılan karışım tamamen homojen hale geldikten sonra deneklere verilmek üzere hazırlandı. Son durumda 1 mL çözeltide 11 mg 6-OHDA bulunmaktaydı. Deneklerin en az 3 µL çözelti alması planlandı. Bu durumda her bir denek ortalama 33 µg 6-OHDA almış oldu.



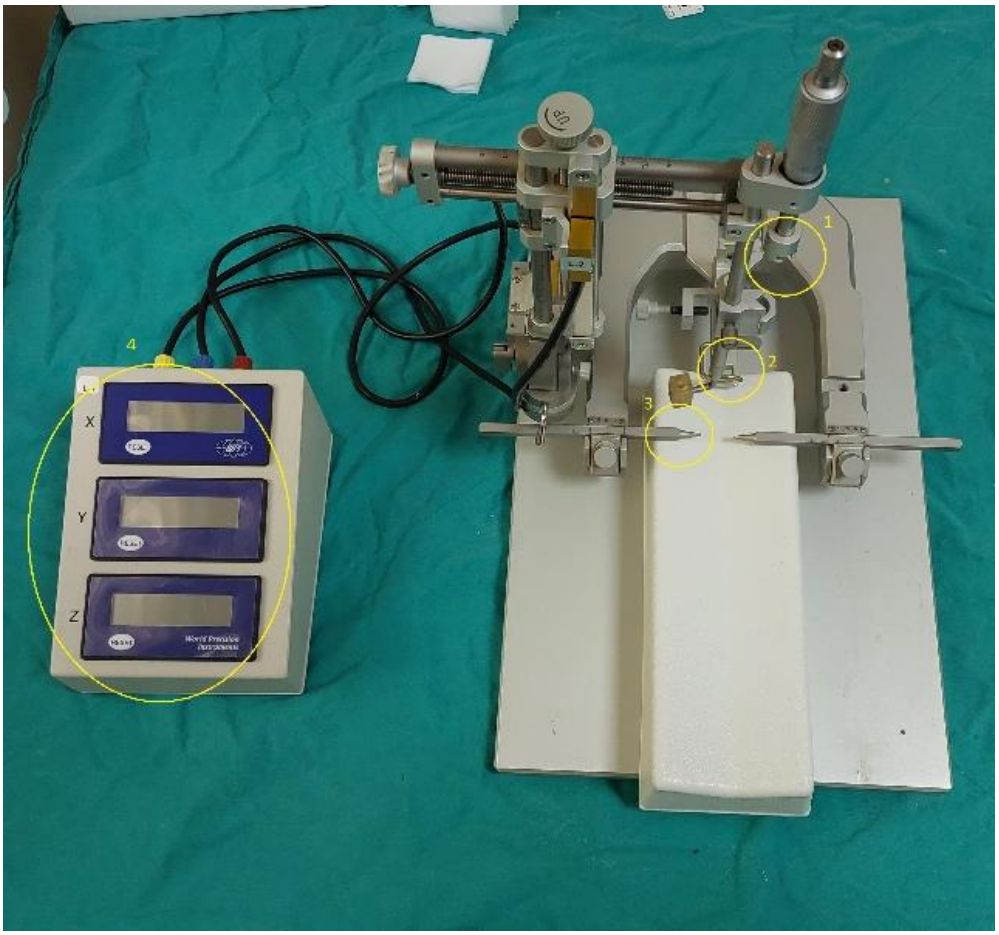
Resim 3. 6-OHDA toz formunda tartılması (6-OHDA kafesteki siyah kâsede bulunan kahverengi maddedir) ve enjekte edilmeye hazır 6-OHDA çözeltisi.

Stereoksi cihazı ve uygulaması

Stereotaksi cihazı beyin bölgesine enjeksiyon veya benzer uygulamalar yapılmasını sağlayan bilgisayarlı veya manuel olabilen bir cihazdır. Hassas parametreleri görmeyi sağlayan yapısı sayesinde beyne hasar vermeden işlem yapılmasını sağlar.

EK-4. (devam) 6-OHDA Uygulama Prosedürü

Ucuna yerleştirilen Hamilton iğnesi vasıtasıyla enjeksiyonu mümkün kılar. Bu enjektör 5 µL'lik kapasitesiyle daha hassas enjeksiyon sağlamaktadır.





Resim 4. Stereotaksi cihazı genel görünümü (Üstte; 1: Hamilton şırınga yuvası, 2: Burun ve diş sabitleme kısmı, 3: Kulak sabitleme çubukları, 4: Koordinat göstergesi) ve Hamilton şırıngası (altta)

EK-4. (devam) 6-OHDA Uygulama Prosedürü



Resim 5. Stereotaksi cihazı ayarlanmış koordinatlar

Denekler için kontrol grubuna 3 µL sham (%0.1'lik aa çözeltisi) ve hastalık gruplarına 3 µL 6-OHDA (30 – 35 µg 6-OHDA içeren aa çözeltisi) enjekte edilmiştir. Rat beyin atlası ve benzer çalışmayı yapan başka bir araştırma baz alınarak striatum bölgesine giriş yapılarak bu bölgedeki dopaminlerin tükenmesi amaçlanmıştır [159], [216]. İşlem öncesinde denekler anestezi altına alındı. Daha sonra denekler dişleri ön tarafa sabitlenerek iki kulağının iç kısmına sabitleme aparatları takıldı. Bu sayede deneğin kafatası düz ve sabit bir hale geldi. Önce antiseptik solüsyon BATTICON kafatası derisine sürüldü. Ardından bir cm'lik kesi açıldı. Açılan kesi sonrasında rat beyin atlasına göre bregma ve lambda kısımları net olarak görüldü. Ardından lambda bölgesine iğne ucu sabitlendikten sonra cihaz koordinatları sıfırlandı. Modelin baz alındığı çalışmaya dayanarak mediolateral (ML)=+0.6mm, anterioposterior (AP)=+2.8mm ve dorsoventral (DV)= -2.6 mm koordinatları ayarlandı (Resim 4.5). ML ve AP koordinatları ayarlandıktan sonra iğne ucunun denk geldiği yerde drill ile kafatası delindi. Kanamaya sebebiyet vermemek için işlem azami hassasiyetle gerçekleştirildi. Kafatası delindikten sonra büyüteç yardımıyla iğne ucu kafatası kemiği ile aynı düzeye getirildikten sonra 2.6 mm derinliğine indirildi. Orada yaklaşık 1 dk kadar beklendi. Sonrasına şırıngada yer alan solüsyon dakikada 1.5 µL olacak şekilde enjekte edildi.

EK-4. (devam) 6-OHDA Uygulama Prosedürü

Enjeksiyon bittikten sonra bir süre daha iğne içeride kaldıktan sonra yavaşça çıkarıldı. Deneklerin kafatasındaki deliğe kemik tozu sürüldükten sonra hot plate'e alınarak kesi yapılan kısım sütur atılarak kapatıldı. İğne ucu alkolle temizlendikten sonra yeniden doldurulduktan ve işlem her bir denek için bu şekilde tekrar edildi.

Stereotaksi cihazının koordinatlarının anlamı şu şekildedir.

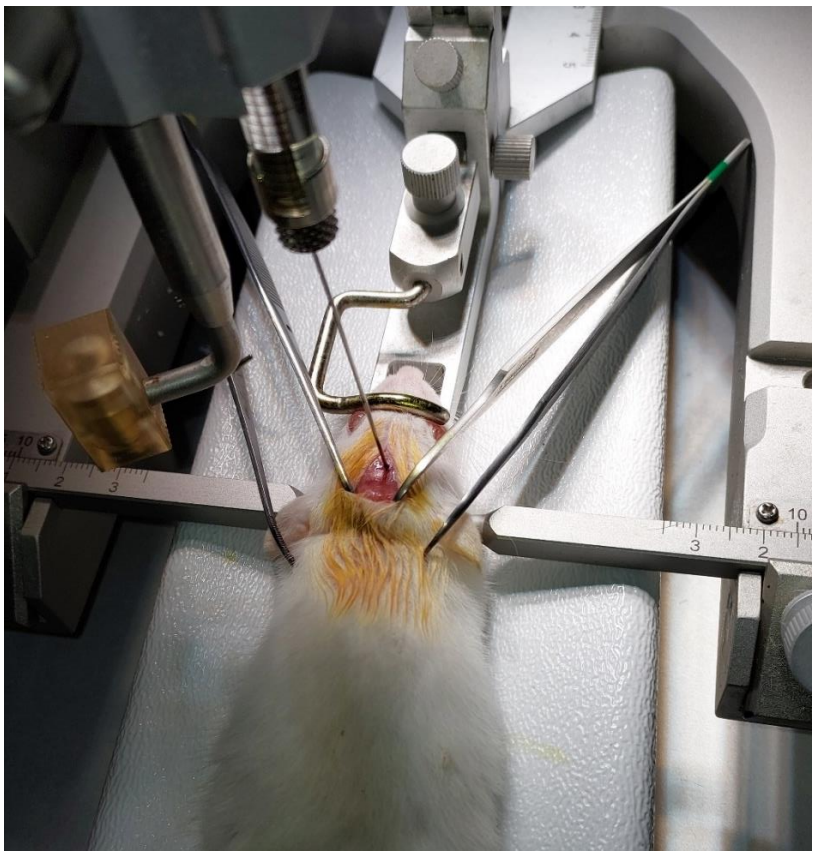
X = ML ekseni ifade eder. Baz alınan noktadan sola doğru gidildikçe artı değer alır. Sağ – sol ilerleme için X değerine bakılır.

Y = AP ekseni ifade eder. Baz alınan noktadan yukarı doğru çıkıldıkça artı değer alır. Yukarı ve aşağı doğru hareketler yapıldığında Y değeri kontrol edilir.

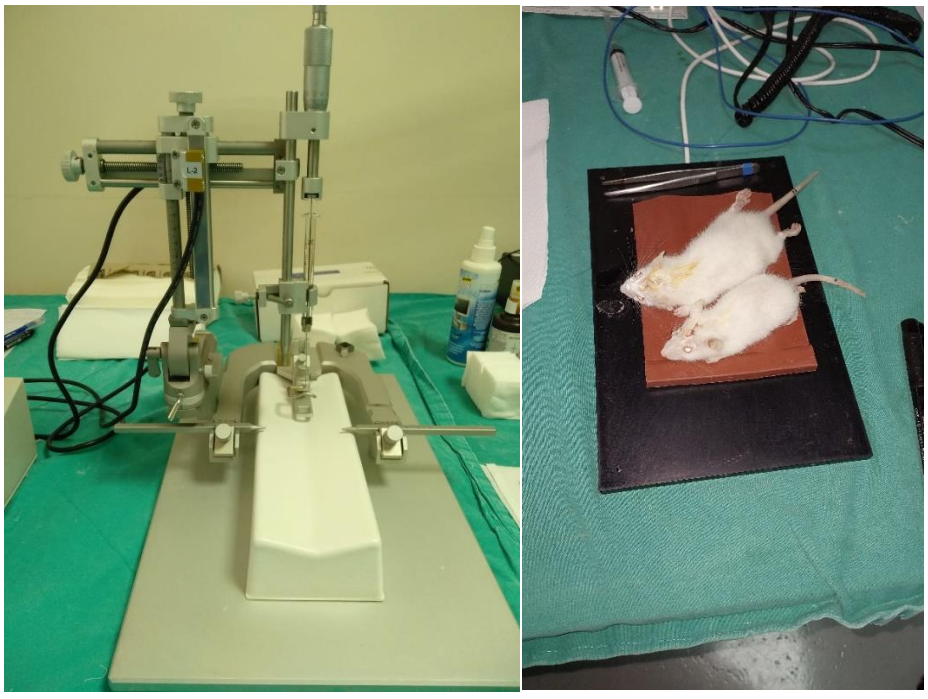
Z = DV ekseni ifade eder. Baz alınan noktadan derine inildikçe eksi değer alır. Enjeksiyon gibi işlemlerde inilmek istenen bölge için Z değerine bakılır.

6-OHDA yöntemiyle yapılan DEHB çalışmalarında baz alınan nokta rat beyin atlasına göre lambdadır. Çalışmamızda da lambda noktası baz alınarak ayarlamalar yapılmıştır. Resim 4.6'da işlem sırasında lambda noktası görülebilmektedir (iğne ucunun altında kalan kısım).

EK-4. (devam) 6-OHDA Uygulama Prosedürü

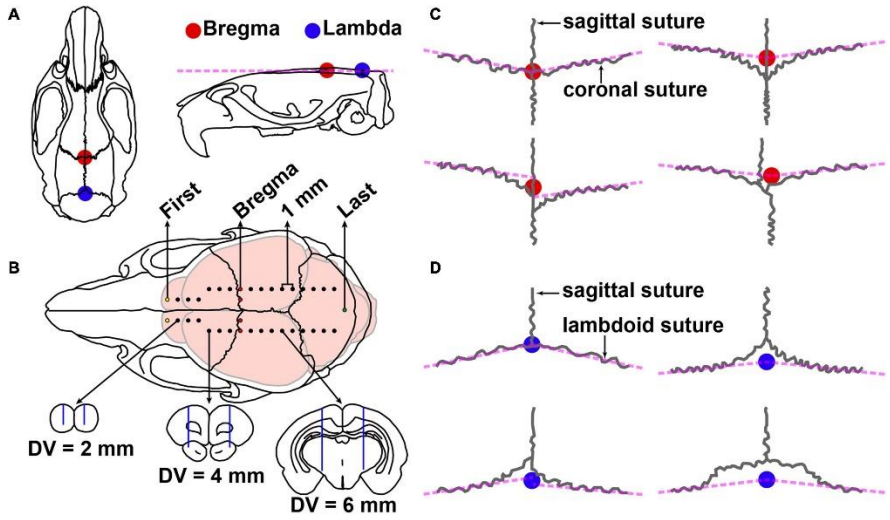


Resim 6. Lambdaya göre koordinatları ayarlanmış enjeksiyon bölgesi ve enjeksiyon yapılma aşaması.



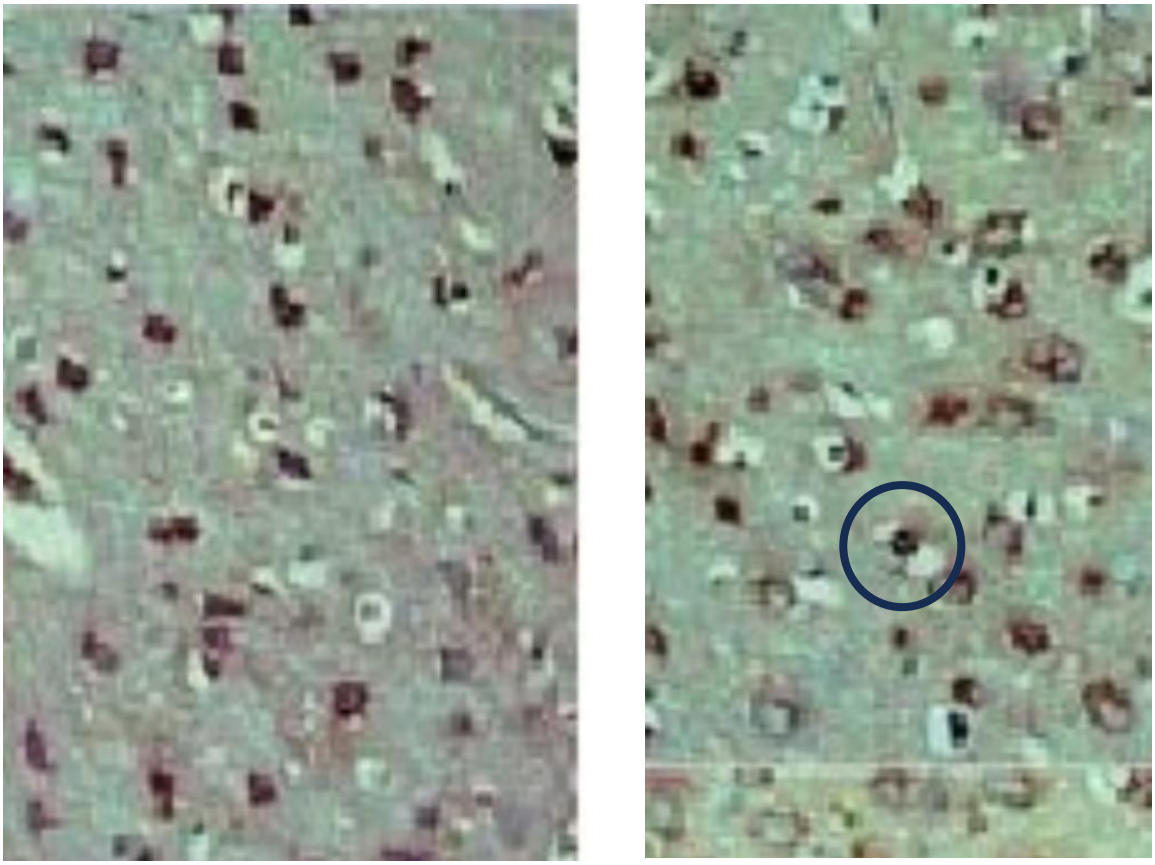
Resim 7. Hamilton şırıngası takılmış stereotaksi cihazı ve hot plate'e konulan denekler

EK-4. (devam) 6-OHDA Uygulama Prosedürü



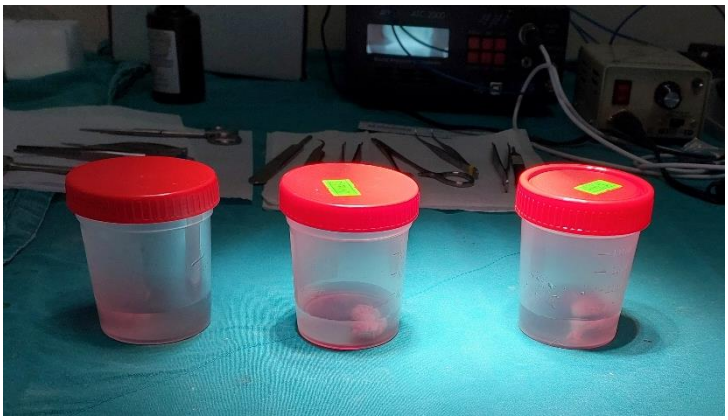
Resim 8. Stereotaksi çalışmalarında kullanılan rat beyin atlası genel görünümü

EK-5. Beyin Görüntüleme Prosedürü



A B

Resim 9. Beyin kesiti immün boyama analizi. (A: Dopaminin tükendiği denek örneği, B: Kontrol grubu örneği (daire içine alınan kısım dopamin boyanmasını göstermektedir.)



Resim 10. Ön çalışma deneklerinden elde edilen beyin dokuları

%10 formalinde saklanan dokular parafin bloklara gömüldü. Gömme işlemi için doku kasetleri hazırlandı. Kasetlere 45 °C'de parafin döküldü. Kesilecek doku kesitleri forsepsle kasetlerin yüzeyine bakacak şekilde yerleştirildi. Hemen derin dondurucuda soğutuldu.

EK-5 (devam). Beyin Görüntüleme Prosedürü

15 dakika soğutulduktan sonra bloklar kasetlerden çıkarıldı ve kesit alınana kadar +4 °C'de tutuldu. Mikrotom kullanılarak 3 μm kalınlığında kesitler alındı. Dokular sıcak su banyosunda deparafinize edildi ve iki fırça kullanılarak bir lam üzerine yerleştirildi. Deparafinizasyon/rehidratasyon işlemi yapıldı. Dokular 10 dakika ksilen içinde tutuldu. Daha sonra 5'er dakika alkol serisi (%100, 95, 90, 80, 70) uygulandı. Son olarak lamlar PBS'de 5 dakika bekletildi ve antijen geri kazanım solüsyonu hazırlanana kadar kurumasını önlemek için ddH2O'da bekletildi. Endojen peroksidazı inhibe etmek için lamlar hidrojen peroksit tamponunda ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Sürenin sonunda 5 dakika boyunca ddH2O'da iki kez yıkandı. Lamlar 100 °C'de antijen geri kazanım solüsyonunda 10 dakika bekletildi ve ardından oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. 5 dakika boyunca iki kez ddH2O ile yıkandı. Dokular oda sıcaklığında 400 μL normal bloklama solüsyonunda 1 saat bekletildi ve PBS ile yıkandı. Fazla PBS, kurutma kâğıdı ile uzaklaştırıldı ve yıkama tamponu (0,5 ml Tween 20 + 1000 ml PBS) ile 10 dakika yıkandı. Avidin/Biotin blokajı için 400 mikrolitre solüsyon oda sıcaklığında 1 saat bekletildi. PBS tamponu eklendi ve fazlalık uzaklaştırılarak yıkama tamponu ile 10 dakika yıkandı. Birincil antikor boyama için TH antikoru seyreltme tamponu ile seyreltildi ve dokulara 400 mikrolitre uygulandı. Karanlıkta +4 ºC'de 12 saat inkübe edildi. Sürenin sonunda PBS ile yıkandı ve yıkama tamponunda iki kez 10 dakika bekletildi. 400 μL sekonder antikor ile 37 ºC'de 45 dakika karanlıkta inkübe edildi. Dokular PBS ile yıkandı, fazlalık uzaklaştırıldı ve oda sıcaklığında yıkama tamponu ile yıkandı. Streptavidin-HRP inkübasyonu için 400 μL uygulandı ve 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. PBS ile yıkandı, fazlası uzaklaştırıldı ve yıkama tamponu ile iki kez 10 dakika yıkandı. Son olarak, dokular 400 μL DAB kiti ile boyandı ve boyama tamamlanana kadar PBS ile çalkalandı. Dokular bir lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskobu altında incelendi (Primo Star, Zeiss).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı , adı	: Enes Bahadır KILIÇ
Uyruğu	: T.C.

Eğitim

Derece	**Eğitim Birimi**	**Mezuniyet Tarihi**
Doktora	Gazi Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı	Devam ediyor
Yüksek Lisans	Hasan Kalyoncu Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı	2018
Lisans	Hacettepe Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2014
Lise	Hasan Çapan Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi

Yıl	**Yer**	**Görev**
2017 - Devam ediyor	Gaziantep Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2016 - 2017	Hasan Kalyoncu Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Kilic, E. B., and Koksal, E. (2024). The interaction between attention deficit and hyperactivity disorder and nutrition. *Current Nutrition Reports*, *14*(1), 1.

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler :

1. Kilic, E. B., and Görücü Yılmaz, Ş. (2019). Cırcadıan Rhythm, Epıgenomes And Nutrıgenetıcs Inobesıty Treatment. III. Internatıonal Zeugma Congress On Scıentıfic Researches, 121-122. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No: 5859465)

2. Ayaz, A., Küçükkaraca, H., Kılıç E.B., Kınay, G., Macit, A., Bellikci Koyu, E., Akyol Mutlu, A., Nergiz, Ü.R., Büyüktuncer Demirel, Z., ve Besler H. T. (2014). *Adölesanlarda öğün alışkanlığının belirlenmesi.* IX. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No: 5148238)

C. Yazılan ulusal/uluslararası kitaplar veya kitaplardaki bölümler:

1. Kılıç, E. B., Meriç, Ç. S., Lüle, N. O., ve Deveci, H. A. (2022). Functional Foods And Nutraceuticals: Bioactive Compounds, Bölüm Adı:(Overview Of The Effects Of Flavonoids On Health). Ed: H. A. Deveci, İngilizce(Bilimsel Kitap) (Yayın No: 7727612)

2. Kılıç, E. B., ve Akkol, F. B. Y. (2022). Eliminasyon diyetleri ve sağlık üzerindeki etkileri. *Sağlık & Bilim 2022: Beslenme-2*, 57. Edi: B. Hatice, İstanbul: Efe Akademi Yayınları, (Bilimsel Kitap) (Yayın No: 9184202)

3. Kılıç, E. B., Meriç, Ç. S., Lüle, N. O., ve Deveci, H. A. (2021). Tıp ve sağlık araştırmaları: araştırma ve uygulama, bölüm adı:(omega-3: besin kaynakları, biyolojik aktiviteleri ve insan sağlığına etkileri). Editör: H. Demir, Türkçe(Bilimsel Kitap) (Yayın No: 7349413)

E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında

1. Kılıç, E. B., ve Yurttagül, S.M. (2018). *Piyasada satılan Antep fıstıklarının mineral içeriği ve tüketim durumları.* Zeugma Sağlık Araştırmaları Sempozyumu (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No: 5148259)

2. Yılmaz, H., Kılıç E. B., Çelik Gençoğlu, H. U., ve Erbağcı, M.A. (2015). *Krill yağı ve insan sağlığına olumlu etkileri: literatür taraması.* Hacettepe Beslenme ve Diyetetik Günleri V. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu (Tam Metin Bildiri/Poster) (Yayın No: 5148254)

3. Yılmaz, H., Kılıç E. B., Erbağcı, M.A., ve Çelik Gençoğlu, H. U. (2015). *Flavanoidlerin kronik hastalıklarla ilişkisi: literatür taraması*. Hacettepe Beslenme Ve Diyetetik Günleri V. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No: 7007479)

4. Erbağcı, M.A., Çelik Gençoğlu, H. U., Kılıç E. B., ve Yılmaz, H. (2015). *Obezite ve D vitamini ilişkisi: literatür taraması.* 1. İstanbul Ulusal Beslenme Ve Diyetetik Kongresi (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No: 7007469) -

Hobiler

Kitap okumak, belgesel izlemek



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...