

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
TFZ-2017-0003**

**YÜKSEK KALORİLİ DİYETLE OLUŞTURULAN
OBEZİTENİN ÖĞRENME VE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Pınar CENİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Gökhan CESUR**

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF-15016 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2017

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim DalıProgramı çerçevesinde
tarafından hazırlanan “.....” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından
Doktora/Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:/...../.....

Üye (T.D.) :
*(Ünvanı, Adı Soyadı)(Üniversite)(İmza)

Üye :
*(Ünvanı, Adı Soyadı)(Üniversite)(İmza)

Üye :
*(Ünvanı, Adı Soyadı)(Üniversite)(İmza)

Üye :
*(Ünvanı, Adı Soyadı)(Üniversite)(İmza)

Üye :
*(Ünvanı, Adı Soyadı)(Üniversite)(İmza)

ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsününtarih vesayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım esnasında deneyimlerini ve bilgi birikimini benden esirgemeyen, yardımlarıyla bana yol gösteren çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Gökhan CESUR'a, çalışmalarım ve eğitimim esnasındaki tüm katkılarından dolayı ADÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Rauf Onur Ek'e teşekkürü borç bilirim.

Laboratuvar içerisinde beraber çalışmaktan mutlu olduğum, tez çalışmamda deney aşamalarının kurulumu ve uygulanmasında tezin başlangıcından sonuna kadar her aşamasında desteklerini, katkılarını ve bilgilerini esirgemeyen Araş. Gör. Ferhat ŞİRİNYILDIZ'a, Araş. Gör. Dr. Cenk ORAK'a ve Araş. Gör. Dr. Gül TAŞLI YEŞİLÇAYIR'a sonsuz şükran ve saygılarımı sunarım, teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımız esnasındaki katkılarından dolayı SDÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Fevziye Burcu ŞİRİN'e, ADÜ Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet BİLGİN'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu süreçte desteklerini esirgemeyen aileme ve arkadaşım Suna DEMİRTAŞ'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
EKLER DİZİNİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obezite.....	3
2.1.1. Obezite Tanımı	3
2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Obezitenin Etiyolojisi	7
2.1.4. Obezitenin Sınıflandırılması.....	8
2.1.4.1. Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre	8
2.1.4.2. Obezitenin Başlama Yaşına Göre	9
2.1.4.3. Etiyolojiye Göre Obezite	9
2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları.....	10
2.1.6. Obezite Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	13
2.1.7. Obezitenin Tedavisi.....	15
2.2. Besin Alımı ve Kontrol Mekanizması	15
2.3. Öğrenme ve Bellek	19
2.3.1. Bellek Tipleri.....	20

2.3.1.1. Süreyeye Göre Bellek:.....	21
2.3.1.2. Edinilen Bilginin Saklanması ve Geri Çağırılmasına Göre Bellek:	22
2.4. Hipokampus.....	23
2.4.1. Hipokampusün Yapısı Ve Fonksiyonları	23
2.5. Glutamat Reseptörleri.....	27
2.5.1. N-Metil-D-Aspartat (NMDA) Reseptörleri.....	30
2.5.2. NMDA Reseptör Tipleri.....	33
2.5.3. NMDA Reseptörlerinin İşlevleri	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. Materyal Toplanması ve Örneklerin Hazırlanması	35
3.2. Deney Grupların Oluşturulması	35
3.3. Deney Düzenegi	36
3.3.1. Morris Su Tankı Testi.....	36
3.4. Kullanılan Malzemeler ve Aletler	38
3.5. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	39
3.6. SDS-PAGE ve Western-Blot İçin Kullanılan Çözeltiler.....	40
3.7. Yöntemler.....	41
3.7.1. Ağırlık Ölçümleri	41
3.7.2. Hipokampuslerin Eldesi	42
3.7.3. Hipokampuslerin Homojenizasyonu	42
3.7.4. Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Gel Elektroforezi (SDS-PAGE)	43
3.7.5. Western Blot Yöntemi	43
3.7.6. İstatiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
4.1. Boy ve Ağırlık Ölçümleri.....	45
4.2. Lee İndeksi Sonuçları	46

4.3. Ağırlık Karşılaştırması:	47
4.4. Uzunluk Karşılaştırması	48
4.5. Obez Grubu Yüzme Sonuçları.....	49
4.6. Kontrol Grubu Yüzme Sonuçları.....	50
4.7. Kontrol-Obez Yüzme Sonuçları Karşılaştırması.....	51
4.8. Hipokampus NR2A/NR2B sonuçları	52
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR.....	64
EKLER	75
ÖZGEÇMİŞ.....	76

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AH	:Alzheimer Hastalığı
AGRP	: Agouti İlişkili Peptid
ARN	: Arkuat Nükleus
BİA	:Biyoelektrik İmpedans Analizi
CA	:Cornu Ammonis
CRF	:Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CT	:Bilgisayarlı Tomografi
DEXA	:Dual Enerji X-Işını Absorpsiyometresi
DMN	:Dorsomedial Nükleus
İGluRs	:İyonotropik Glutamat Reseptörleri
LH	:Lateral Hipotalamus
LHA	:Lateral Hipotalamik Alan
LTP	:Uzun Erimli Potansiyalizasyon (Long-Term Potentiation)
MC4R	:Melanokortin 4 Reseptörü
MGluRs	:Metabotropik Glutamat Reseptörleri
MRI	: Manyetik Rezonans
Mrna	:Mesenger Ribonükleik Asit
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
NMDA	:N-metil-D-aspartat
NMDAR	:N-metil-D-aspartat reseptörü
NR 2A	:NMDAR 2A subuniti
NR 2B	:NMDAR 2B subuniti
NR1	:NMDAR 1 subuniti
NPY(NY)	:Nöropeptid Y

NTS	:Bağlantıda Tractus Solitaires Çekirdeği
POMC	:Proopiomelanokortin
PVN	:Paraventriküler Nükleus
RA	:Rölatif Ağırlık
SSS	:Santral Sinir Sistemi
TOBEC	:Total Vücut Elektriksel Geçirgenlik
TRH	:Tiroid Salgılatıcı Hormon
USG	:Ultrasonografi
VKI (BMI)	:Vücut kitle indeksi kg/m ²
VYO	:Vücut Yağ Oranı/Yüzdesi
VMH	:Ventromediyal Hipotalamus
VMN	:Ventromedial Nükleus
α-MSH	:Alfa- Melanosit Stimüle Edici Hormonun

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hipotalamik nükleuslar iştahın düzenlenmesinde görev alır. (ARC, arkuat nükleus; AM, amigdala; CC, korpus kallasum; CCX, serebral korteks; DMN, dorsomediyal nükleus; FX, forniks; HI, hippokampus; LHA, lateral hipotalamus; ME, medyan eminens; OC, optik kiyazma; PFA, preforikal alan; PVN, paraventriküler nükleus; SE, septum; 3V, 3.ventrikül; TH, talamus; VMN, ventromediyal nükleus.).....	18
Şekil 2. Kısa süreli ve uzun süreli belleğin oluşumunda rol oynayan temel yapıların özet sematik görünümü.....	22
Şekil 3. Disekte edilmiş insan hippocampus'unun denizatına benzerliği	23
Şekil 4. İnsan Beyninde Hipokampusun Yerleşimi.....	24
Şekil 5. Hippocampusun Alt Bölümleri	25
Şekil 6. Metabotropik glutamat reseptörleri, yapısı ve etki mekanizmaları.....	29
Şekil 7. Glutamat reseptörleri, sinaptik dağılımı ve etkileşimi	30
Şekil 8. NMDA reseptörlerinin bağlanma bölgeleri.....	31
Şekil 9. Kontrol grubu ile Obezite grubu arasında Lee indeksi kullanılarak hesaplanmış olan VKİ değerleri karşılaştırması. $P<0,0001$	46
Şekil 10. Kontrol grubu ile Obezite grubu arasında gram cinsinden ağırlık değerleri karşılaştırması. $P<0,05$	47
Şekil 11. Kontrol grubu ile Obezite grubu arasında santimetre cinsinden uzunluk değerleri karşılaştırması. $P<0,01$	48
Şekil 12. Obezite grubundaki hayvanlar arasında, Morris su tankına atılarak alıştırılmış hayvanların sonuçları ile son gün platform bulma sürelerinin saniye cinsinden karşılaştırması. $P<0,05$	49
Şekil 13. Kontrol grubundaki hayvanlar arasında, Morris su tankına atılarak alıştırılmış hayvanların sonuçları ile son gün platform bulma sürelerinin saniye cinsinden karşılaştırması. $P<0,01$	50
Şekil 14. Kontrol grubu ile obez grubundaki hayvanlar arasında, Morris su tankında son gün platform bulma sürelerinin saniye cinsinden karşılaştırması. $P<0,01$	51

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. %40 yağ içeren pellet	36
Resim 2. Standart pellet.....	36
Resim 3. Morris Su Tankı	38
Resim 4. Disekte edilmiş beyin ve hipokampus.....	42



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yetişkinlerde BKİ'ne göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması	4
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütüne Göre Yetişkinlerde VKİ Sınıflaması	15
Tablo 3. Besin Alınımını Etkileyen Nörotransmitterlerden Bazıları.....	16
Tablo 4. Uzun Bellek Tipleri.....	21
Tablo 5. Kilo ve boy ölçümleri, Lee İndeksi hesaplamaları.....	45
Tablo 6. NR2A ve NR2B istatistik sonuçları.	52



EKLER DİZİNİ

Adnan Menderes Üniversitesi Etik Kurul Kararı	76
---	----



ÖZET

YÜKSEK KALORİLİ DİYETLE OLUŞTURULAN OBEZİTENİN ÖĞRENME VE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cenik P. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2017

Obezite tüm toplumlarda çocuklarla beraber erişkinleri de etkileyen kronik bir hastalıktır. Obezitenin sinir sisteminde, özellikle merkezi sinir sisteminde yaptığı hasar nedeni ile bilişsel fonksiyonları bozduğu bildirilmektedir. Obezite, serebrovasküler patolojiler yanında nörodejeneratif bozukluklara da yol açabilmektedir. İyonotropik glutamat reseptörleri olan NMDA reseptörlerinin öğrenme ve bellek oluşumuna aracılık ettikleri, ayrıca demans ve AH patogeneziyle ilişkilerinin olduğu belirtilmektedir. Bu çalışma yüksek yağ içerikli diyet ile beslenip obez yapılan sıçanlarda öğrenme ve bilişsel fonksiyonların azalıp azalmadığını araştırmak amacıyla düzenlenmiştir. Biz çalışmamızda obezitenin öğrenme, bilişsel fonksiyonlar ve hipokampus üzerine negatif etkisinin olduğu hipotezini araştırmayı amaçladık.

Deneysel uygulama için; çalışmamızda sıçanlar herhangi bir ilaç ilavesi yapılmadan %40'lık yüksek kalorili diyet ile obez yapıldı. Kontrol grubuna ise standart pellet yem verildi. Obezite grubu; erkek (n=15). Kontrol grubu; erkek (n=10) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Lee indeksi hesaplaması kullanılarak obez olduğu belirlenen sıçanlar yer bulma öğrenmesinin değerlendirilmesi için Morris su tankında testlere tabi tutuldu. Kontrol ve obez deney grubu sıçanlarda, platformu bulmak için geçirilen toplam süre değerlerinin istatistiksel olarak grup içi ve gruplar arası karşılaştırması yapıp obezitenin yer bulma öğrenmesi üzerindeki etkisi değerlendirildi. Morris su labirentinde karşılaştırılan hedef kadranı bulma süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Deney bitiminde sıçanlar dekapite edilerek beyin dokularından hipokampus dokusunda western blot yöntemi ile NMDA reseptör düzeylerine bakıldı. NR2A homojenatlarında kontrol grubu ile obez uygulaması arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. NR2B homojenatlarında ise deney ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmaktadır.

Elde ettiğimiz bulgulara göre yüksek kalorili diyet ile beslenen sıçanlarda gelişen obezitenin öğrenme ve bilişsel fonksiyonlarda negatif etki yaptığı gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Öğrenme, Bilişsel Fonksiyonlar, Hipokampus NMDA

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECTS OF OBESITY THAT INDUCED HIGH CALORIAL DIETARY ON LEARNING AND COGNITIVE FUNCTIONS

**Cenik P. Adnan Menderes University Institute of Health Sciences Physiology (MED)
Master Thesis, Aydin, 2017**

Obesity is a chronic disease affecting adults and also children in all societies. Obesity is reported to damage cognitive functions due to damage to the nervous system, especially the central nervous system. Obesity can lead to cerebrovascular pathologies as well as neurodegenerative disorders. It is stated that NMDA receptors, which are ionotropic glutamate receptors, mediate learning and memory formation, as well as it is known that they have relationship with dementia and AD pathogenesis. This study was designed to investigate whether learning and cognitive functions are reduced in obese rats fed a high fat diet. We aimed to investigate the hypothesis that obesity is a negative effect on learning, cognitive functions and hippocampus in our study.

In our study, rats were fed 40% high calorie diet with before any drug was added for experimental application to get the rats obese. For the control group, standard pellet feed was given. Obesity group; male (n = 15). Control group; male (n = 10). Rats determined to be obese using the Lee index calculation and were subjected to tests in a Morris water tank to assess spatial learning. In the control and obese experimental group rats, the total time spent to find the platform was statistically compared in the groups and inter-groups and the effect of obesity on spatial learning for finding platform was assessed. A statistically significant difference was found between the groups in terms of the time to find the target quadrants compared in the Morris water maze. At the end of the experiment, the rats were decapitated and the NMDA receptor levels were measured by western blot method from the brain tissues to the hippocampus tissue. There was no significant difference between control group and obese application in NR2A homogenates. In NR2B homogenates, there is a significant difference between experiment and control group.

According to our findings, it was observed that obesity developed in rats fed with high calorie diet had a negative effect on learning and cognitive functions.

Key words: Obesity, Learning, Cognitive Functions, Hippocampus NMDA

1. GİRİŞ

Obezite çok etkenli kronik bir hastalıktır. Sosyo-kültürel çevre, genetik, fizyolojik, metabolik, davranışsal ve psikolojik faktörler bu hastalığın gelişimini etkiler. Son yıllarda yapılan araştırmalar 1 milyardan fazla kilolu ve 300 milyon kişinin ise klinik olarak obez olarak teşhis edildiğini göstermiştir. Dünyanın dört bir yanındaki bu sayı hızlı bir şekilde artmakta ve gelecek kuşakları tehdit etmektedir (Turconi and Hellas, 2007).

Günümüzde birçok ülkenin en önemli sağlık sorunları arasında obezite önemli bir yer tutmaktadır. Hem erişkinleri hemde çocukları da etkileyen süregelen bir hastalık olması özelliği ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün dikkatini üzerine çekmektedir. Obezite birçok kronikleşebilen hastalığa zemin hazırladığı gibi; hayat kalitesini düşüren ve tüm hastalıklarda mortaliteyi arttıran bir hastalık olarak belirtilmektedir. Obezite sonucu oluşabilecek kardiyovasküler, gastrointestinal, solunum, immun, kas iskelet, üreme ve sinir sistemi ile ilgili birçok problemin oluşabileceği bildirilmiştir.

Adipoz dokuda sağlığı etkileyen seviyede, normal olmayan bir şekilde ve fazla miktarda yağ birikmesi sonucu obezite gelişir. Obezite; tüketilen besinler ile alınan enerji miktarının, metabolizma ve fiziksel aktiviteler ile harcanan enerjiden fazla olmasıyla oluşur. Vücutta biriken yağ kitlesinin vücudun yağsız olan kitlesine oranla artması ile vücutta fazla yağ birikmesi sonucu gelişen ve tedavisi zor olan bir hastalıktır. Obezite başta genetik, nörolojik, endokrin, nutrisyonel, sosyoekonomik, psikolojik etkenlere, fiziksel aktivite yetersiliği ve cinsiyete bağlı olarak gelişen kronik bir hastalıktır.

Sinir sistemi, adipoz dokudan sonra lipid konsantrasyonunun en yüksek olduğu ikinci dokudur. Erişkin beyninin kuru ağırlığının yaklaşık %50-60'ı lipittir. Beyin lipidleri diyetle çok duyarlıdır. Bu lipidler membran yapısına direkt katılırlar, reseptörler ve enzimlerin aktivitelerini etkilerler. Sinir hücrelerinin farklılaşması ve çoğalması esnasında yeterli miktarda esansiyel lipidlerin bu hücrelerce alınımının sağlanması gereklidir. NMDA reseptörü belleğe alma ve öğrenmede önemli rol oynayan glutamaterjik nörotransmitter sistemin alt reseptör türüdür. Medial temporal lobun lateral ventrikülünün alt boynuzunun tabanı boyunca uzanan, kıvrılmış bir gri cevher kabartısıdır hipokampus. Hipokampüse tüm duyarlarla ilgili, doğrudan veya dolaylı olarak çok sayıda afferent lif gelir. Forniks yoluyla bu duyarlar hipokampustan ayrılır. Hipokampus subkortikal alanlar vasıtası ile

beynin birçok bölgesi ile haberleşme halindedir. Bu bağlantıların çok olması yakın bir geçmişe kadar yalnızca koku alma ile ilgili olduğu sanılan hipokampusun bir tek fonksiyon yerine, birçok beyin fonksiyonunda etkili olduğunu göstermektedir. Limbik sistem hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinde mühim bir etkiye sahiptir ve çok miktarda sinyali hipokampüsten alır. Hipokampus kalıcı hafıza ve özellikle de kısa süreli hafıza için önemlidir. Yokluğunda sözel veya sembolik anıların saklanması mümkün değildir.

Bu çalışma obezitenin öğrenme ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisini araştırmak amacıyla düzenlenmiştir. Çalışmamızda yüksek kalorili diyet ile obez yapılan sıçanlar ve kontrol grubu sıçanlar kullanılacaktır. Öğrenmeyi test etmek için Morris su tankı kullanılarak obez sıçanlar ile obez olmayan kontrol grubu sıçanların kaçış platformunu bulma süreleri karşılaştırılacaktır. Öğrenme ve hatırlama sürecinde işlevsel ve sağlam bir hipokampusun bulunması gerekmektedir. Öğrenme ve hafıza için hipokampusun CA1 bölgesi nöronları da gerekmektedir. Su tankı deneylerinin bitiminde tüm grupların beyin dokuları çıkartılarak hipokampus bölgeleri incelenecektir. Grupların hipokampal nöron yoğunlukları ve Morris su tankı deneylerinde kaçış platformunu bulma süreleri kıyaslanarak obez ve obez olmayan ratlar arasında anlamlı fark aranacak, bulunması muhtemel farklar ile gözlemsel değerlendirmeler ilişkilendirilecek ve istatistiksel analiz ile sonuçlar oluşturulacaktır.

Araştırmanın hedefi yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen sıçanların öğrenme ve bilişsel fonksiyonlarının azalıp azalmadığını araştırmaktır. Obezitenin sinir sisteminde, özellikle merkezi sinir sisteminde yaptığı zarar nedeni ile bilişsel fonksiyonları bozduğu da bildirilmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Obezite Tanımı

Vücut ağırlığı alınan kalori ve harcanan kalori arasındaki dengeyle belirlenir. Obezite bu dengenin bozularak gıdalarla alınan enerji miktarının, fiziksel aktivite ve metabolizma ile harcanan enerji miktarından fazla olması durumunda ortaya çıkan ve vücut yağ kitlesinde ki artışla oluşan önemli, kronik bir hastalıktır (Ergün, 1998; Tanyerdi ve ark. 2000; Altunkaynak ve Özbek, 2006). Erişkin erkeklerde vücut ağırlığının %15-18'i, kadınlarda ise %20-25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır. Yağ dokusu oranın erkeklerde %25, kadınlarda ise %30'un üzerinde olması obeziteyi oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağ birikmesi olarak tanımlamıştır. Obezite hem gelişmiş ülkeler hemde gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada giderek yaygınlaşmaktadır (Altunkaynak ve Özbek, 2006).

Temel olarak obezite yetişkin yaş grubunu alakadar eden bir sorun gibi görünse de, aslında başlangıcı çocukluk ve bebeklik dönemlerine uzanmaktadır (Karnak, 2000). Bebeklik ve çocukluk döneminde görülen obezitenin yaşla ilerledikçe düzelmesi mümkün olmasına rağmen yetişkin dönemde devam etme olasılığı yüksektir (Dietz ve ark. 1994).

Dünya Sağlık Örgütü'nün obezite tanımlaması esas alınarak obeziteyi belirlemek için kullanılan en yaygın yöntem Beden Kitle İndeksidir (BKİ). BKİ, bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m cinsinden) karesine ($BKİ=kg/m^2$) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. BKİ boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının tahmin edilmesinde kullanılmakta, vücutta yağ dağılımı hakkında malumat vermemektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), çeşitli Avrupa epidemiyolojistlerince ufak değişiklikler dışında kabul edilen bir uluslar arası sınıflandırma geliştirmiştir. BKİ 25-29kg/m² arası fazla kilolu, 30.0-39.9 kg/m² arası obez, 40 kg/m² ve daha üstü ise morbid obeziteyi (öldürücü şişmanlık) yansıtmaktadır. DSÖ'ye göre uluslar arası obezite sınıflandırması tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Yetişkinlerde BKİ'ne göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması

Sınıflandırma	BKİ (kg/m ²)	
	Temel kesişim noktaları	Geliştirilmiş kesişim noktaları
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18.50	<18.50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16.00	<16.00
Orta düzeyde zayıflık	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Hafif düzeyde zayıflık	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	≥ 25.00	≥ 25.00
Şişmanlık öncesi (Pre-obez)	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Şişman (Obez)	≥ 30.00	≥ 30.00
Şişman I. Derece	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Şişman II. Derece	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Şişman III. Derece	≥ 40.00	≥ 40.00

Günümüzde araştırmacılar vücuttaki toplam yağ miktarından ziyade yağın vücutta bulunduğu alan ve dağılımı konusuna yoğunlaşmışlardır. Bunun nedeni ise vücuttaki yağın bulunduğu bölge ve dağılımı, hastalıkların morbidite ve mortalitesi ile ilişkilendirilmesidir. Vücuttaki yağın bölgesel dağılımı genetik olarak erkek ve kadınlarda farklılık göstermektedir. Android tip (erkek tipi) obezitede vücutun üst bölümünde, bel, karın içi ve karın çevresinde görülen yağlanmadır, elma tip obezitede denilir. Jinoid tip (kadın tipi) obezitede ise vücutun alt bölümünde kalça, basen ve bacaklarda görülen yağlanmadır, armut tip obezitede denilir.

DSÖ'ne göre bel/kalça oranı kadınlarda 0,85'den ve erkeklerde ise 1,0' den fazla ise android tip obezite olarak kabul edilmektedir. Yağ dağılımının belirlenmesinde bel/kalça oranı kullanılmasına rağmen, sadece bel çevresi ölçümünde karın bölgesindeki yağ dağılımını göstermede önemli ve kolay uygulanabilen bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Vücuttaki yağın karın bölgesinde ve iç organlarda birikmesi insülin direncine sebep

olmaktadır. İnsülin direnci ise obezite ile yol açtığı Tip 2 Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalıkları arasındaki ilişkiyi sağlayan en önemli etmendir. Yetişkinlerde bel çevresi ölçümünün erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm ve üzerinde olması hastalık oluşma riskini gösterir.

Çocuk ve adölesanlarda, yetişkinlerde olduğu gibi belli bir sınıflandırma bulunmamakta, fazla kilolu olma ve obezitenin tanımlanmasında farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Günümüzde en fazla kullanılan yöntemlerden birisi bireysel ve toplumsal düzeyde yüzdelik (persentil) ve/veya z skor değerlerinin kullanılmasıdır. Fakat Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2006 yılında 0-5 yaş çocukları için büyüme standartları, 2007 yılında ise 5-19 yaş grubu çocuklar ve adölesanlar için büyüme referans değerleri yayımlanmıştır. Böylece günümüzde bu referanslara bakılarak çocuk ve adölesanlarda yaşa göre BKİ değerleri fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması için kullanılmaya başlanmıştır.

2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite günümüzde evrensel açıdan önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir ve her geçen gün artış göstermektedir. DSÖ tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 ayrı yöresinde yapılan ve 12 yıl süren MONICA çalışmasında 10 yılda obezite prevalansında %10-30 arasında bir artış saptandığı bildirilmiştir. 2008'de obez sayısı 400 milyon, fazla kilolu sayısı 1,4 milyardır. 2015'te obez sayısı 700 milyonken fazla kilolu sayısı 2,3 milyara yükselmiştir.

Avrupa'da yetişkinlerde fazla kilolu olma prevalansı erkeklerde %32-79, kadınlarda ise %28-78 arasında değişmektedir. Fazla kilolu olma durumunun en yüksek olduğu ülkeler Arnavutluk, Bosna-Hersek ve İngiltere (İskoçya bölgesinde)'dir. Türkmenistan ve Özbekistan ise prevalansın en düşük olduğu ülkelerdir. Bu ülkelerde obezite prevalansı ise erkeklerde %5-23, kadınlarda %7-36 arasında değişmektedir. DSÖ verilerine göre, fazla kiloluluk ve obezite Avrupa'daki yetişkinlerde Tip 2 Diyabetin %80'inden, iskemik kalp hastalıklarının %35'inden ve hipertansiyonun %55'inden sorumludur ve her yıl 1 milyondan fazla ölüme neden olmaktadır. Obezite eğilimi özellikle çocuklar ve adölesanlarda riskli düzeyde artmaktadır. Çocukluk çağı obezitesindeki yıllık artış her geçen gün daha da artmaktadır. Günümüzde çocukluk çağı obezitesine

baktığımızda prevalansının 1970'lerdeki değerlerine göre 10 kat artmış olduğu bildirilmektedir. DSÖ Avrupa Bölge Ofisi tarafından yapılan araştırmada Avrupa Bölgesinde fazla kiloluluğun yetişkinlerin %30-80'ini etkisi altına aldığı, çocukların ve adolesanların yaklaşık %20'sinin fazla kilolu olduğu ve bunlarında üçte birinin obez olduğu belirtilmektedir. Her yıl en az 2.8 milyon kişi fazla kilolu ya da obezite kaynaklı nedenlerle yaşamını yitiriyor. 1980'den 2008'e kadar olan süreçte obezite prevalansı iki kat artmıştır. Obezite geçmişte yüksek gelirli ülkelerle bağdaştırılırken şimdilerde düşük ve orta gelirli ülkelerde de yaygın yaygın olarak görülmektedir. Günümüzde çocukluk çağı obezitesi 21. yüzyılın en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. Fazla kilolu çocuklar gelecekte büyük ihtimalle obez yetişkinler olacaktır. Fazla kilolu çocukların erken yaşta diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma olasılıkları fazla kilolu olmayan yaşlılarındaki çocuklara göre daha fazladır. Bu hastalıklar da sonuç olarak birçok hastalığın temelini oluşturur ve erken ölüm riskinin artmasına neden olur. Sosyal ve ekonomik gelişme ile tarım, ulaşım, şehir planlaması, çevre, eğitim, besinlerin işlenmesi, dağıtımı ve pazarlanması ile ilgili politikalar çocukların hem fiziksel aktivite hem beslenme alışkanlıklarını ve yiyecek seçimlerini etkilemektedir. Yiyeceklerin daha kolay ulaşılabilir olması daha yüksek kalorili yiyeceklerin tüketilmesi daha az fiziksel aktivite, artan fastfood tüketimi ve buna benzer etkiler sağlıksız kilo alımına neden olmakta ve çocukluk çağı obezitesi prevalansında artışa neden olmaktadır. Obezitenin her geçen gün sınırlarını daha fazla genişletmesi ile halk sağlığı sorunu haline gelmesi, tüm dünyada obezite ile mücadele çalışmalarının artmasına neden olmuştur.

TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasında ise 1990'dan 2000 yılına ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığı, 2000 yılında obezite prevalansının kadınlarda %43, erkeklerde %21.1 olduğu bildirilmiştir (TEMD, 2014). TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması) 2002 yılında ki araştırmasında obezite ($BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) prevalansı kadınlarda %50.0, erkeklerde %40.0 ve genel toplumda ise %44.4 olarak tespit edilmiştir.

Herhangi bir yaşta obezite başlayabilir. Erken yaşta oluşan obezite ile yaşamın ileriki dönemlerinde obez olma ihtimali arasında kuvvetli bağlantı bulunamamıştır (Whitaker ve ark. 1997). $BKİ$ bebeklik döneminden yetişkin çağa kadar bir J-eğrisi oluşturur. J- eğrisinin tepe noktası genellikle 5-7 yaş aralığına denk gelir. J- eğrisinin tepe noktası daha erken yaşta olduğu zaman (erken geri tepkili obezite) yetişkin dönemde

obezite şansı daha yüksektir (Rolland-Cachera ve ark, 1987; Dietz, 1994). Diğer yapılan çalışmalarda yetişkin çağda obez olan hastaların üçte birinden daha azının çocukluk döneminde obez oldukları tespit edilmiştir. Bu obezite tipi genel olarak yağ hücrelerinin sayısında artma ile örtüşmektedir. Yetişkin çağda başlayan obezite ise hipertrofik tiptedir(Bray, 1989).

2.1.3. Obezitenin Etiyolojisi

Sağlıklı bireyler olunması için vücut fonksiyonlarının belirli sınırlar içinde olması gerekmektedir. Yani alınan enerji ile tüketilen enerjinin dengede olması gerekmektedir. Obezite genellikle çok fazla yiyecek tüketilmesi nedeniyle vücuttaki yağ miktarının artması sonucu görülmektedir. Obezitenin neden kaynaklandığı araştırıldığında birçok faktörün neden olduğu görülmektedir. Obezite temelde yetersiz fiziksel aktivite ve çok fazla beslenmenin sonucu oluşmakla birlikte, bireysel ya da toplumsal pek çok faktör de obeziteyi olumsuz şekilde etkilemektedir. Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmalarda yaş, cinsiyet, etnik köken, sosyo-kültürel faktörler (eğitim düzeyi, gelir, medeni durum), biyolojik faktörler ve davranışsal faktörlerin (diyet, sigara, alkol tüketimi, fiziksel aktivite) kilo artışı ve obezitenin gelişiminde rol oynadıklarını göstermiştir(R.Doğan,2012). Bu etkenlerin tamamına bakıldığında aşırı beslenmenin tek başına obezite kaynağı olmadığı görülmektedir. Yapılan araştırmalar neticesinde psikolojik faktörlerinde obeziteye neden olabileceği belirtmektedir. Obez bireylerin psikolojik rahatsızlıkları ile kilo artışları arasında çok sıkı bir bağlantı vardır. Bu nedenle obezite tedavisinde psikolojik nedenlerinde göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Obezitenin etiyolojisinde endojen faktörlerin yanı sıra davranış biçimi, alışkanlıklar, çevresel ve fizyolojik etkenler, sosyal ve kültürel ortam gibi ekzojen faktörler de rol oynar (Racette ve ark 2003, Barness ve ark 2007).

Obezite için etiyolojik faktörleri aşağıdaki gibi sınıflandırmak mümkündür:

1. Genetik faktörler

a. Tek gen bozuklukları

b. Poligenik obezite

2. Çevresel faktörler

3. Ailesel ve etnik faktörler
4. Beslenme bileşenleri ve yeme alışkanlıkları
5. İlaçlar
6. Psikolojik faktörler
7. Travma
8. Endokrin ve metabolik hastalıklar (Atkinson, 2004).

Canlılarda kilo ve enerji dengesi kontrolünü hipotalamus yapmaktadır. Lateral hipotalamus (LH) beslenmeyi, ventromediyal hipotalamus (VMH) ise doymayı kontrol eder. LH ve VMH hormonların, opioidlerin, katekolaminlerin, noropeptid-Y (NY) gibi peptidlerin kontrolü altında çalışır. Beta endorfin ve dinorfin, yağlı ve lezzetli gıdalara yönelmeyi uyarırlar. Karbonhidrat ağırlıklı beslenmeyi NY uyarır, opioid antagonistler ise beslenmeyi baskırlar (Geiselman 1996).

Besin alımı davranışı beyin ve metabolik duruma göre santral ve periferik sinir, hormonal ve nörokimyasal sinyallerin santral sinir sistemi (SSS) ile bir bütün olarak çalışması sonucu ortaya çıkan kompleks bir davranıştır. Besin alımının başlaması, devam etmesi ve sonlandırılması santral ve periferik sinyallerin etkileşimleri sonucu oluşur.

2.1.4. Obezitenin Sınıflandırılması

Her hastalığın bulgularının farklı olması ve oluşum biçimindeki farklılıklar nedeniyle literatürde obezite birkaç şekilde sınıflandırılmıştır (Kandemir, 2000).

1. Yağ dokusu dağılım özelliklerine göre ve yağ dokusunun anatomik bölgelerde dağılımına göre,
2. Obezitenin başlama yaşına göre,
3. Etyolojide rol oynayan faktörlere göre, olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir.

2.1.4.1. Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre

a. Hiperselüler Obezite: Yağ hücresi sayısının artışı ile gelişen obezitedir ve çocukluk çağındaki obezite tipidir. Erişkin dönemde de nadiren ortaya çıkabilir.

b. Hipertrofik Obezite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğindeki artış ile karakterize edilir. Gebelikte ve erişkin dönemde başlayan obezite hipertrofik tiptedir.

c. Yağ Dağılımına Göre Obezite:

* Android Tip Obezite (Abdominal/Santral): Yağ dokusu karın ve göğüs bölgesinde birikmiştir. Android tip, erkek tipi, santral, abdominal, sentripedal, elma tipi veya visseral obezite olarak tanımlanmaktadır (Van der Kooy ve Seidell, 1993).

* Gynoid Tip Obezite (Gluteal/ Periferik): Yağ dokusu basen, kalça ve uyluk bölgesinde toplanmıştır. Jinoid tip, kadın tipi, periferik tip, armut tipi veya femoral obezite olarak tanımlanmaktadır (Kopelman, 1994). Bu tür obezite vakalarında en sık kan dolaşımı ile ilgili rahatsızlıklar gözlemlenmektedir (Despres, 1992).

2.1.4.2. Obezitenin Başlama Yaşına Göre

a.Çocukluk döneminde başlayan obezite

b. Erişkin dönemde başlayan obezite

2.1.4.3. Etiyolojiye Göre Obezite

a.Basit Obezite (Eksojen Obezite): Düzensiz besin alımına bağlı olarak gelişir. Obez çocuk ve adölesanların büyük bir çoğunluğunda ekzojen obezite vardır. Eksojen obezite, alınan enerji ve kullanılan enerji arasındaki düzensizlik sonucu meydana gelmesine rağmen bu tip obezitenin oluşumunda çeşitli etiyolojik faktörlerde etkilidir (Günöz 2001, Öztora 2005).

b.Metabolik Ve Hormonal Bozukluklara Sekonder Obezite (Endojen Obezite): Genetik veya hormonal bir bozukluğa bağlı olarak gelişen obeziteye sekonder veya endojen obezite denir (Atabek 2008).

i. Endokrin nedenler;

1. Hipotalamik bozukluklar

a.Frohlich sendromu

- b. Travma
- c. Tümör (kraniyofarenjioma)
- d. Post enfeksiyöz (ensefalit)
- 2. Cushing Hastalığı ve Sendromu
- 3. Hipotroidizm
- 4. Büyüme Hormonu Eksikliği
- 5. Pseudohipoparatiroidi
- 6. İnsülinoma, Hiperinsülinizm
- 7. Polikistik Over Sendromu

ii. İlaçlar;

- 1. Glukokortikoidler
- 2. Amitriptilin (trisiklik antidepresanlar)
- 3. Siproheptadin
- 4. Fenotiazin
- 5. Östrojen
- 6. Progesteron
- 7. Lityum

c. Genetik Sendromlar İle Birlikte Olan Obezite: Prader-Willi Sendromu, Bardet- Biedl Sendromu, Cohen Sendromu, Carpenter Sendromu, Turner Sendromu, Alstrom Sendromu.

2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları

Neden olduğu sağlık problemleri ile morbidite ve mortalitede artışa yol açan obezite, evrensel boyutta önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Kronik bir hastalık olması sebebiyle, yaşam kalitesini düşürmekte, işgücünde azalmaya ve sağlık harcamalarında artışa yol açmaktadır.

İstatistiklere göre obezite genel olarak ömrü kısaltan bir durumdur. Obezite hastalarında ölümün en önemli ve doğrudan iki sebebi vardır; bunlar kanser ve kardiyovasküler hastalıklardır. Başta diyabet ve hipertansiyon olmak üzere birçok hastalığa kardiyovasküler hastalıkların da etkisi ile erken ölümlerin görülmesine neden olur (Kopelmanve Dunitz, 2003).

Tip2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı, inme, belirli tipte kanserler (endometrium, meme, prostat, kolon, vb.), dislipidemi, karaciğer ve safra kesesi hastalıkları, uyku apnesi ve diğer solunum sistemi problemleri, osteoartrit gibi hastalıklar ile tüm bu hastalıklara bağlı mortalitede artış, fertilitede azalma, duygusal gerginlik ve toplum tarafından dışlanma gibi çeşitli fiziksel ve psikolojik sorunların sebebi obezitedir (Baltacı ve ark, 2008).

Obezitenin başladığı yaştan itibaren daha ileriki yaşlarda da daha farklı sağlık problemlerine maruz kalmasına sebep olmaktadır. Obezitein kişilik, çevre, psikopatoloji, yaş, cinsiyet gibi etkenlerle karmaşık bağlantıları bulunur. Akademik başarının düşük olması ile de ilişkili olduğu düşünülen obezite beyin atrofisi ve beyin hacminin azalmasıyla ilişkilendirilmiş, öğrenme, hafıza, dikkat, karar verme, planlama yargılama ve dürtü kontrolü işlevlerinden sorumlu olan beyin bölgelerinin obeziteden etkilendiği belirtilmiştir (Çınar ve ark, 2013).

** Obezitenin Neden Olduğu Sağlık Sorunları (Kopelman, 2001'dan uyarlanmıştır).*

***Kalp-Damar sistemi**

- Yüksek tansiyon
- Koroner kalp hastalığı
- Serebrovasküler hastalık
- Konjestif kalp yetersizliği
- Tromboembolik hastalık

*** Solunum sistemi**

- Solunum güçlüğü
- Uykuya bağlı hipoventilasyon
- Uyku apnesi

- Obezite hipoventilasyon sendromu

***Sindirim sistemi**

-Hiatus hernia

-Safra taşları

-Yağlı karaciğer ve siroz

-Kolorektal kanser

***Hareket sistemi**

-Osteoartrit

-Sinir sıkışması

-Artmış karın içi basıncı, herni

***Hormonal Sistem**

-Artmış Adrenokortikal aktivite

-Polikistik over sendromu

***Metabolik**

-Dislipidemi

-İnsülin direnci

-Tip 2 Diyabets mellitus

-Hiperürisemi

***Kanser**

-Meme

-Kolon

-Serviks, endometrium, over

-Safra kesesi

-Prostat

***Böbrekler**

-Proteinüri

***Deri**

-Akantozis nigrikans

-Lenfödem

-Ter döküntüleri

***Göz hastalıkları**

***Psiko-Sosyal Komplikasyonlar**

-Psikolojik komplikasyonlar

-Sosyal komplikasyonlar

-Ekonomik etki

***İmmün Sistem Disfonksiyonu**

-Azalmış hücresel immunité

***Cerrahi Komplikasyonlar**

-Perioperatif riskler: anestezi, yara komplikasyonları, enfeksiyonlar, insizyonal herni

2.1.6. Obezite Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Obezitenin tanımını yapabilmek için önce normalin tanımlanması gerekir. Bunun için vücuttaki yağ miktarlarını ölçebilecek çeşitli yöntemler geliştirilmiştir; amaç vücuttaki yağ dokusu ve diğer doku miktarlarının belirlenmesidir (Alıkaşıfoğlu ve Yordam 2000).

Günümüzde vücut bileşimi 5 düzeyde değerlendirilmektedir:

I. Atomik düzeyde: Nöron aktivasyon tekniğı, total vücut potasyumu, izotop dilusyon tekniğı

II. Moleküler düzeyde: Vücut dansitesi, total vücut suyu, biyoelektrik impedans analizi (BİA), dual enerji x-ışını absorpsiyometresi (DEXA)

III. Hücresel düzeyde

IV. Doku-sistem düzeyinde

V. Tüm vücut düzeyinde

Vücuttaki aşırı yağlanmanın saptanmasında doğrudan ve dolaylı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler araştırmacının imkanlarına ve koşullarına göre değişkenlik göstermektedir (Björntorp 2002, TÜBİTAK 2007).

Bu sınıflandırmaya ek olarak, obezitenin teşhisinde kullanılan yöntemleri, laboratuvar yöntemleri ve antropometrik yöntemler olarakta sınıflandırılır:

Laboratuvar yöntemler ile yapılan ölçümler

1. İzotop ve kimyasal dilüsyon yöntemi (vücut suyu, vücut potasyumu)
2. Vücut yoğunluğu ve hacmi (sualtı ölçümü, pletismografik yöntem)
3. İletkenlik (total vücut elektriksel geçirgenlik (TOBEC), biyoelektrik impedans analizi (BIA))
4. Tüm vücut nötron aktivasyon analizi
5. Görüntüleme yöntemleri (Ultrasonografi (USG), radyografi, bilgisayarlı tomografi (CT), manyetik rezonans (MRI), dual enerji x-ışını absorpsiyometresi (DEXA) (Björntorp 2002, TÜBİTAK 2007).

Antropometrik ölçümler

1. Boya göre Ağırlık (Rölatif Ağırlık- RA)
2. Yaşa göre boy uzunluğu
3. Yaşa göre ağırlık
4. VKI (BMI) (Vücut kitle indeksi_kg/m²)
5. Vücut Yağ Oranı/Yüzdesi (VYO)
6. Yağsız Vücut Kütlesinin Hesaplanması
7. Deri kıvrım kalınlığı
8. Çevre Ölçümleri (bel, kol, kalça, uyluk, baldır)(Björntorp 2002, TÜBİTAK 2007).

Klinik uygulamalarda en kolay ve pratik yöntem olan ve obezitenin tanımında en yaygın kullanılan antropometrik parametre vücut kitle indeksi (VKİ)'dir (Pi-Sunyer, 1993). Bu indeks ilk kez 1835 yılında Quetelet tarafından tarif edilmiş ve bir asırdan fazla süredir kullanılmaktadır. VKİ; boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanır; kg/m² (Black ve ark, 1983; Despre's,1994).

$$\text{Vücut Kitle İndeksi} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$$

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütüne Göre Yetişkinlerde VKİ Sınıflaması

Grup	Vücut Kitle İndeksi (VKİ)
Normal kilo altı (Zayıf)	< 18,5
Normal kilo (Sağlıklı)	18,5 – 24,99
Kilolu (Pre-obez)	25,0 – 29,99
Obez	≥ 30,0
Sınıf 1	30,00 – 34,99
Sınıf 2	35,5 – 39,99
Sınıf 3 (Morbid obez)	≥ 40

2.1.7. Obezitenin Tedavisi

Obezite tedavisinde ki genel amaçlar; daha fazla kilo alınmasının önüne geçmek, vücut ağırlığının azaltılması ve uzun dönemde sabit tutulması, kilo alınmasıyla ortaya çıkabilecek diğer hastalık risklerini kontrol altında tutabilmektir. Enerji girişini enerji tüketiminin altına indirerek obezitenin tedavisini sağlamak mümkündür (Greenway ve Smith, 2000). Obezite tedavisi zor bir hastalıktır fakat diyet, davranışsal değişiklikler, egzersiz, ilaçlar ve cerrahi yöntemlerle ve genellikle birden fazla yöntemin birlikte kullanılması ile tedavi edilebilir bir hastalıktır (Colette ve ark, 2003).

2.2. Besin Alımı ve Kontrol Mekanizması

Kennedy 1950'li yıllarda enerji ve vücut ağırlığı kontrolü ile ilgili homeostatik model oluşturmuştur. Bu homeostatik modele göre etraftaki dokulardan salgılanan sinyaller merkezi sinir sistemini etkileyerek besin alımını ve enerji tüketimini kontrol etmektedir (Kennedy,1953). Bu model yıllar sonra doğrulanmıştır ve en önemlisi yağ

dokusundan salgılanan hormonların hipotalamusu etkileyerek enerji metabolizmasında önemli roller üstlendiği ispatlanmıştır. Merkezi sinir sisteminde vücuda alınan besinlere bağlı olarak en az 50 farklı nörotransmitter oluşmaktadır (Tablo 3). Özellikle yağ dokusundan salgılanan leptin, nöropeptid Y, serotonin, kotikotropin, ve glukagon benzeri peptid 1'in hipotalamusun açlık ve tokluk merkezlerini içeren çekirdekleri uyararak görev alırlar (Ergün, 1998). Tokluk ve açlık esnasında nöral ve hormonal sinyaller yiyecek alımı ve metabolik hızı etkilemektedir. Tokluk, açlık ve iştah duyuları, besin alımı ile enerji tüketimi arasında bir denge oluşturarak beslenme davranışının oluşmasını sağlar. Periferik sinyaller ve merkezi kompleksin etkileşimi ile oluşan sistem iştahın besin alımındaki bireysel cevabını düzenler. Merkezi sinir sistemi (MSS) tarafından besin alımının düzenlenmesine nöropeptiderjik, monoaminerjik ve endokannabinoid sistem gibi çok sayıda efektör yapı eşlik eder. Ayrıca MSS, yeme davranışının başlatılmasındaki duysal deneyimlere ek olarak yutma, emilim, metabolizma ve enerji depolama gibi süreçleri de kontrol eden geniş bir ağıdır. Beslenmenin periferik olarak daha çok gastrointestinal kanal ve yağ dokudan köken alan açlık veya tokluk sinyallerinin santral düzeydeki etkileri ile düzenlendiği bildirilmiştir (G Valassi E ve ark.2007). Tüm kontrol mekanizmalarında tokluk ve açlık hissini oluşturacak bütün sinyaller merkezi sinir sistemine iletilmekte ve hipotalamusta tokluk sinyali oluşturmaktadır.

Tablo 3. Besin Alımını Etkileyen Nörotransmitterlerden Bazıları

Nöropeptidler	Oreksijenik	Anoreksijenik
Merkezi sinir sisteminden kaynaklananlar nöropeptidler	Nöropeptid Y Melanin konsantre edici hormon (MCH) Oreksin/Hipokretin Agouti ilişkili peptid (AGRP) Galanin Endojen opioidler Endokannabinoid	Kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART) Proopiomelanokortin (POMC) Glukagon benzeri peptid Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) Serotonin Nörotensin
Periferik nöropeptidler	Ghrelin	Peptit YY Kolesistokinin (CCK) Leptin Amilin İnsülin Glukagon benzeri peptid Bombesin

Beslenme ve iştah hipotalamusun çeşitli bölgelerinde yer alan yemek yeme ve doyma merkezleri ile kontrol edilmektedir. Hipotalamus, enerji dengesi ve besin alım kontrolünü sağlayan çok sayıda nöronal çekirdekten oluşmuştur. Hipotalamus, beyinde talamusun altında, 3.ventrikülün taban ve yan duvarlarında yerleşmiş çekirdek topluluklarından oluşmuştur. Hipotalamusta yer alan çekirdekler hem birbirleri ile hemde korteks, talamus ve beyin sapı gibi beynin diğer bölgeleri ile sinirsel bağlantılar oluşturur. Besin alımının homeostatik kontrolü, vücut sıcaklığı ayarlanması, üremenin endokrin kontrolü ve hipofiz bezi ile ilişkili nöral ve endokrin düzenlemeler beyinde hipotalamus tarafından kontrol edilmektedir.

Besin alımının merkezi kontrolünü açıklayan teoriler, deney hayvanlarında oluşturulan hipotalamik lezyonlar sonucu “ift merkezli alan” hipotezi üzerine kurulmuştur. Ventromedial Nükleus(VMN) bu alanlardan ilkidir ve “doyma merkezi” olarak adlandırılmıştır. Lateral Hipotalamik Alan (LHA) ise diğer hipotalamik alandır ve “açlık sinyallerini alan” merkez olarak tanımlanmıştır. LHA’da deneysel olarak oluşturulan lezyonların gıda alımında azalma ve iştahsızlığa neden olduğu gsterilirmiştir. VMN’ da meydana gelen hasarın ise iştah merkezini uyarak obeziteye neden olmaktadır (Anand ve ark,1951). Hipotalamusta bu alanların yanı sıra açlık ve tokluğun kontrolünde anahtar rol oynayan Arkuat Nükleus (ARN), Paraventriküler Nükleus (PVN) ve Dorsomedial Nükleus (DMN) gibi farklı nöron çekirdeklerinin de varlığı gösterilmiştir (Wynne ve ark.2005).

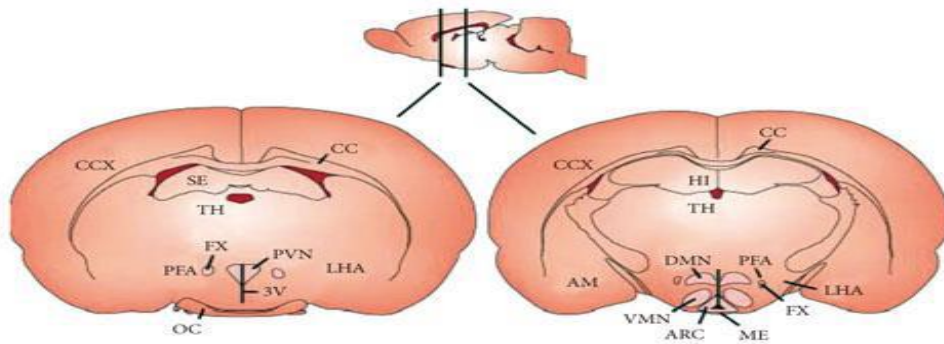
Beslenmeyi kontrol eden bir merkez Arkuat ekirdek (ARN)’dir ve enerji dengesi için gerekli hormonal sinyalleri algılamaktadır. Arkuat ekirdek, üçüncü ventrikldedir ve median eminensin üzerindeki bölgeyi içermektedir. Burada kan beyin bariyeri leptin, insülin gibi periferik peptitlerin ve protein sinyallerin geçişine izin vermektedir (Friedman ve ark, 1998). Nöropeptid Y (NPY), agouti ilişkili peptid (AGRP) ve proopiomelanokortin (POMC) sentez eden nöron topluluklarını içermektedir arkuat ekirdek (Neary ve ark, 2004).

Ana iştah merkezi hipotalamusun ventromedial çekirdeğidir (VMH) ve leptin için önemli bir hedef yeridir. Hipotalamusun ventromedial çekirdeği aracılığıyla yiyecek alımını inhibe etmektedir. Enerji tüketimini tetikleyerek kilo kaybına neden olur. Burada meydana gelen hasar veya PVN oluşumunu engelleyen sendromlar hiperfajiye ve obeziteye neden olur (Elmqvist ve ark,1998).

Paraventriküler çekirdek (PVN) ön hipotalamusta üçüncü ventrikülün üst kısmı ile yan yana bulunmaktadır ve hipotalamusun medial alanının dorsoline yerleşmiştir. PVN, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve tiroid salgılatıcı hormon (TRH) sekresyonunun ana bölgesidir. Enerji dengesini sağlamakta görev alan birçok nöronal yol PVN’de bulunmaktadır(Neary ve ark, 2004). Leptinin PVN aracılı iştah ve besin alımını baskılayıcı etkisinde alfa- Melanosit stimüle edici hormonun (α -MSH) etkinliği gösterilmiştir. Öyleki, leptin ARN’den α -MSH sentezini uyarır ve bu sinyaller PVN’ye projekte olur. α -MSH düzeyindeki artış PVN’de bulunan melanokortin 4 reseptörünü (MC4R) aktive eder. Böylece bir yandan besin alımında baskılanma meydana gelirken diğer yandan enerji harcanmasına yönelik mekanizmalar uyarılmış olur ve bu mekanizmanın oluşumunda PVN’den çıkan sinyallerin beyin sapına, omuriliğe, kortekse, talamus ve ön hipofize ulaşması rol oynar (Durak ve ark,2007).

Lateral hipotalamik bölge (LHA), açlık ve uyanıklık merkezidir. Bu bölge glukozaya duyarlı nöronlar içermektedir. Bu nöronlar hipoglisemide uyarılmaktadır ve hipoglisemide hiperfajiyi uyarmaktadır (Bernardis ve Bellinger, 1996).

Hipotalamus ve beyin kökü arasında gelişmiş bir bağlantı vardır ve bu bağlantıda tractus solitaries çekirdeği (NTS) yer almaktadır. NTS, NPY bağlayan Y1 ve Y5 reseptörleri içermektedir ve NTS’deki NPY seviyesi beslenme ile değişmektedir. NPY içeren bu bölgede ki nöronlar PVN ile bağlantılıdır (Dumont ve ark, 1998).



Şekil 1. Hipotalamik nükleuslar iştahın düzenlenmesinde görev alır. (ARC, arkuat nükleus; AM, amigdala; CC, korpus kallasum; CCX, serebral korteks; DMN, dorsomediyal nükleus; FX, forniks; HI, hipokampus; LHA, lateral hipothalamus; ME, medyan eminens; OC, optik kiyazma; PFA, preformikal alan; PVN, paraventriküler nükleus; SE, septum; 3V, 3.ventrikül; TH, talamus; VMN, ventromediyal nükleus.) (Yu ve ark., 2012’ den uyarlanmıştır).

2.3. Öğrenme ve Bellek

Beynimizin içindeki sinir hücreleriyle örülmüş ağ sayesinde yeni bilgilerin daha önce edinilmiş bilgilerle birleştirilmesi ve daha önce önceden edinilmiş bilgilerin geri çağırılması sağlanmaktadır. Beynin en önemli işlevlerinden biriside etrafında olanları öğrenmesi ve edindiği bilgileri kaydedip daha sonra kullanmak üzere depolamasıdır. Öğrenme yoluyla çevreden gelen uyarılar değerlendirilmiş ve uygun davranışların geliştirilmesi sağlanmış olur. Öğrenilmiş bilginin saklanması ise bellek sağlar. Yani öğrenme evren hakkındaki bilginin kazanılma işlemi ya da deneyimlere göre davranışı değiştirme yeteneği iken bellek bilginin kodlanması, depolanması ve sonra tekrar bilinçli veya bilinçsiz düzeyde hatırlanması işlemidir. Öğrenme ve bellek birbiriyle bağlantılıdır ve bir arada değerlendirilmelidir (Ganong, 1996; Kandel ve ark. 2003).

Bireyler varoldukları ortamda bilinçli ya da bilinçsiz olarak etkileşimde bulunarak öğrenmeyi gerçekleştirirler ve öğrenme sonucunda bireyde bilişsel ve duyuşsal değişimler ortaya çıkar (Keleş 2006). Öğrenme, algılama, karar verme, bellek gibi süreçler beynin kognitif (bilişsel) fonksiyonları olarak tanımlanır (Shettleworth, 2001).

Memelilerde santral sinir sistemi (SSS)'nin en önemli özelliği fazla miktarda bilgi depolama ve işlem yeteneğine sahip olmasıdır. Öğrenme ve belleğin tek bir işlemden oluşmadığını modern davranışsal ve biyolojik çalışmalar göstermiştir (Gasparini ve ark, 1998). Dünya hakkındaki bilginin kazanılma işlemi ya da deneyime dayanarak davranışı değiştirme yeteneği öğrenmedir. Bilginin kodlanması, depolanması ve daha sonra tekrar bilinçli veya bilinçsiz düzeyde hatırlanması işlemi ise bellektir. Öğrenme ve bellek birbiriyle sıkı bir şekilde ilişkilidir ve bir arada ele alınmalıdır (Ganong, 1996; Kandel ve ark, 2003).

Belleğin, bilgiyi işleme ve yorumlamada kullandığı farklı aşamalar vardır. Bu temel aşamaları aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz:

1. Bilginin kazanılması (Belleğe alma)

- a) Kodlama,
- b) İlişkilendirme

2. Bilginin saklanması (Depolama)

- a) Kalıcı hale getirme,
- b) Yeniden yapılandırma.

3. Bilginin geri çağırılması (Hatırlama)

- a) Tarama,
- b) Geri çağırma.

2.3.1. Bellek Tipleri

Bellek; kalıcılık süresine, edinilen bilginin saklanması ve geri çağırılmasına göre sınıflandırılmaktadır.

2.3.1.1. Süreye Göre Bellek:

1. Kısa Süreli Bellek: Kısa süreli bellek uzun süreli belleğe dönüştürülmediği sürece, saniyeler içerisinde maksimum dakikalar içerisinde kaybedilir. Örneğin kişi bir nesneye bir süre baktıktan sonra, o nesne görme alanından uzaklaştırılsa bile bir süre daha bu nesnenin hayali gözünün önünde kalır ve kişi bazı ek ayrıntıların farkına varır, sanki görmeye devam eder. Kısa süreli bellek için örnek olarak birkaç saniye veya birkaç dakika süre boyunca bir telefon numarasındaki 7-10 rakamı hatırd tutup numarayı çevirinceye kadar olan numaraların akılda kalmasında örnek verilebilir. Kısa süreli bellek presinaptik fasilitasyon veya inhibisyon ile açıklanabilir ve bu olaylar bir sonraki nöron üzerinde değil presinaptik uçlar üzerinde yer alan sinapslarda gerçekleşir. Sinapslardan salınan nörotransmitterler çoğu zaman saniyelerce hatta dakikalarca süren bir fasilitasyona veya inhibisyona sebep olurlar. Bu tip devrelerde kısa süreli belleğe neden olur (Guyton and Hall, 2001).

2. Orta Uzun Süreli Bellek: Bu bellek dakikalarca hatta haftalarca sürebilir. Bu bellekte saklanan anlar, bellekteki izleri daha tekrarlanan bir şekile getirilmezse zamanla kaybolurlar. Sürekli hale getirilirlerse uzun süreli belleğe aktarılır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, orta uzun süreli belleklerin ya presinaptik uçlarda ya da postsinaptik zarda yer alan ve birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar uzayabilen geçici kimyasal veya

fiziksel değişikliklerden ya da her ikisinden de kaynaklanabileceğini göstermiştir (Guyton and Hall, 2001).

3. Uzun Süreli Bellek: Uzun süreli bellek sinyal iletiminde artma veya baskılanmaya yol açan sinapslardaki kimyasal değişiklikler yerine yapısal değişikliklerin sonucu oluşur. Bu belleğin gelişmesi sinapsların sinyal iletimindeki duyarlılıklarını arttıran fiziksel değişimlere bağlıdır. En önemli fiziksel değişimler dendritlerdeki yapısal değişiklikler, iletili salgılanmasında vezikül boşaltma bölgelerinin sayısındaki artışlar, transmitter taşıyan veziküllerin sayısındaki artışlar, presinaptik uç sayısında artışlardır (Guyton and Hall, 2001).

Tablo 4. Uzun Bellek Tipleri (Kandel ve ark. 2003)

Deklaratif Bellek (Eksplisit)	Nondeklaratif Bellek (İmplicit)
* Episodik * Semantik	* Ödüllendirme * Prosedural * Asosiyatif - Duygusal yanıtlar - İskelet kaslarının yanıtları * Nonasosiyatif - Habitüasyon - Sensitizasyon

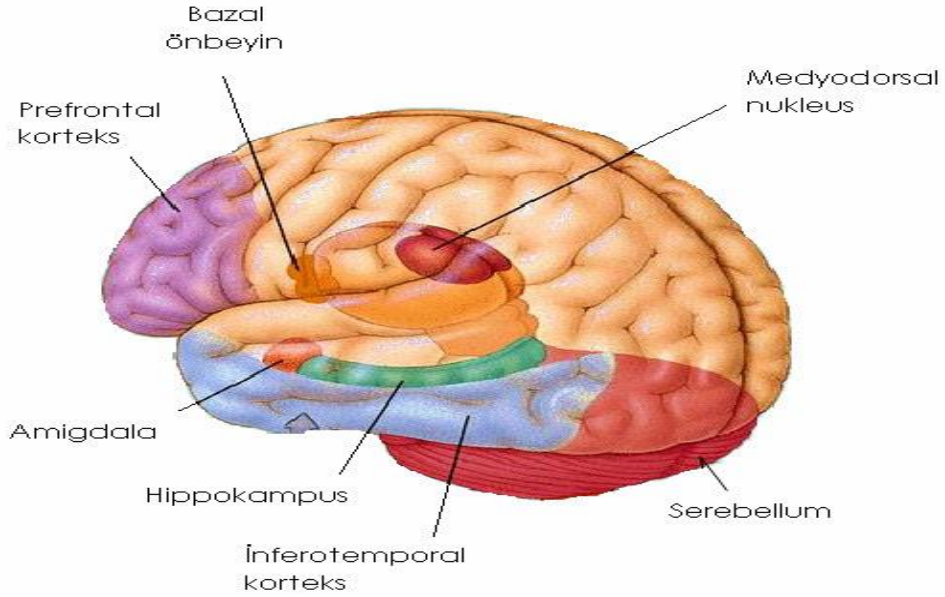
2.3.1.2. Edinilen Bilginin Saklanması ve Geri Çağrılmasına Göre Bellek:

1- Tanımlanabilir (Deklaratif) Bellek: Meydana gelen olayların ve gerçeklerin bilinçli olarak hatırlanmasıdır. Deklaratif bellek halen devam etmekte olan olayların anlık hatırlanmasını; saniyeler, saatler hatta günler önceki olayların kısa süreli belleğini ve uzak geçmişteki olayların uzun süreli belleğini içerir. Etrafımızda olanlar, hayvanlar, insanlar ve mekanlar ile ilgili olan bilgileri sözcüklerle ifade edilen deklaratif bellekte saklarız. Deklaratif bellek tipi çok esnek olup çoklu yerler ve bilgi kısımlarının ilişkisini içerir ve bilinçli iken hatırlanır. Deklaratif bellek veya tanıma belleği olarak da adlandırılan bellekte, bilinç eşleniktir ve hipokampus ile beyinin medial temporal loblarının diğer bölümlerinde depolamaya bağımlıdır (Kandel ve ark. 2003, Albright ve ark. 2000). Endel

Tulving isimli fizyolog deklaratif belleği episodik (olaylar ve kişisel tecrübelerle ilgili bellek) ve semantik (gerçekler için bellek tipi) olarak ikiye ayırmıştır (Dere, 2006).

2- Refleksif (Nondeklaratif) Bellek: Bu bellek algı ve motor yeteneği gerektiren bazı işleri ve klasik şartlanmayı içerir. Refleksif bellek çoğunlukla tamamen bilinç dışı ve bir çok işlemin birçok kez tekrarı sonucu, zaman içinde artarak birleşmesi ile oluşur. Karşılaştırma, yorumlama ve bilinçli düşünme gibi kognitif işlemler gerektirmeden refleksif bellek oluşur ve genelde kelimelerle ifade edilmez. Örneğin sporcular, antrenmanla içgüdüsel gelen hareket ve yanıtlar geliştirirler. Benzer şekilde, araba kullanma veya piyano çalma gibi kompleks davranışların birçoğu alışkanlık yanıtları halini alır (Ganong, 1996). Nondeklaratif bellek, deklaratif belleğin aksine esnek değildir ve öğrenmenin meydana geldiği orijinal stimulus koşullarıyla sıkı bağlantılıdır (Kandel ve ark.2003).

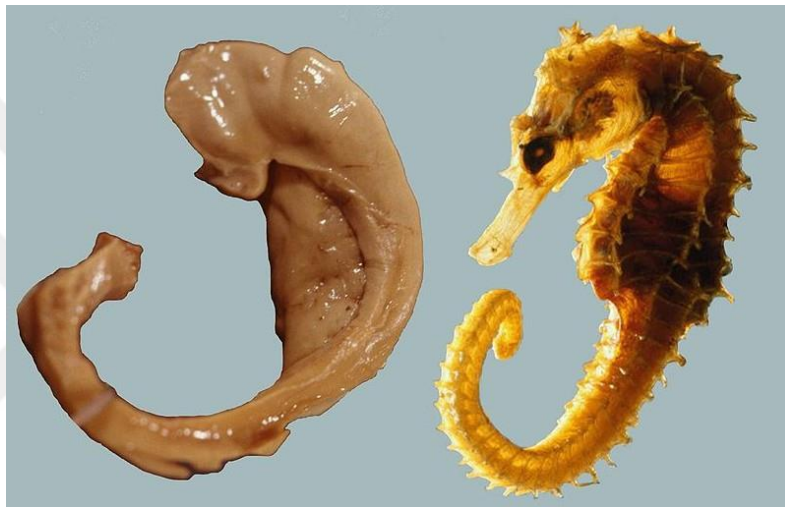
Öğrenme ve hafıza limbik sistem ve santral sinir sisteminin birçok bölgesi ile ilgili kompleks fonksiyonlardır. Beynin merkezi kısmında bulunan limbik sistem içerisindeki Amigdala ve Hipokampus'un uzun süreli belleğin oluşumunda önemli işlevleri vardır.



Şekil 2. Kısa süreli ve uzun süreli belleğin oluşumunda rol oynayan temel yapıların özet sematik görünümü

2.4. Hipokampüs

Yunancada hippos=at ve campi=kıvrım anlamına gelen kelimelerinin birleşimi ile hipokampüs terimi oluşmuştur. Hippocampus terimi, ilk kez 1587’de Arantius adlı İtalyan bir anatomistin vertikal düzlemde gördüğü yapıyı denizatına benzetmesi ile kullanılmıştır (Lopes da Silva ve ark.1990). İnsan hippocampus’u (A) ve denizatı (B) benzerliği şekil 3’te gösterilmiştir. Koç boynuzunu anımsattığı için hipokampüse Cornu Ammonis (CA), yani ammon boynuzu da denmektedir (Brodal,1981).



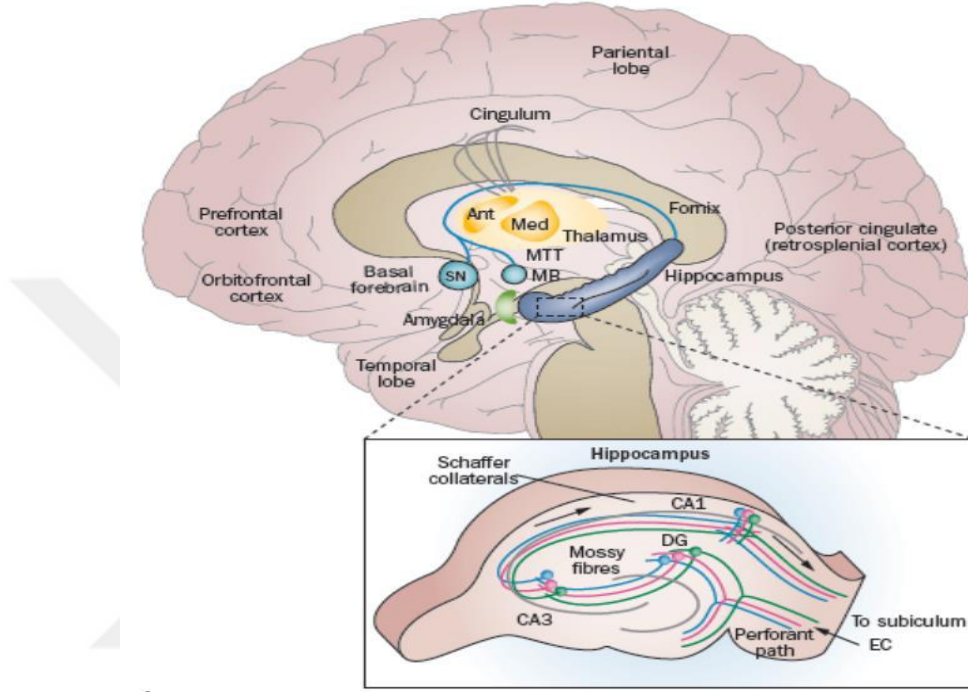
Şekil 3. Disekte edilmiş insan hippocampus’unun denizatına benzerliği

2.4.1. Hipokampüsün Yapısı ve Fonksiyonları

Hipokampüs, beynin medial temporal lobunda bulunan, lateral ventrikülünün alt boynuzunun tabanı boyunca uzanan, kıvrılmış bir gri cevher kabartısıdır. İnsanlarda ve diğer memelilerde, beynin her iki yanında simetrik olarak yer alan iki hipokampüs bulunur. Hippocampus uzunluğu yaklaşık 6-7 mm, kalınlığı ise 1,5-2 mm’dir ve arterial kanlanmasını esas olarak arteria cerebralis posterior sağlar (Yıldırım,2000). Ayrıca duygusal davranışları ve motivasyon güdülerini kontrol eden limbik sistemde rol alır.

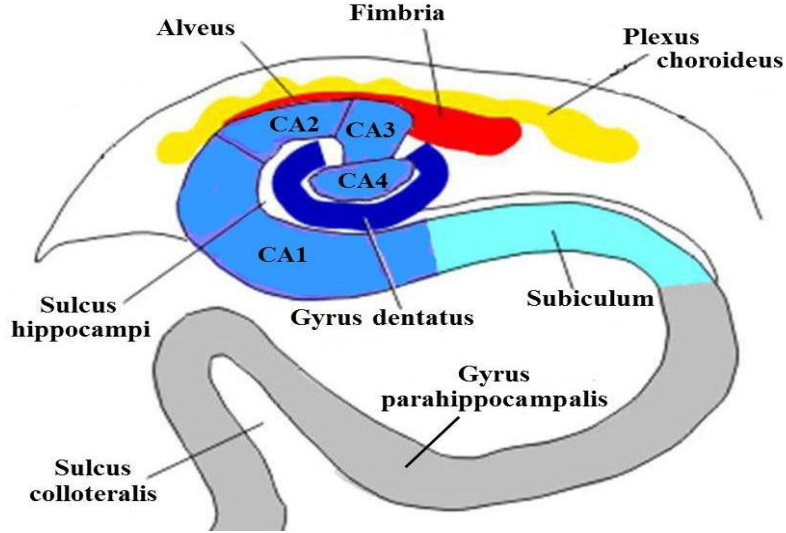
Hipokampüsün ventriküle bakan yüzü konveks, hemisferin alt kısmına bakan yüzü ise konkavdır ve ön tarafı geniş ve düz olup pes hippocampi adını alır. Bu kısımda pençeye benzeyen iki veya üç yüzeysel çıkıntı bulunur. Bu çıkıntılara digitationes hippocampi adı verilir. Hipokampüsün tüm ventriküler yüzeyi kendi hücrelerinden gelen aksonların

oluşturduğu alveus ile örtülüdür. Bu lifler medialde yassı bir bant şeklinde birbirine yaklaşıp fimbria hippocampi'yi meydana getirir. Fimbria hippocampi'nin ön ucu uncus gyri hippocampi'nin beyaz cevherinde sonlanır. Arka ucu ise alveus ile birlikte crus fornicis'i oluşturur. Alveus'tan gelip fimbria'ya dahil olan lifler fornixin başlangıcını meydana getirirler (Carpenter,1983; Nolte,1988).



Sekil 4. İnsan Beyninde Hipokampusün Yerleşimi (O'Keefe and Nadel, 1978)

Cornu Ammonis'in baş harflerini temsilen CA olarak da ifade edilebilen hipokampus, hücre yapısındaki farklılıklardan dolayı CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi farklı alanlara bölünmüştür. Bunlardan CA1 subiculum'a, CA4 ise gyrus dentatus'a en yakın olan alandır (Barry ve ark,1995).



(<http://spinwarp.ucsd.edu/neuroweb/Text/br-800epi.htm> adresinden alınmıştır)

Şekil 5. Hippocampusun Alt Bölümleri

Afferent yollar ve efferent yollar olmak üzere iki çeşit hipokampal yol vardır.

Afferent Yollar: Hipokampus direk olmasa da dolaylı olarak tüm duyuşal uyarıları içeren afferentlere sahiptir ve entorinal alandan gelen duyular dört yolla hipokampusa iletilir (Songur ve ark,2001):

1-Prefrontal yolak: Entorinal korteksten gelen aksonlar, CA4 alanı hariç bütün hipokampusa dağılır ve subikulum boyunca gyrus dentatus'a ilerler.

2-Yosunsu (Mossy) lifler: Granül hücrelerinin aksonlarını içerir ve gyrus dentatus'dan CA3 alanında ki piramidal hücrelerde sonlanır. Bu yolaktaki LTP (long term potentiation) presinaptiktir ve nörotransmitter olarak glutamat salınır.

3-Schaffer kollateralleri: CA3 ve CA2'den uzanan piramidal hücre uzantılarının sonlanma bölgesi CA1'dir. Bu yolaktaki LTP ise postsinaptiktir ve nörotransmitter olarak glutamat kullanmaktadır.

4-Alvear lifler: Bu lifler subkortikal alanlardan gelirler ve alveustan hipokampüse geçerler. Buradan hipokampusun CA1 bölgesine ve subikulumun iç tabakasına yayılırlar.

Parahipokampal girus korteksinden de uyarılar alan hipokampus bu uyarıları fornix yolu ile corpus mamillare, area septalis ve bazı hipotalamik nukleuslara aktarır (Noback ve ark,1986).

Efferent Yollar: Hipokampusun en büyük efferent yolu fornixtir. Hippocampus ve subiculum'dan başlayan ve sayıları 1,2-2,7 milyon arasında değişen miyelinli lifler, alveus'tan fimbria hippocampi'ye geçer. Buradan crus fornicis, corpus fornicis, columna fornicis yolunu izler. Her iki crus fornicis arasında çapraz yapan liflere commissura hippocampi (Lyra Davidis, psalterium) adı verilir. Fornix içerisindeki liflerde beyin diğer bölgelerine dağılır (Songur ve ark.2001).

Hipokampusun beyindeki birçok bölge ile yakın ilişkili olması ve yapısının karmaşıklığı nedeniyle fonksiyonlarının açıklanması zordur. İçgüdülerimiz ve emosyonel davranışlarımızı yöneten limbik sistemi oluşturan limbik loba dahil bir yapıdır hipokampus. Hipokampus ve ona bağlı temporal lop yapıları; serebral korteks, amigdala, hipotalamus, septum, mamiller cisimler gibi temel limbik sistem bölgeleriyle sayısız indirekt bağlantılar gösterir ve “hipokampal formasyon” adını alır. Hipokampüste görme, işitme, koku alma, dokunma, iç organ duyuları gibi hemen her türlü duyuşsal uyarı işlenip ventral thalamus, hypothalamus ve limbik sistemin diğer bölümlerine iletilir ve böylece hippocampus limbik sistemi etkileyerek davranışın şekillenmesine katkı sağlamış olur (Songur,2001). Hipokampusun bu nedenlerden dolayı gelen duyuşsal sinyalleri içerisinde geçiren ek bir kanal işlevi yaptığı düşünülebilir (Guyton,1987).

Geçmiş zamanlarda hipokampusun yalnızca koku ile ilgili bir merkez olduğu düşünülüyormuş, fakat 20.yüzyılın ilk yarısından sonra hafıza, duygulanım ve uzaysal öğrenme özelliklerinin de olduğu gösterilmiştir. Özellikle öğrenme ve bellek ile ilişkili fizyolojik olayların oluşmasında hipokampus önemli bir role sahiptir. Amigdala, orbitofrontal korteks ve ön singulat korteksin hipokampusle beraber oluşturduğu sistem, bilgi işleme sürecinde ve emosyonel bellek ile deklaratif bellek oluşumunda rol oynar. Hipokampus kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüştürmede önemli rol oynar. Yeni bilgilerin depolanma kapasitesi kısa süreli hafızayla ifade edilmektedir ve bu nedenle mekanizma ne olursa olsun sağ ve sol hipokampus olmadan sözel veya sembolik uzun süreli anıların kalıcı olması mümkün değildir (Serrano ve ark, 1997). Ayrıca sağ hipokampus görsel, sol hipokampus ise sözel hafıza ile ilgili fonksiyonlarda daha fazla

etkinlik göstermekte ve bu bölümlerin lezyonlarında da ilgili belleklerde kayıp yaşanmaktadır (Songur, 2001).

Hipokampüsün endokrin fonksiyonu da vardır (Troen ve ark.2008). Kortizol adrenal korteksten üretilen ve kan aracılığı ile bütün vücuda yayılan bir hormondur ve beyinde, özellikle de hipokampustaki reseptörlere bağlanır. Yeterli miktarda kortizol ile bağlanan hipokampüsteki reseptörler, hipotalamus üzerinde negatif feedback etkisi yaparak, CRF(kortikotropin salgılatıcı hormon) salınımını inhibe eder. Hipokampus bu şekilde kortizölü belirli bir seviyede kalmasını sağlayarak, amigdalanın harekete geçirdiği stres cevabını düzenler ve yeterli oranda işlevini gerçekleştirebiliyorsa stres reaksiyonu durdurulabilir. Fakat uzamış stres, hipokampusun işlevlerini bozabilir. Uzamış stresin hipokampustaki dendritleri büzdüğü görülmüş ve bunun neticesinde hipokampusta hücre ölümüne sebep olduğu gösterilmiştir. Dendritlerin büzüşmesi daha çok hipokampusun CA3 bölgesinde görülürken, bu esnada dentat girusta nörogenesis durur (Saransaari,1997). Hipokampusun ön bölgesinde östradiol konsantre eden nöronlar tespit edilmiştir. Labarotuvarda yapılan sıçan deneylerinde ise hipokampusun uyarılması ile ovülasyon sırasında inhibisyon meydana geldiği görülmüştür. Aynı zamanda forniksin kesilmesi ile ACTH salınımında bozukluk görülmüştür (Songur,2001).

2.5. Glutamat Reseptörleri

Beyinde oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutamat (glutamat 10 mmol/L) MSS'inde işlev gören en önemli eksitatör nörotransmitterdir. Glutamat reseptörleri sinir terminallerindeki sinaptik geçişe yol gösterir ve nöronların içine iyon geçişini kontrol ederler (Ozawa ve ark.1998). Presinaptik nöron terminallerinde kan beyin bariyerinden geçebilen, beyin omurilik sıvısında yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutaminden glutaminaz enzimi aracılığı ile glutamat sentezlenir (Dwivedi ve Pandey 2011).

Glutamat reseptörleri memelilerin MSS'deki çoğu uyarıcı sinir iletisini düzenlemektedir ve kortikospinal motor nöronların spinal motor nöronlara yaptığı sinapslarda major nörotransmitterdir. Hafıza ve öğrenme fonksiyonlarına katkıda bulunan glutamat reseptörleri sinaptik iletide rol alırken, bir yandan da sinir sisteminin gelişimi esnasındaki nöronlar arası bağlantının da oluşturulmasına katkı sağlar (Ozawa ve

ark.1998). MSS’de hem nöronlar hem de glia hücreleri glutamat içermektedir. Glutamat, Kreps döngüsü ara ürünlerinden α -keto glutaratın indirgeyici aminasyonu ile oluşmaktadır ve tepkime geri dönüşümlüdür. Daha sonraki metabolizma sitrik asit döngüsü ile meydana gelmektedir. Glutamaterjik nöronların bilginin şifre edilmesi, belleğin oluşumu ve kullanılması, uzaysal tanıma ve bilincin sürdürülebilmesi gibi birçok hayati görevi vardır (Daikhin ve Yudkoff,2000). Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonları santral nöronların ölümüyle sonuçlanır ve glutamat nörotoksitesi farklı nörodejeneratif hastalıkların oluşmasında rol alır (Heresco-Levy, 2003).

Beynin asıl uyarıcı nörotransmitteri glutamattır ve glutamat reseptörlerinin glutamat tarafından uyarılması sonucunda neredeyse tüm nöronlar depolarize olurlar. Glutamat reseptör ailesinin aminoasit dizilişi asetilkolin, GABA ve glisin reseptörlerine benzerliği çok azdır ve glutamat ayrı bir ailenin üyesidir (Goebel ve Poosch 1999).

Glutamat reseptörleri, temelde postsinaptik membranda lokalizedir ve başlıca iki büyük sınıfa ayrılır: Metabotropik ve iyonotropik reseptörler.

I- Metabotropik glutamat reseptörleri (mGluRs): Değişik ikincil mesajcılarının etkinleşmesi vasıtasıyla ile elektriksel uyarıyı dolaylı olarak düzenleyerek iyon kanallarını kontrol eder.

II- İyonotropik glutamat reseptörleri (iGluRs): Bu reseptörler iyon kanalı bağımlı reseptörler olarak da bilinir, doğrudan iyon kanalını kontrol eder ve Ca^{+2} aracılığı ile çalışır (Goebel ve Poosch, 1999).

I-Metabotropik Glutamat Reseptörleri:

Metabotropik reseptörler G-proteini ile ilişkilidir ve uyarılmaları glial hücrelerde hem elektriksel hemde metabolik olaylara neden olmaktadır. Beyinde yaygın olarak dağılmışlardır. Özellikle hipokampus ve serebellumda kavşak plastisitesinin oluşumunda görev alırlar (Kurul ve Gülmez, 2007).

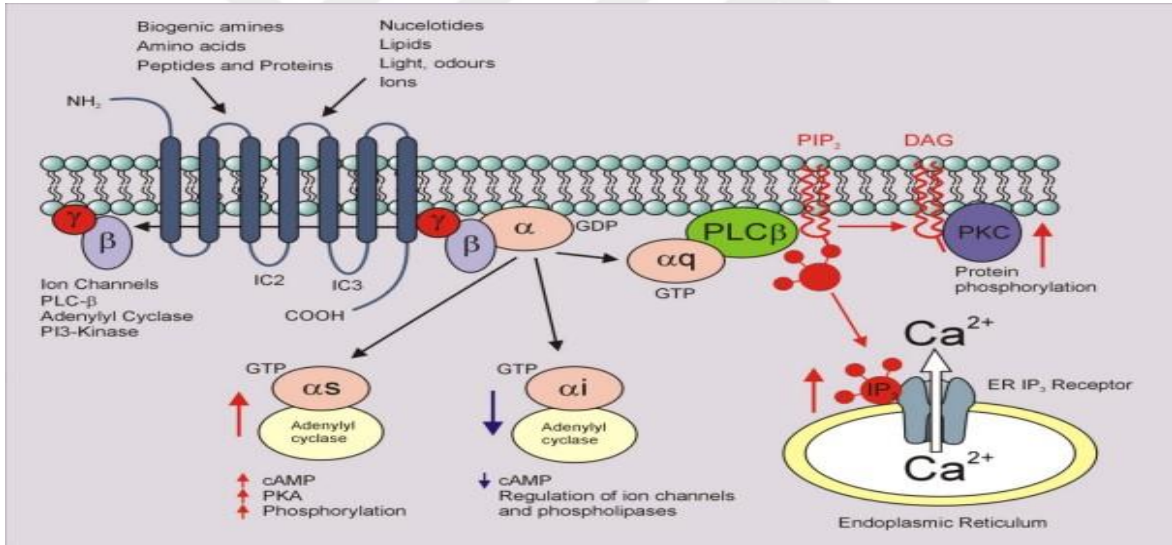
G-proteinine bağlanan metabotropik glutamat reseptör ailesinin sekiz üyesi (mGluR1-8) vardır. Farmakolojik yapıları ve değişik sistemleri aktive eden sinyal ileti yollarına göre Grup I, II, III olmak üzere üç grupta incelenir (Frohlich ve Van Horn 2014).

Grup I; mGluR1 ve mGluR5'i içerir, fosfolipaz C aktivasyonu yapar ve cAMP oluşumunu uyarır. Grup I metabotropik glutamat reseptörleri daha çok postsinaptik somatodentritik alanda bulunurlar ve eksitator glutamaterjik nörotransmisyon sırasında iyon kanallarının aktivasyonunu düzenlerler. Ayrıca ligand bağımlı iyon kanallarını hızlandırmak için diğer postsinaptik glutamat reseptörleri ile etkileşim halinde oldukları düşünülmektedir (Dwivedi ve Pandey 2011). Beyinde özellikle hipokampusun CA3 bölgesinde yaygındır.

Grup II; mGluR2, mGluR3'ü içerir.

Grup III, mGluR4, mGluR6, mGluR7, ve mGluR8 içerir.

Grup II ve III mGlu reseptörlerinin cAMP ve adenilat siklaz inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir (Hammond ve ark. 2014). Presinaptik yerleşimli olan Grup II ve III mGlu reseptörler ise glutamat salınımını engelleyen otoreseptörlerdir (Stahl,2013).



Şekil 6. Metabotropik glutamat reseptörleri, yapısı ve etki mekanizmaları.

II- İyonotropik Glutamat Reseptörleri:

Bu reseptörler iyon kanalı bağımlı reseptörler olarak da bilinir ve iyonotropik reseptörler sodyum, kalsiyum (Ca) ve potasyum geçişinde süratli değişimleri yöneten ligand kapılı iyon kanallarıdır. İyonotropik glutamat reseptörleri, AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-propionik asit), kâinat ve NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörlerinin birlikteliğinden oluşmaktadır. NMDA reseptörü bir katyon kanalı olup

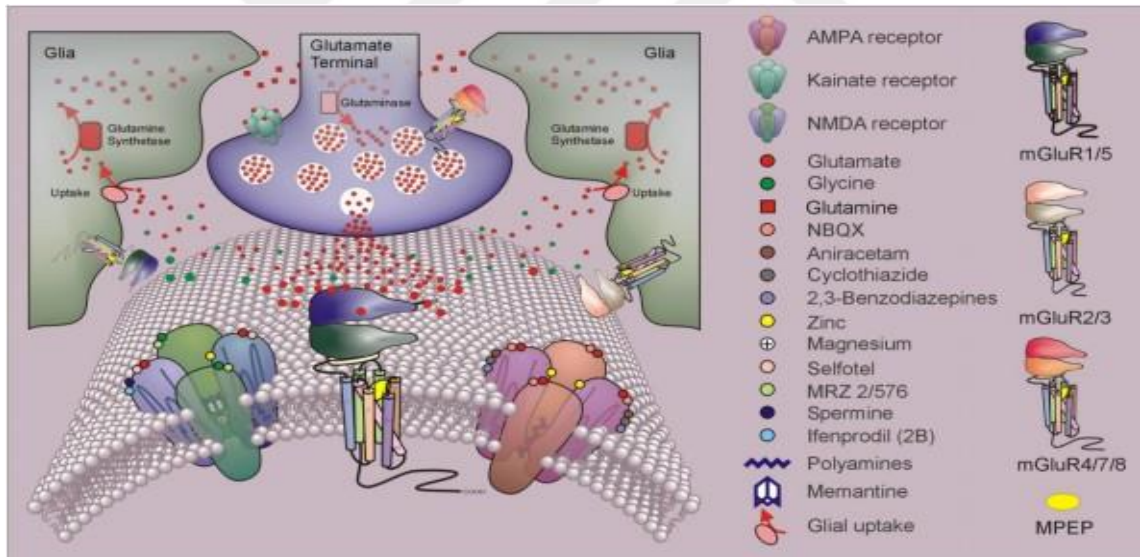
öncelikle kalsiyumun geçişine izin verirken glutamat NMDA reseptörüne bağlandığında bu kanal açılır. Fakat normal zar potansiyellerinde buna ait kanal magnezyum iyonu tarafından bloke edilir. AMPA ve Kainat reseptörleri nöronlar kadar glia hücrelerinde de bulunur. Ancak NMDA reseptörleri yalnızca nöronlarda mevcuttur (Kurul, 2007).

Memeli MSS'inde 16 adet iGluR cDNA'sı ve 8 adet metabotropik glutamat reseptör cDNA'sı tanımlanmıştır. 16 adet iGluR cDNA' sının;

- 4 tanesi Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionat reseptör (AMPA) subunitidir (GluR1, GluR2, GluR3, GluR4) ve AMPA reseptörleri yavaş Ca^{+2} geçirgenliğine ve hızlı kinetiğe sahiptirler.

- 5 tanesi kainat reseptör subunitidir (GluR5, GluR6, GluR7, KA1, KA2)

- 7 tanesi NMDA reseptör subunitidir (NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A, NR3B) ve NMDA reseptörleri yüksek Ca^{+2} geçirgenliğine ve yavaş kinetiğe sahiptirler.

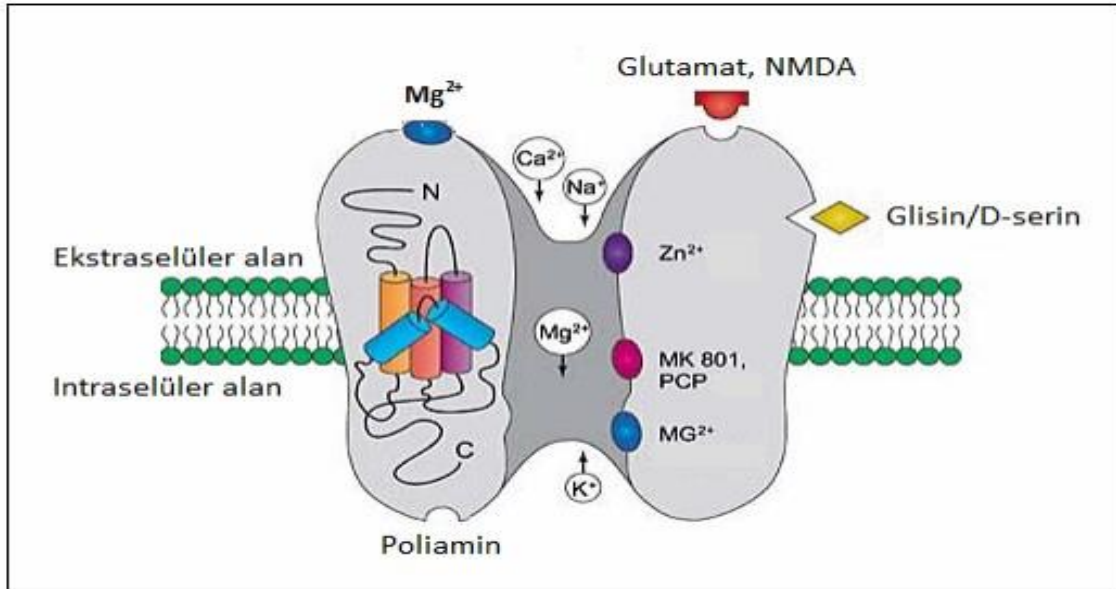


Şekil 7. Glutamat reseptörleri, sinaptik dağılımı ve etkileşimi.

2.5.1. N-Metil-D-Aspartat (NMDA) Reseptörleri

Bir dizi değişik radyoligandlar kullanılarak yapılan ligand bağlama çalışmalarında beyinin tüm bölgelerinde NMDA reseptörlerinin dağılımı yaygın olarak bulunurken, ön beyinde baskın olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Hipokampusdaki CA1 bölgesinde ise tüm beyindeki en yüksek düzeylerde (Petrie,2000).

NMDA reseptörleri üzerinde en fazla çalışılan ve bilgi edinilmiş olan reseptör kompleksi olup, MSS’de sinaptik işlevin düzenlenmesinde esas rol alır. NMDA reseptörleri merkezi sinir sisteminde yer alır ve eksitator L-glutamat reseptörünün büyük bir alt sınıfını oluştururlar. Beyin korteksi, hipokampus, striatum, septum ve amigdala’da fazla sayıda bulunur ve nöronlar üzerinde postsinaptik yerleşim gösterirler ve aynı sinapsta NMDA reseptörleri yanında Kainat ve AMPA reseptörleri de bulunur. Son iki reseptör türü sinaptik membranın hızlı depolarizasyonunu sağlar ve yavaş aktive edilen NMDA reseptörünün çalışmasını kolaylaştırır. Bu reseptörler bir kanal proteini (katyon, diğer adıyla Ca^{+2}/Na^{+} kanalı) ile kenetlenmişlerdir ve diğer iyonotropik reseptörlere kıyasla Ca^{+2} ’a karşı en az 5 kez daha fazla geçirgen olduğu gösterilmiştir (Schneggenburger, 1993).



Şekil 8. NMDA reseptörlerinin bağlanma bölgeleri

NMDA reseptörü molekül kompleksi üzerinde NMDA reseptörünü allosterik şekilde etkileyen ve kanal fonksiyonunu modüle eden çeşitli bağlanma bölgeleri bulunmaktadır. NMDA reseptörlerinin bağlanma bölgeleri farmakolojik açıdan oldukça önemlidir ve 6 farklı bağlanma bölgesine sahiptir. Bunlar;

NMDA ve diğer agonist tanıma bölgesi; NMDA, glutamat ve diğer agonistler ile reaksiyona girer ve reseptör içindeki iyon kanalının açılmasını sağlayarak normal eksitator etkinin oluşmasını sağlar. Bu bölge hücre membranının dışa bakan yüzeyinde

bulunmaktadır ve bu bölgenin aşırı stimülasyonu sonucu eksitotoksisite meydana gelmekte ve patolojik süreçler ortaya çıkmaktadır (Scatton,1999).

Glisin bağlanma bölgesi: Glisin inhibitör bir nörotransmitter olarak çalışır ve paradoksal olarak NMDA reseptörlerinin aktivasyonu sonucu iyon kanallarının açılmasını kolaylaştırır dolayısıyla da eksitator iletiyi güçlendirir. Fizyolojik bakımdan glisin bağlanma bölgesine bağlanabilen glisin ve D-serin NMDA reseptörlerinin koagonistidir (Scatton,1999).

Poliamin bağlanma bölgesi: Bu bölge hücre membranının içe bakan yüzeyinde bulunmaktadır ve bu bölgeye spermin ve spermidin gibi endojen poliaminler bağlanmaktadır. Bu bölgenin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte eksitator etkiyi güçlendirdiği düşünülmektedir (Petrie ve ark.2000).

Çinko bağlanma bölgesi: ; Bu bölge hücre membranının dışa bakan yüzeyinde bulunmaktadır ve inhibitör etki göstermektedir. Bu bölgeye Zn^{+2} iyonunun bağlanmasıyla voltaja bağlı bir blokaj oluşur (Kayaalp, 2009).

Kanal antagonist bağlanma bölgesi: Antagonist bağlanma bölgesi kanal kompleksinin alt kısmında yani hücre membranının içe bakan yüzeyinde bulunur. Bu yüzden antagonistin bu bölgeye ulaşabilmesi için kanalın açık olması gerekmektedir. Antagonistin yani Fensiklidin, ketamin, dizosilpin (MK-801) ve benzomorfan türevleri maddelerin bu bölgeye bağlanabilmesi için öncelikle agonistin reseptöre bağlanmış olması ve aynı zamanda Mg^{+2} bloğunun ortadan kalkarak kanalı açmış olması gerekir. Bu antagonist maddelerin bir kısmı yeterli dozda verilince glutamatın NMDA reseptörleri üzerinden oluşan konvülsif ve diğer etkilerini non-kompetitif bir şekilde antagonize ederler. Kısacası bağlanma yeri için agonistlerle yarışmaz, tam tersine onların açtığı kanala girerek kanalın kapanmasını sağlarlar. Postsinaptik membran reseptörünün uyarılması arttıkça bu bölgeye yapışan non-kompetitif antagonistlerin etkinliği de artar (Haberny ve ark. 2007).

Katyon bağlanma bölgesi: Katyon bağlanma bölgeleri kanalın içinde bulunur ve Mg^{+2} iyonunun bağlanması halinde membran boyunca iyon akımı bloke edilmektedir. Mg^{+2} iyonunun etkisi voltaja bağlıdır ve katyon kanalının Mg^{+2} 'un inhibitör etkisinden kurtulabilmesi için membran voltajının yeterli derecede yükseltilmesi gerekir. İyon kapısı olarak görev yapan reseptörü istirahat membran potansiyeli (-70 mV) durumunda bloke

etmektedir. Agonistlerin NMDA tanıma bölgelerine bağlanarak reseptörü uzun süreli uyarması sonucu reseptör depolarize olmaya başlar. Devamında membran potansiyeli -30 mV'a ulaştığı zaman Mg^{+2} iyonunun etkisi ortadan kalkarak iyon kapısı açılmaktadır (Kayaalp, 2009).

2.5.2. NMDA Reseptör Tipleri

NMDA reseptörlerinin fizyolojik açıdan önemi bulunan çok sayıda alt birimi ve özgül bağlanma bölgeleri vardır ve bu bağlanma bölgeleri çeşitli alt birimler ile ilişkilidir, afiniteleri alt birim bileşenlerine göre değişkenlik gösterir. NMDA reseptörlerinin şu ana kadar tanımlanan yedi tane alt birimi vardır; NR1, NR2A-B-C-D ve NR3A-B'dir. NMDA reseptörleri beynin tümünde yaygın olarak bulunmaktadır fakat baskın olarak ön beyine lokalize olmuşlardır ve en yüksek düzeyde bulundukları yer ise hipokampüsün CA1 bölgesidir (Ozawa ve Haruyuki, 1987).

- NR1: Glisin bağlayıcı bölgeyi içerir ve 938 aminoasitten'ten meydana gelmiştir.

105,5 kDA ağırlığındadır ve sekiz farklı izoformu bulunan NR1 reseptör subunit ekspresyonu MSS'de hemen hemen her yerde bulunmaktadır.

- NR2: Glutamat bağlayıcı bölgeyi içerir ve 4 grubu bulunur.

- NR2A: Beyinde postnatal ekspresyon edilir ve 1464 aminoasitten meydana gelir. Ağırlığı 165,5 kDA'dır ve ekspresyonu için yüzeyde NR1 N-terminalinin bulunması gereklidir. NR2A mRNA'sı tüm beyinde yaygın olarak bulunur; fakat serebral korteks, hipokampüs ve serebellumda daha da yoğundur.

- NR2B: Tüm embriyonik beyinde ekspresyon ve ayrıca embriyonik ve neonatal kardiyak myositlerde ekspresyon edilir. Postnatal olarak yalnız ön beyinde ekspresyon edilir ve 1482 aminoasitten oluşur. Ağırlığı 165,9 kDA'dır ve NR2B'nin ekspresyonu önbeyinde, serebral korteks, hipokampüs, septum, kaudat ve putamende seçici olarak yüksek düzeyde bulunmaktadır.

- NR2C: Postnatal olarak serebellumda ekspresyon edilir ve 1239 aminoasitten oluşur. Ağırlığı 135,4 kDA'dır ve NR2C'nin ekspresyonu ise serebellumda dominant olarak bulunurken, talamusda ve olfaktör bulbusda daha az olarak bulunmaktadır.

-NR2D: Diencephalon ve beyinsapında embriyonal ve neonatal olarak exprese edilir ve 1323 aminoasitten oluşur. Ağırlığı 142,9 kDA'dır ve NR2D'nin ekspresyonu ortabeyin ve arkabeyinde yüksek, fakat önbeyinde düşük miktardadır. NR2A ekspresyonunun tamamlayıcıdır.

- NR3: Tek başına işlevselliği yoktur ve NR1/NR2 alt birimleri ile heteromerik kompleks şeklinde bulunabilir. NR3A ve NR3B olarak iki tiptir ve Ca^{2+} permeabilitesi yavaş ve uzun sürer. NMDA fonksiyonlarında NR3 alt biriminin organize edici görevi vardır. NR3A; Serebellum hariç korteks, hipokampus (CA1), ortabeyin, arkabeyin ve spinal kordda exprese edilir. Neonatal ekspresyonları çok güçlüdür, sonra azalmaya başlar (Cull-Candy ve Brickley 2001).

2.5.3. NMDA Reseptörlerinin İşlevleri

NMDA reseptörleri, sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek için çok önemlidir (Genoux ve Montgomery, 2007). Beyin gelişiminde NMDA reseptörlerinin, sinir hücresi oluşumu, farklılaşması ve göçü, aksonların uzaması, dendritlerin dallanması ve yeni sinapsların oluşmasında rol aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Haberny ve ark. 2007). NMDA reseptör antagonisti ile erken beyin gelişimi döneminde yapılan araştırmalarda, süregen olarak NMDA reseptör blokajının erişkin dönem duygusal davranışlar ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerinin olduğu belirtilmiştir (Brooks ve ark. 1997). Yapılan çalışmalarda deneysel olarak öğrenme ve bellek modellerinde erken gelişim döneminde NMDA reseptör blokajı uygulanması ile yetişkin dönemde uzaysal öğrenme bozulmakta, anksiyete modellerinde ise yeniliğe karşı anksiyete düzeyi artmakta ve stereotipik davranışlarda artış görülmektedir (Fredriksson ve ark. 2004). Erken gelişim döneminde NMDA reseptör blokajının, programlanmış hücre ölümünü artırması ile yetişkin dönemde psikoz, madde bağımlılığı ve major depresyon gibi beyin fonksiyonlarında dramatik bozulmaya neden olması ile birlikte çocukluk döneminde hiperaktivite ve dikkat eksikliğine neden olduğunu Olney ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma desteklemektedir (Wedzany ve ark. 2008).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Materyal Toplanması ve Örneklerin Hazırlanması

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları ünitesinden Yaklaşık 8-10 haftalık, Wistar tipi 25 adet erkek rat alınarak çalışmaya başlandı. Deney süresince bütün ratlar bağıl nem oranı %40-60, optimal ısıda (22C°) de, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortam sağlanacak şekilde 425 x 265 x 180 mm boyutlarında şeffaf polikarbonat malzemeden üretilmiş kafes üstlükleri paslanmaz çelikten olan kafeslerde barındırıldılar. Deney sürecinde su ve pelet yem ihtiyaçları ad libitum olarak karşılandı. Adnan Menderes Üniversitesi HADYEK kurulundan çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı alındı(Etik Kurul No:64583101/2014/082). Ratların günlük bakımı her gün saat 15: 00-17: 00 arasında yapıldı.

3.2. Deney Grupların Oluşturulması

Çalışmada kullanılan ratlar deney (n=15) ve kontrol (n=10) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Beş ayrı kafese rastgele 5 adet rat ağırlık ve boy uzunlukları ölçümü yapılarak konuldu. Bu gruplardan deney grubu, hazırladığımız %40 yağ içeren özel bir diyetle, kontrol grubu ise standart ticari yem ile 23 hafta boyunca beslendi. Tüm gruplar her haftanın ilk günü saat 10:00-12:00 arasında tartıldılar ve boy ölçümleri yapıldı. Yüksek yağlı yem hazırlanması için, standart sıçan yemi un haline getirildi. Bir 1 kg yem hazırlamak için 600 gr. un haline getirilmiş standart yem ile 400 gr. iç yağı karıştırılıp pellet halinde şekillendirildi. Bu şekilde %40 yağ içeren yemler hazırlandı. Taze olarak iki günde bir hazırlanan yemlerin fazlası derin dondurucuda saklandı.

Deney Grubu: Birinci grup obez erkek, ikinci grup obez erkek ve üçüncü grup obez erkek olmak üzere üç ayrı kafese konulan sıçanlar %40 yağ içeren diyetle beslendi.



Resim 1. %40 yağ içeren pellet

Kontrol Grubu: Kontrol erkek birinci grup ve kontrol erkek ikinci gruplar ise iki ayrı kafese konuldu ve standart pellet ile beslendi.



Resim 2. Standart pellet

3.3. Deney Düzeneği

3.3.1. Morris Su Tankı Testi

Laboratuvarımıza alınan Morris su tankında (160 cm çapında, 60 cm yüksekliğinde) öğrenme ve bellek testleri için yararlanıldı ve kaçış platformunu bulma sürelerini karşılaştırıldı. Richard Morris tarafından geliştirilen Morris su labirenti, uzamsal

hafızayı test etmek için tasarlanmış bir davranış deneyidir. Morris tankı testi birkaç defa tekrar edildiği zaman, platforma ulaşmak için harcanan süredeki (gecikme süresi) ve uzaklıktaki (yol) değişiklikler sıçandaki öğrenme ve hafıza yeteneğinin göstergesidir (Gallagher,1993). Morris su labirenti, içerisinde gizli bir platformu bulunduran, içi su dolu, geniş, sirküler bir tanktır.

Morris su tankı hayali iki dik kesisen çap ile 4 eşit kadrana ayrıldı. Çalışmamızda platform havuzun kenarından 20 cm içeride ve ilk gün görünür platform uygulamasında su yüzeyinden 1,5cm yükseklikte, gizli platform uygulamasında suyun 2 cm altında görülmeyecek şekilde yerleştirildi. Deneyden deneye bu platformun yeri sabit bırakıldı. Ratların platformun yerini bulmayı öğrenmesine yardımcı olmak üzere havuzun çevresinde görsel ipuçları asıldı. Tankın içi 22C° sıcaklığında su ile dolduruldu ve gıda boyası yardımıyla suyun rengi koyulaştırılarak platformun görünmesi önleildi. Deney aşaması; 1. gün alıştırma, 2, 3 ve 4. günler öğrenme periyodu ve 5. gün test uygulaması olacak şekilde düzenlendi. Ratlar ilk gün suya bırakılmadan önce tanktaki kaçış platformunu tanımaları için platformda 30 sn bekletildi. Herbir sıçan platforma en uzak noktadan ve yüzleri tankın duvarına dönük olacak şekilde tanka bırakıldı ve 90 saniye boyunca yüzdürüldü. Bu süre zarfında sıçanların platformu bulmaları beklendi. Platformu 90 saniye içinde bulamayan sıçanlar sudan alınarak platforma konuldu ve 20 saniye boyunca duvarlardaki ipuçları yardımıyla platformun yerini tespit etmeleri beklendi. Daha sonra platform üzerinden alınıp kurulandı ve kafeslerine yerleştirildi. Ratlar her seferinde farklı bir çeyrekte suya bırakıldı. Ratlara her çalışma günü iki deneme yaptırıldı ve denemeler arasında iki dakika beklendi. Deneylerde ratların kaçış platformunu bulma süresi dijital bir kronometre ile kaydedildi. Değerlendirme için sıçanların kaçış platformunu bulma süreleri karşılaştırıldı. Ayrıca tankın tamamını görecektir şekilde, bir kamera tavana monte edildi ve görüntüler kayıt altına alındı. Bu sisteme uygun yazılım kullanılarak sıçanın platforma kaçış süreleri, yüzme mesafesi, yüzme hızı ve her kadranda bulundukları süre kayıt altına alındı.



Resim 3. Morris Su Tankı

Morris Su Tankı Testinde Kullanılan Ölçütler;

Platformu bulma süresi: Denemelerde 90 sn içinde kaçış platformunu bulma süresi (sn).

Yüzme mesafesi: Platform bulunana kadar katedilen mesafe (cm).

Yüzme hızı: Platform bulunana kadar yüzme hızı (cm/sn).

3.4. Kullanılan Malzemeler ve Aletler

- 1- Soğutmalı santrifüj: Eppendorf MR5415
- 2- Santrifüj: Jouan B4İ (Fransa)
- 3- Derin dondurucu: Uğur (Türkiye)
- 4- Hassas terazi: Scaltec SPB 33 (İsviçre)
- 5- Vorteks: Nüve NM 100 (Türkiye)
- 6- Otomatik pipetler: Eppendorf (Almanya), Gilson (Fransa)
- 7- pH metre: Hanna Instruments (Portekiz)
- 8- Manyetik karıştırıcı: Nüve (Türkiye)
- 9- Elektroforez cihazı: Bio-Rad (Italy)

10- Biyokimya analizörü: Beckman AU5800 (USA)

11- Kodak İmage Station 2000 MM (USA)

12- Cam-Teflon homojenizatör

13- Protein transfer tankı: Bio-Rad (Italy)

3.5. Kullanılan Kimyasal Maddeler

SDS-PAGE ve Western Blot İçin Kullanılanlar:

1- Akrilamid: bisakrilamid %30 T, %2,6 C; Sigma (Almanya)

2- Tris, Merck (Almanya)

3- Glisin, Merck (Almanya)

4- SDS, Merck (Almanya)

5- APS, Merck (Almanya)

6- TEMED, Merck (Almanya)

7- 2-Merkaptoetanol, Merck (Almanya)

8- Brom Fenol Blue, Merck (Almanya)

9- Sodyum Klorür, Merck (Almanya)

10- Tween 20, Merck (Almanya)

11- Bovin Serum Albumin, Merck (Almanya)

12- EDTA, Merck (Almanya)

13- EGTA, Merck (Almanya)

14- Leupeptin, Sigma (Almanya)

15- Aprotinin, Sigma (Almanya)

16- Benzamidin, Sigma (Almanya)

17- Triton X-100, Sigma (Almanya)

18- Immobilon-P, Sigma (Almanya)

19- Kromotografi filter kağıdı, Whatman (İngiltere)

- 20- Metanol, Sigma (Polonya)
- 21- Hidroklorik Asit, Sigma (Danimarka)
- 22- Anti NR 1, Abcam (ABD)
- 23- Anti NR2A, Sigma (ABD)
- 24- Anti NR2B, Sigma (ABD)
- 25- Monoklonal anti-rabbit IgG, Sigma (ABD)
- 26- BCIP/NBT Phosphatase Substrate, Thermo Scientific (ABD)
- 27- Prestained Molecular Weight Marker, Sigma (ABD)

3.6. SDS-PAGE ve Western-Blot İçin Kullanılan Çözeltiler

1. Homojenizasyon tamponu: pH: 7,5 50 mM Tris-HCl, 0,15 M NaCl, 1 mM EDTA, 2 mM EGTA, 25µg/ml Aprotinin, 10 µM Benzamidin ve %1'lik Triton X-100 bulunacak şekilde total hacim 90 ml'ye tamamlandı.
2. Numune tamponu: Paketleyici tampon (0,5 M Tris-HCl, pH:6,8), Gliserol, %10 SDS, 2-Merkaptoetanol ve %0,1(w/v) Brom fenol blue içerir.
3. 4 x Çözücü Tampon: 1,5 M Tris HCl, pH:8,8 36,3 g Tris 200 ml'ye distile suyla tamamlanıp pH: 8,8'e ayarlanır.
4. 4 x Paketleyici Tampon: 0,5 M Tris HCl, pH:6,8 12,1 g Tris, 200 ml'ye distile suyla tamamlanıp pH: 6,8'e ayarlanır.
5. Çözücü jel: (%9'luk) Distile su, acril: bisacril (%30 T, %2,6 C), çözücü tampon, %10 SDS, %10 APS ve TEMED içerir.
6. Paketleyici jel: (%4'lük) Distile su, acril: bisacril (%30 T, %2,6 C), çözücü tampon, %10 SDS, %10 APS ve TEMED içerir.
7. Yürütücü tampon: 2,25 g Tris, 10,8 g Glisin, 0,75 g SDS, pH:8,3'e ayarlanıp distile su ile 750 litreye tamamlanır.

8. Transfer tamponu: 2,43 g Tris, 11,53 g Glisin ve 4 ml %10 SDS, distile su ile 636 ml' ye pH: 8,2-8,4 olacak şekilde tamamlanır. Üzerine 160 ml metanol eklenir.
9. TTBS (Tris-Tween-Buffer Saline): 30,25 g Tris, 43,75 g NaCl, 5 ml Tween 20 (yoğun bir madde olduğu için yavaşça çekilir) pH: 7,5 olarak ayarlanıp 5 litreye distile su ile tamamlanır.
10. Primer antikolar: NR1 1/1000 + β actin 1/2000, NR2A 1/5000 + β actin 1/2000, NR2B 1/1000 + β actin 1/2000 oranında, taze % 1 BSA-TTBS içinde hazırlanmıştır.
11. Sekonder antikor: Antirabbit IgG (Alkalen fosfataz konjuge) 1:10000 oranında, taze %1 BSA-TTBS ile dilüe edilerek hazırlanır.

3.7. Yöntemler

3.7.1. Ağırlık Ölçümleri

Toplam 23 hafta boyunca takip edilen ratların vücut kitle indeksi ve Lee indeksi hesaplamaları yapılarak obez olup olmadıkları değerlendirildi. VKİ ve Lee indeksi hesaplamasında; burun ucu ile kuyruk başlangıcı arasındaki mesafe boy olarak kabul edildi. Ağırlık ölçümlerinde hassas terazi, nazo-anal uzunluklarının ölçümünde ise cetvel kullanıldı. Ağırlık ölçümleri Fakir-Scala(Almanya) marka tartı ile gram olarak, virgülden sonra iki basamak hassasiyetinde gram biriminde kaydedilmiştir. Ölçümler gruplar arasında eş zamanlı olarak yapılmıştır. Obezite tanımlanmasında kullanılan Lee İndeksine göre hesaplamalar yapılarak sonuçları 0,3'den büyük olan deneklerin obez olduğu kabul edildi (Macedo ve ark. 2012).

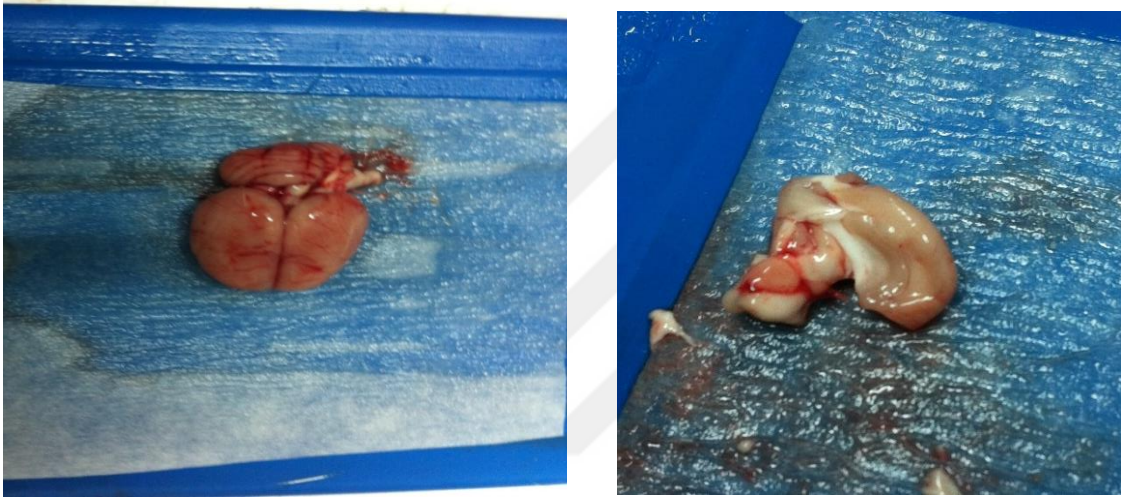
Vücut ağırlığı ve vücut uzunluğu aşağıda belirtilen parametreleri saptamak için kullanılmıştır:

*Vücut kitle indeksi (BMI): vücut ağırlığı (gr)/vücut uzunluğu² (cm²)

*Lee indeksi: vücut ağırlığının küp kökü (gr)/vücut uzunluğu (cm)

3.7.2. Hipokampüslerin Eldesi

Öğrenme testleri tamamlandıktan 24 saat sonra sıçanlar, intraperitoneal olarak uygulanan % 10'lık ketamin HCl (90 mg/kg)- % 2'lik ksilazin HCl (10 mg/kg) anestezisi altında dekapite edilmiştir. Soğuk fosfat tamponuyla ıslatılmış buz aküsü üzerinde, herbir sıçanın kafatası kemikleri tam orta hattan başlanarak dikkatle uzaklaştırıldıktan sonra her iki lop ayrılmış, frontal loplara küçük birer kesi atılarak düz bir kenar elde edilmiştir. Beyin dokusu frontal kısım üzerinde dik şekilde kaldırılıp hipokampüsler beyin dokusundan ayrılmıştır.



Resim 4. Disekte edilmiş beyin ve hipokampüs

3.7.3. Hipokampüslerin Homojenizasyonu

Sıçanların hipokampüsleri ayrı ayrı soğuk fosfat tamponu dolu ependorf tüplerine konulmuştur. Aynı gruptaki sıçanların herbir hipokampüs örneği tartılıp uygun protein konsantrasyonunu sağlamak üzere üçlü birleştirilmiş ve antiproteaz kokteyli içeren özel homojenizasyon tamponu içinde önce cam teflon homojenizasyon aparatıyla 20 darbe ile parçalanmıştır. Tüm homojenizasyon basamakları soğuk zincire uygun olarak yapılmıştır. Homojenatlar 10000 g'de ve +4 °C'de 15 dakika süreyle santrifüj edilmiş ve en az 5 parça olacak şekilde porsiyonlanarak -80 °C'ye kaldırılmıştır.

3.7.4. Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Gel Elektrofözezi (SDS-PAGE)

SDS-PAGE prosedürü Laemmli'nin yöntemi esas alınarak çalışılmıştır. Elektroföze öncesi ilgili homojenatlar çözdürölüp süpernatantlarından Beckman Coulter AU5800 (USA) cihazına uyumlu ticari kit kullanılarak protein tayini yapılmıştır. Daha sonra doku homojenatı sample buffer (Laemmli buffer) ile 1:1 oranında karıştırılmıştır. Günlük olarak % 9'luk lower ve % 4'lük upper jeller hazırlanmıştır.

Ekilecek numune volümleri kuyucuk başına konsantrasyon 25 µgr protein olacak şekilde hesaplanmıştır. Numuneler ve marker örnekleri (Prestained molecular weight marker, Sigma, SDS7B2) 95 °C'deki etüvde 5 dk aktive edilir, jelle en başa marker olmak üzere 10 kuyucağa ekim yapılmıştır. 110 V ve jel başına 17 mA elektrik akımı uygulanarak 1,5 saat elektroföze yapılmıştır.

3.7.5. Western Blot Yöntemi

SDS-PAGE prosedürü ile örnekler jel üzerinde moleköl ağırlıklarına göre göç etmiştir. Jel genişliğinde polyvinylidene difluorid (PVDF) membran (immobilon-P) 30 sn methanol ve 2 dk distile suda bekletilerek aktive edilmiş ve jel ile birlikte transfer edilmek üzere transfer tankına alınmıştır. Transfer işlemi 100V, 300 mA elektrik akımı uygulanarak 1,5 saatte yapılmıştır.

Transfer prosedürü sonrası membranlar ayrı ayrı anti β-actin + anti NR2A, anti β-actin + anti NR2B içeren solüsyonlarda bir gece boyunca bekletilmiştir. Tüm gece inkübasyon sonrası sekonder antikorla (Sigma Aldrich, USA, 1/10000 konsantrasyonda) 1 saat süre ile inkübe edilen membranlar, taze hazırlanan BCIP/NBT solüsyonunda yeterli boyanma sağlanana kadar bekletilmiştir. Oluşan bantlar görüntölleme cihazı (Kodak Image 2000MM) kullanılarak taranmış ve optik dansitesileri ölçölmüştür. Elde edilen bant yoğunlukları her bir reseptör subüniti için β-actin ile normalize edildikten sonra kontrol grubu ile karşılaştırılarak değeriendirilmiştir.

3.7.6. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda GraphPad Prism 6 paket programı ile değerlendirilmiştir. Grupların verileri ortalama ve standart sapma dağılımları ile gösterilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde Kolmogorov Simirnov testi aracılığıyla nicel verilerin normal dağılım gösterdiği belirlendi. Grupların arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi ve Student t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $P < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Boy ve Ağırlık Ölçümleri

Tüm sıçanların başlangıç ağırlıkları ve boyları ile deneyin başlangıcından 23 hafta sonraki ağırlıkları ve boyları (dekapitasyondan önceki ağırlıkları) ile Lee indeksi sonuçları Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Kilo ve boy ölçümleri, Lee İndeksi hesaplamaları

Sıçan No	Gruplar	Ağırlık (g.)		Boy (cm.)		Lee indeksi sonucu
		1.gün	23.hafta sonu	1.gün	23.hafta sonu	
1	Obez 1.kafes	242	462	21	25,5	3,031
2		308	532	21,5	26,5	3,057
3		266	467	20	25	3,103
4		300	515	20	26	3,082

1	Obez 2.kafes	302	532	21	26,5	3,057
2		298	503	21,5	25	3,181
3		264	511	20	26	3,074
4		258	500	19,5	25	3,174
5		272	510	20,5	26	3,072

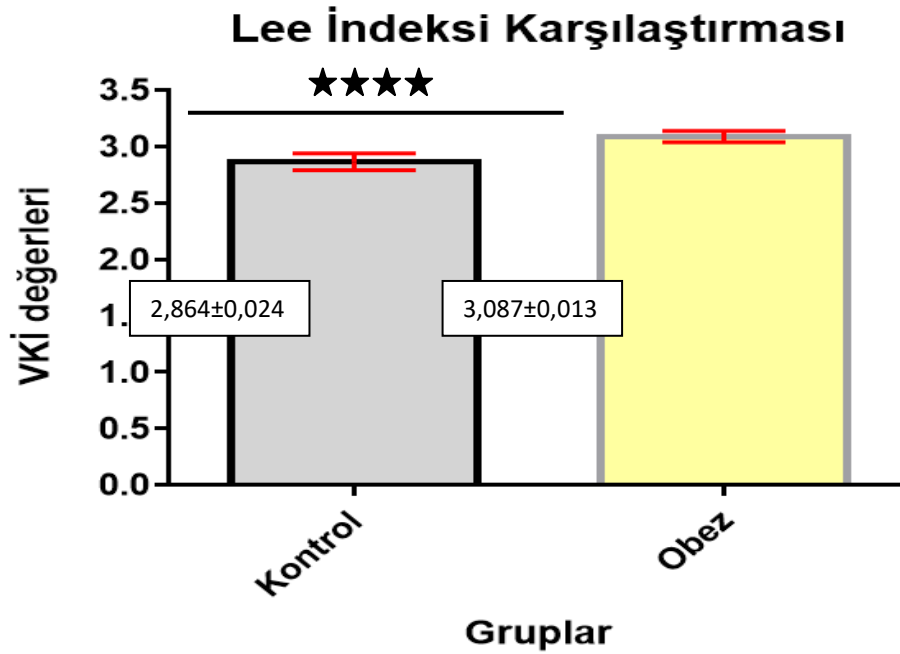
1	Obez 3.kafes	290	482	21	26	3,015
2		260	526	20	26	3,10
3		278	480	21	25	3,132
4		289	465	20,5	25	3,098
5		262	438	21,5	25	3,037

Sıçan No	Gruplar	Ağırlık (g.)		Boy (cm.)		Lee indeksi sonucu
		1.gün	23.hafta sonu	1.gün	23.hafta sonu	
1	Kontrol 1.kafes	250	484	20	27	2,907
2		269	392	21,5	27	2,71
3		245	405	20	25	2,959
4		178	326	18,5	24,5	2,809
1	Kontrol 2.kafes	319	483	22	27	2,905
2		304	466	22	27	2,871
3		309	489	22	27,5	2,864
4		315	519	21	27,5	2,922
5		308	470	22	27,5	2,827

Çalışma sürecimizde obez gruptan ve kontrol grubundan birer tane ratımızı kaybettik. Lee indeksi hesaplamalarına göre sonuçları 0,3'den büyük olan deneklerin obez olduğu belirlendi.

4.2. Lee İndeksi Sonuçları

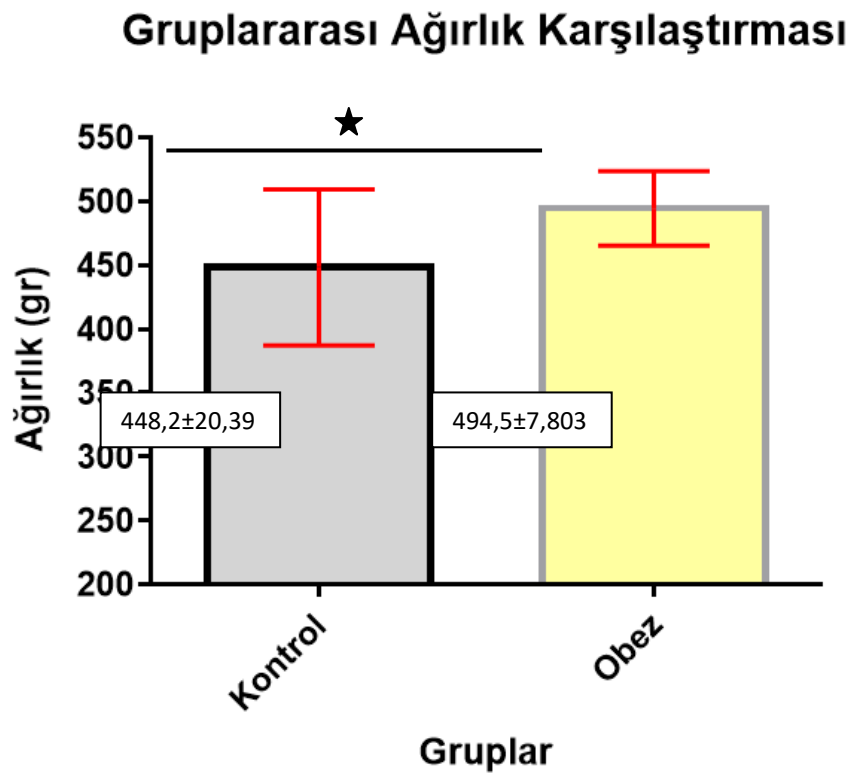
Lee indeksi için sıçanların boyları santimetre olarak haftada bir kez ölçülmüştür. Ağırlıkları ise uzunlukları ile aynı gün gram olarak ölçülmüştür. Sıçanlarının ağırlıklarının küpkökünün uzunluklarına (cm) bölünmesiyle elde edilen Lee indeksi hesaplamaları kontrol grubu ve obez grubu arasında karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre Kontrol grubunun Lee indeksi $2,864 \pm 0,024$ iken Obez grubun Lee indeksi $3,087 \pm 0,013$ olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre Obez grubun ortalaması obezite sınırının üzerinde iken, kontrol grubunun sonucu obez sınırının altındadır. İki grup arasındaki anlamlılık düzeyi $P < 0,0001$ olarak saptanmıştır.



Şekil 9. Kontrol grubu ile Obezite grubu arasında Lee indeksi kullanılarak hesaplanmış olan VKİ değerleri karşılaştırması. $P < 0,0001$

4.3. Ağırlık Karşılaştırması:

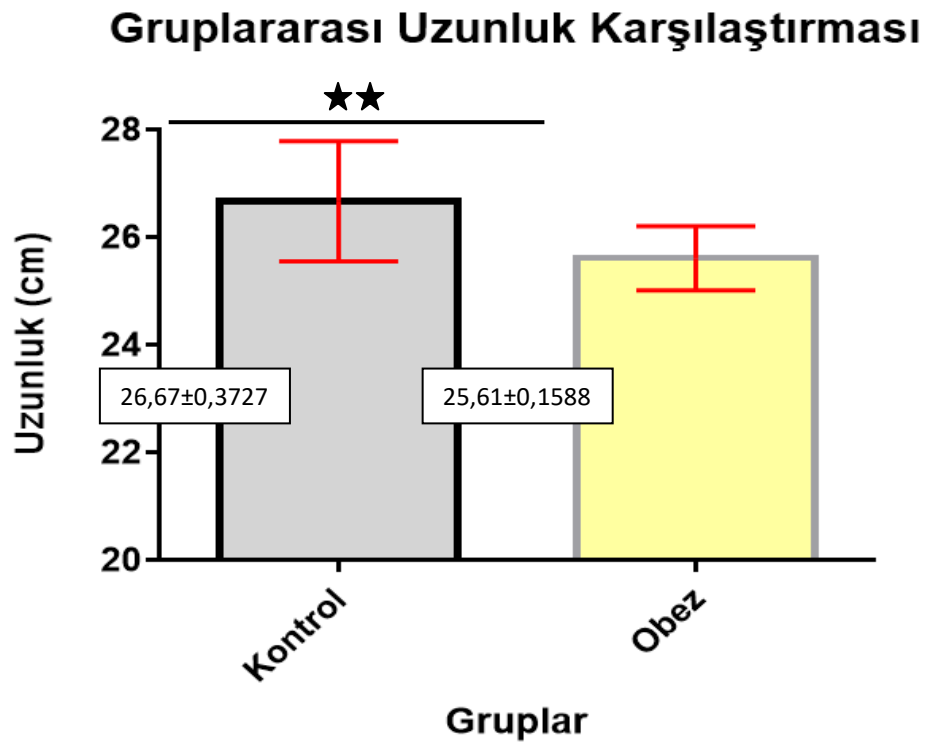
Sıçanların ağırlıkları gram olarak haftada bir kez ölçülmüştür. Bu sonuçlar haftalık olarak kaydedilmiş ve iki grup ölçümleri grup içi değerlendirilmiş ve gruplararası karşılaştırılmıştır. Bu ölçümlere göre obez grubun ağırlık artışı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmuştur. Anlamlılık derecesi $P<0,05$ şeklinde tespit edilmiştir. Ağırlıklar ölçülürken sıçanları strese sokacak her türlü müdahaleden kaçınılmış, ağırlık ölçümleri Fakir-Scala(Almanya) marka tartı ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 10. Kontrol grubu ile Obezite grubu arasında gram cinsinden ağırlık değerleri karşılaştırması. $P<0,05$

4.4. Uzunluk Karşılaştırması

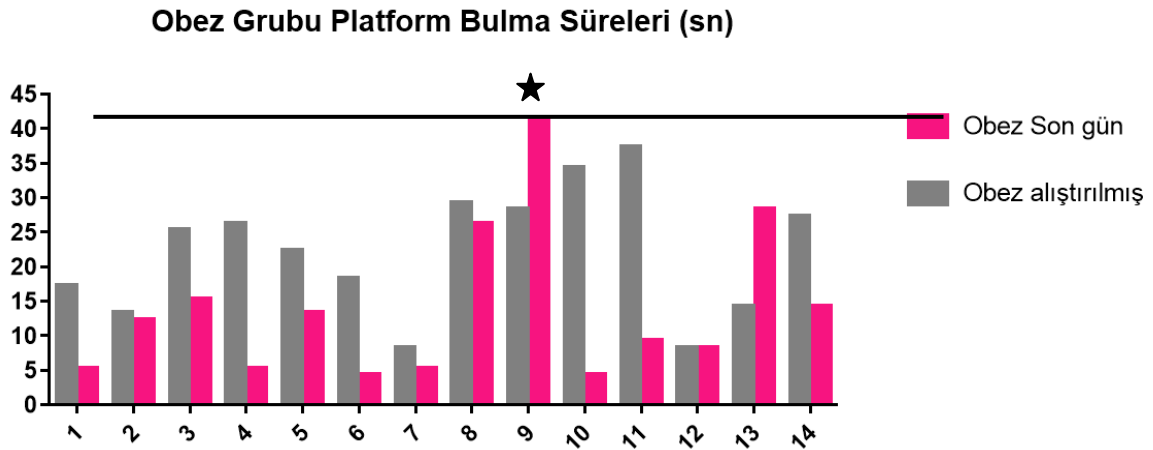
Sıçanların uzunlukları santimetre olarak haftada bir kez ölçülmüştür. Bu sonuçlar haftalık olarak kaydedilmiş ve iki grup ölçümleri grup içi değerlendirilmiş ve gruplararası karşılaştırılmıştır. Bu ölçümlere göre obez grubun uzunlukları ile kontrol grubunun uzunlukları arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmiştir. Anlamlılık düzeyi $P < 0,01$ olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki boy uzaması obez gruba göre anlamlı şekilde daha fazla olmuştur.



Şekil 11. Kontrol grubu ile Obezite grubu arasında santimetre cinsinden uzunluk değerleri karşılaştırması. $P < 0,01$

4.5. Obez Grubu Yüzme Sonuçları

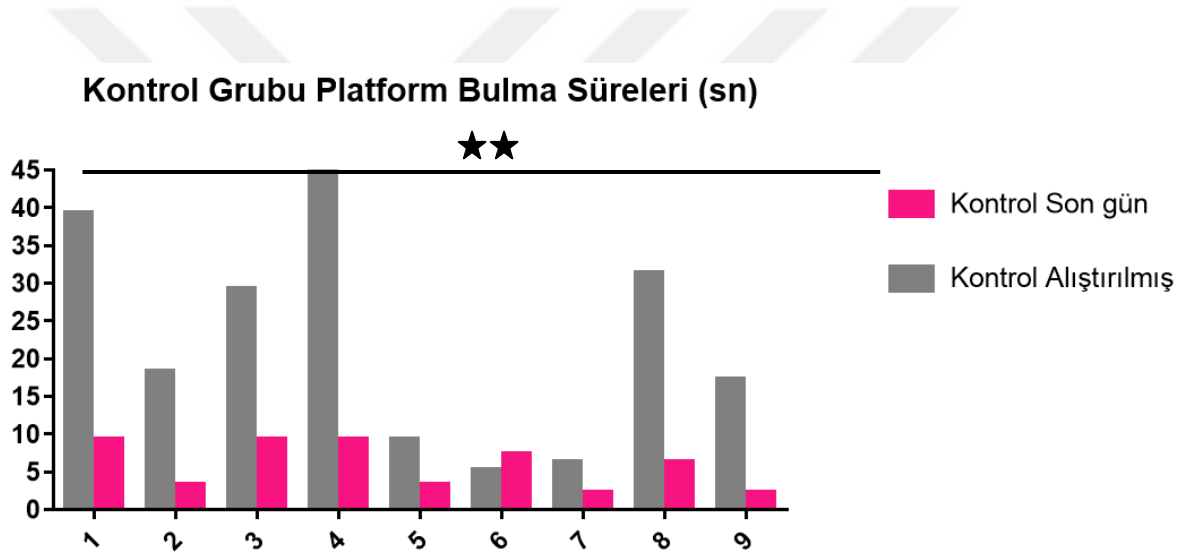
Sıçanlar 22⁰ derece su sıcaklığına sahip olan Morris su tankına alınarak öncelikle alışmaları sağlanmıştır. Tankın iç çeperinde bulunan farklı renk ve geometriye sahip olan şekilleri görmeleri sağlanan sıçanların su içerisinde bulunan platformu bulma süreleri tespit edilmiştir. Bu değerler alıştırılmış süreler olarak saniye cinsinden kaydedilmiştir. Deneyin son gününde platform gıda boyasıyla boyanan suda görünmez hale gelmiş olup sıçanların bu gizli platformu bulmaları için süre tutulmuş ve sonuçlar kaydedilmiştir. Bu sonuçlara göre, obez grup için, son günde alıştırma günlerine göre anlamlı şekilde kısalmıştır. Anlamlılık düzeyi $P<0,05$ olarak tespit edilmiştir.



Şekil 12. Obezite grubundaki hayvanlar arasında, Morris su tankına atılarak alıştırılmış hayvanların sonuçları ile son gün platform bulma sürelerinin saniye cinsinden karşılaştırması. $P<0,05$

4.6. Kontrol Grubu Yüzme Sonuçları

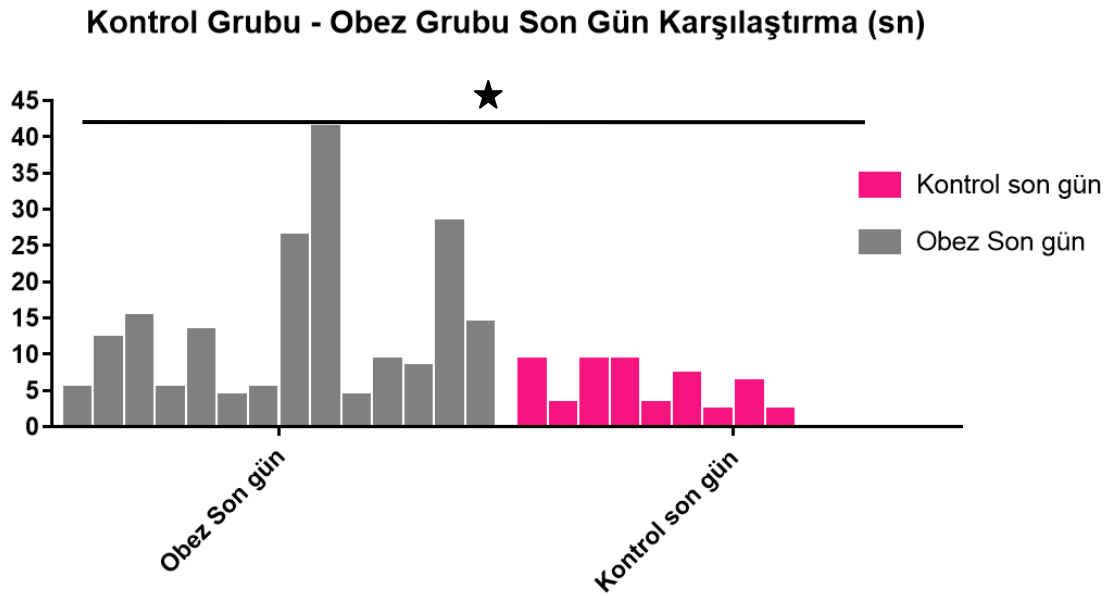
Sıçanlar 22⁰ derece su sıcaklığına sahip olan Morris su tankına alınarak öncelikle alışmaları sağlanmıştır. Tankın iç çeperinde bulunan farklı renk ve geometriye sahip olan şekilleri görmeleri sağlanan sıçanların su içerisinde bulunan platformu bulma süreleri tespit edilmiştir. Bu değerler alıştırılmış süreler olarak saniye olarak kaydedilmiştir. Deneyin son gününde platform gıda boyasıyla boyanan suda görünmez hale gelmiş olup sıçanların bu gizli platformu bulmaları için süre tutulmuş ve sonuçlar kaydedilmiştir. Bu sonuçlara göre, kontrol grup için, son günde alıştırma günlerine göre anlamlı şekilde kısalmıştır. Anlamlılık düzeyi $P<0,01$ olarak tespit edilmiştir.



Şekil 13. Kontrol grubundaki hayvanlar arasında, Morris su tankına atılarak alıştırılmış hayvanların sonuçları ile son gün platform bulma sürelerinin saniye cinsinden karşılaştırması. $P<0,01$

4.7. Kontrol-Obez Yüzme Sonuçları Karşılaştırması

Deneyin son gününde platform gıda boyasıyla boyanan suda görünmez hale getirilmiş olan gizli platformu sıçanların bulmaları için süre tutulmuş ve sonuçlar kaydedilmiştir. Obez gruptaki sıçanların süreleri ile kontrol grubundaki sıçanların süreleri karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre, kontrol grubu, son günde obez grubu sıçanlarına göre anlamlı şekilde kısa sürelerde platformu bulmayı başarmışlardır. Gruplararası karşılaştırma yapıldığında, iki grup arasında anlamlı düzeyde süre farklılığı saptanmış olup, anlamlılık düzeyi $P<0,05$ olarak tespit edilmiştir.



Şekil 14. Kontrol grubu ile obez grubundaki hayvanlar arasında, Morris su tankında son gün platform bulma sürelerinin saniye cinsinden karşılaştırması. $P<0,01$

4.8. Hipokampus NR2A/NR2B sonuçları

Tablo 6. NR2A ve NR2B istatistik sonuçları.

Gruplar		Frekans	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	t istatistiği	Önem düzeyi
NR2A	Kontrol	34	100,0000	0,00000	0,00000	,518	,606
	Obez	34	98,3381	18,71714	3,20996		
NR2B	Kontrol	34	100,0000	0,00000	0,00000	3,448	,001
	Obez	34	80,2390	33,42066	5,73160		

Mann Whitney U sonuçlarına göre NR2A sonuçları kontrol ve deney grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Reseptör ekspresyonlarının gruplar arası değerlendirmesinde kontrol grubunun her iki reseptör açısından optik dansite ortalaması ayrı ayrı 100 kabul edilmiş ve deney grubunun her iki reseptör için ölçülen optik dansiteleri 100 ile karşılaştırılarak yüzde değişim şeklinde ifade edilmiştir. NR2A uygulamasına göre kontrol grubu ile obez uygulaması arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. NR2B uygulamasında ise deney ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmaktadır.

5. TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde obezite insan sağlığı açısından tehdit edici önemli bir unsur olup yapılan çalışmalarda obezitenin her geçen yıl arttığı bildirilmektedir. Dünyada yetişkin popülasyonunun %10'unundan fazlasının obez olduğu bildirilmiştir (WHO 2013). Obezite modern hayatın olumsuz yönde getirililerinin başında gelmektedir ve özellikle gelişmiş batı ülkelerinde sıklığı daha yüksek olup günümüzde pandemik bir sorun haline gelmiş ve sağlık açısından önemli bir risk teşkil etmektedir. Son yıllarda ülkemizde de özellikle kadınlarda olmak üzere yüksek oranda artan bir obezite prevalansı ile karşılaşmıştır. Ülkemizde 1999 yılında 15.669'u şehirde 9.119'u kırsal kesimde, 24.788 kişinin tarandığı ve genelde %22,3 obezite prevalansı bulunan çalışmada kadınlarda %30, erkeklerde %13 oranında obezite prevalansı gözlemlenmiştir (Satman ve ark., 2002). Obezitenin deneysel modeller ile deney hayvanlarına uyarlandığı çeşitli çalışmalar bulunmakta, çalışmamız kapsamında yüksek kalorili diyet ile beslenen sıçanlar ile meydana getirilen obezite modeli, çeşitli yönleri ile insan obezite durumunu karşılamaktadır.

Obezite; genetik, metabolik, fizyolojik sosyal, kültürel, davranışsal, psikolojik ve duygu durum sorunlarına da yol açan kronik ve karmaşık bir hastalıktır (Pulgaron, 2013). Birçok hastalıkla ilişkilendirilen obezite vücutta lokalize veya yaygın bir şekilde aşırı yağ bulunması olarak tanımlanmaktadır (Mahan ve Escott-Stump, 1996; Bagchi ve Preuss, 2007). İlk olarak Hipokrat, Galen ve İbni Sina tarafından da birçok olumsuz etkisi bildirilmiş olan obezite; kanser, Tip 2 diyabet, safra kesesi hastalıkları, yüksek kolesterol, ateroskleroz, kalp hastalığı, hipertansiyon, felç, depresyon, böbrek taşları, uyku apnesi sendromu ve böbrek yetmezliği gibi birçok kronik hastalıkla birebir ya da dolaylı olarak ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Abdel-Halim, 2005; Sozen, 2006; Buschemeyer, 2007; ; Gupta, 2010; Kutlutürk, 2011; Logue ve ark, 2011; Zimmerman ve ark., 2011). Çalışmamızda, obezitenin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bu hipotezi desteklemek için yüksek kalorili diyet ile beslenmiş sıçanların oluşturduğu obezite grubu ile standart sıçan yemleri ile beslenmiş olan kontrol grubu grup içi ve gruplarası olmak üzere farklı parametreler üzerine değerlendirilmiştir. Bilişsel testler biyokimyasal sonuçlar ile desteklenmiştir.

Literatür taramamızda yüksek yağlı diyetle beslenmenin obezite ile çok yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (Dyck, 2000). Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyet ile 22 hafta besledikleri sıçanların standart diyet ile beslenen gruba göre vücut ağırlıklarının, visseral yağ/vücut ağırlığı oranının, visseral yağ ve insülin rezistans indekslerinin arttığını bildirmişlerdir (Gu ve ark, 2012). Başka bir çalışmada ise yağ içeriği yüksek soya ve mısır yağı ile beslenen Sprague-Dawley cinsi sıçanlarda, obezite gelişmesinin yanında artmış glukoz toleransı varlığı gösterilmiştir (Kamara ve ark, 1998). 6 ay süreyle yapılan başka bir çalışmada %45 yağ içeren diyet ile beslenen sıçanların 4'ünde ağırlık artışıyla diyetle bağlı obezite gelişirken, diğer 4 sıçanda ağırlık artışı gözlenmemiştir ve diyetle dayanıklı oldukları bildirilmiştir (Gao ve ark, 2002) Yapılan başka bir çalışmada ise 7 ay süre ile yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen dişi sıçanların beslenme döneminin sonuna gelindiğinde bir grubunda obezite gelişimi gözlenmesine rağmen diğer grubunda obezite gelişmediği görülmüştür (Cattaneo ve ark, 1997). Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenmenin farelerde ve sıçanlarda obeziteye neden olduğunun tespit edilmesi ile bu hayvanlar beslenmeye bağlı obezite araştırmaları için uygun bir model olarak kullanışmıştır (Deuel, 1944; Deuel, 1947; Bourgeois ve ark, 1983; Rothwell ve Stock 1984; Warwick ve Schiffman 1992; Boozer ve ark, 1995; Takahashi ve ark, 1999; Ghibaudi ve ark, 2002; Buettner ve ark, 2007). Çalışmamızda da obezite oluşturulması için yüksek yağlı diyet tercih edilmiştir. Yaklaşık 6 ay süresince obezite grubundaki sıçanlara yüksek yağlı diyet uygulanmış, bu sürenin boyunca ve sonucunda VKİ değerleri kaydedilmiştir.

Obezite oluşturmak amacıyla yapılan deneysel çalışmalarda farklı diyet uygulamaları yapıldığı gözlenmektedir. Yapılan obezite çalışmalarında yemlerin içeriğinde yüksek oranda hayvansal yağ kullanımı yaygın olmasına rağmen, kullanılan yemlerde soya yağı (%60 oranında domuz ve soya yağı karışımı) (So ve ark, 2011), süt, fruktoz ve sukroz (Panchal ve ark, 2011; Pritchett ve Hajnal, 2011) içerikli yemlerin de kullanıldığı bildirilmiştir. Kafeterya diyet uygulaması ile de kilo alımı sağlanmaya çalışıldığı da rapor edilmiştir. Kafeterya diyetinde değişik oranlarda kurabiye, şeker, peynir ve işlenmiş etler dahil olmaktadır (Kaur ve Kulkarni, 2000; Simch ve ark, 2008). Obezite ve lipid düşürücü ilaçların arasındaki etkileşimin incelendiği bir çalışmada Wistar Albino ratların beslenmesi için kafeterya diyet kullanmıştır fakat bu gıdaların besleyici ve besleyici olmayan bileşenleri içerenleri tam olarak iyi tanımlanmamıştır. Ayrıca hayvanların her gün farklı bir besini tercih edebilmelerinden dolayı bilimsel araştırmalar için bu tip diyetlerin seçildiği çalışmalarda doğru cevap alınamayacağı bildirilmiştir (Moore, 1987). Çalışmamızda,

sıçanların standart yem ve bu yeme ilave edilen hayvan iç yağı ile beslenmesi uygun görülmüştür. Bunun nedeni, kontrol grubu ile deney grubu arasında değişken bir beslenme tablosunun ortadan kaldırılması, olası yüksek glikoz diyeti, yüksek protein diyeti gibi yüksek kalori diyetlerinde meydana gelebilecek farklılıkların ortadan kaldırılmasıdır. Günlük yaşantıda alınan yağ miktarının sürekli artması ve işlenmiş gıdaların bu süreci hızlandırması çalışmamızı bu yöne sevk etmiştir. Bu şekilde kontrol grubu ile obez grup arasındaki beslenme farklılığı tek parametre ile sınırlı bırakılmıştır.

Hayvansal içerikli yağların kullanıldığı yemlerle yapılan çalışmalarda farklı oranlarda yağ içeriği olan yemler kullanıldığı belirtilmiştir. Joo and Yun (2011) obeziteye duyarlı ve dirençli gen tanımını belirlemeye çalıştıkları araştırmalarında ve yine Wang ve ark. (2011) sıçanlarda yüksek yağlı diyet ile beslenme sonucu karaciğer proteinlerinin ayırıcı tanısını inceledikleri çalışmalarında %40-45 oranında yağ içeren yüksek yağlı diyet uygulamasını kullanmışlardır.

Obezite oluşturmak üzere % 20-60 oranında yağ içeren çeşitli diyet modelleri literatürde bulunmaktadır. Dil kaslarındaki değişikliklerin incelendiği bir çalışmada sıçanlar %57 oranında yağlı diyet (Saito ve ark, 2010) ile obez yapılmıştır. Diyetle bağlı obezitenin hiperamilinemiyle ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada %60 yüksek yağ içerikli diyet uygulaması yapıldığı bildirilmiştir (Boyleve ark, 2011).

Ciapaite ve ark. (2011) sıçanlarda kısa ve uzun vadeli yüksek yağlı diyetle beslenmenin hepatik yağ asidi mekanizması üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında 2.5 hafta ve 25 hafta süreyle %45.7 oranında yağlı diyet uygulamışlardır. Yapılan başka bir çalışmada ise diyetle bağlı obez ratlarda PPAR γ ve PPAR α agonistlerinin serum leptin düzeyi üzerine etkilerinin incelendiği ve sıçanların beslenmesinde %45 oranında yağ içeren yüksek yağlı diyet uygulayarak ve yüksek yağlı diyet ile indüklenen obez sıçanlarda bu agonistlerin serum glikoz, insulin ve leptin düzeylerini azalttığını bildirmişlerdir (Törüner ve ark. 2004). Çalışmamızda obezitenin oluşturduğu metabolik sonuçların değerlendirilmesinden kaçınılmış, yalnızca öğrenme ve bilişsel fonksiyonlar üzerine çalışılmış, bu sonuçlar farklı tekniklerle desteklenmiştir.

Kullanılan hayvan türünde yüksek yağlı diyet ile obez oluşturmada önemlidir. Yüksek yağ içerikli diyet ile obezite oluşturmak için kullanılan kemirgen türleri arasında Wistar, Sprague-Dawley sıçanlar ve fare türü olarak ise en sık olarak C57BL/6J türüdür.

Türe özgü hipotalamik gen ekspresyonu (Schaffhauser ve ark, 2002), leptin duyarlılığı (Madiehe ve ark, 2000), sempatik stimülasyon (Fisler ve ark, 1984) ve epigenetik programlama (White, 2005) gibi farklılıklarla obeziteye olan hassasiyet ve direnç açıklanabilir.

Yaptığımız çalışmada standart sıçan yemine sıgır iç yağı ekleyerek oluşturduğumuz %40'lık yüksek yağ içerikli diyet ile sıçanlarda obezite gelişene kadar 23 hafta beslenmiştir. (Tablo 5'te ilk gün ve son hafta ağırlık ölçümleri gösterilmiştir). Çalışmamızda Wistar albino tür kullanılmıştır.

Obezitenin belirlenmesi için genel olarak antropometrik ölçümler kullanılmaktadır ve insanlarda ağırlık-boy ilişkisine göre obeziteyi en iyi gösteren indeks vücut kitle indeksidir. VKİ, vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanır. Daha önce yapılan hayvan deneylerinde sıçanlarda obezite sınırını belirleyen bir vücut kitle indeksi mevcut değildi. De Lima ve ark, (2008) obez ratlar üzerinde yapılan bir çalışmalarında ratların obez olup olmadıklarını belirlemek için Lee indeksine ve iyokimyasal markerlara göre obeziteyi belirlemişlerdir. Bu çalışmalarında kontrol grubundaki ratların Lee indeksini 0.31 ± 0.006 , deney grubundaki obez ratların Lee indeksini ise 0.33 ± 0.005 olarak hesaplamışlardır. Ratların gram cinsinden vücut ağırlığının küp kökünün, milimetre cinsinden nasoanal uzunluğa bölümünün 10 ile çarpılması ile elde edilen sonuca göre obezitenin tespit edildiği bildirilmiştir (Lee, 1929). Vücut kitle indeksi günümüzde geçerliliğini korumakta olan bir formülasyondur. Bu formülasyon hem basitliği hem de işlevselliği nedeniyle tercih edilmektedir. Çalışmamızda da kullanılan indeks, gruplar arasında anlamlı şekilde sıçanların yağlı yüksek kalorili beslenme sonucunda diğerlerine kıyasla kilo aldığını ve obez olduğunu göstermiştir.

Beslediğimiz sıçanlarda abdominal çevrede gözlenen yağ artışı ile 23 haftalık ağırlık ve boy ölçümleri sonrasında ayrıca Lee İndeksi hesaplamaları Tablo 5'te gösterilmiştir. Lee indeksi hesaplamalarına göre obez oldukları tespit edilmiştir ve istatistiksel veriler hesaplandığında $p < 0,0001$ olarak hesaplandığından kontrol grubuyla obez grup arasında anlamlı farklılar görülmüştür. Tablo 5'te gösterilen ağırlık ölçümlerinde yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda yüksek yağlı diyet ile beslenen obez gruptaki kilo artışı, standart pellet ile beslenen kontrol grubundaki sıçanlara göre anlamlıydı. Gruplar arası ağırlık karşılaştırmasında $P = 0,0231$ bulunmuştur, $p < 0,05$ olduğundan anlamlı farklılık görülmüştür. 23 haftanın sonunda deney ve kontrol gruplarının

boy ölçümleri karşılaştırıldığında $p=0,0072$ olarak tespit edildiğinden anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Obezite gelişimi ile birlikte vücuttaki yağ kültesinin artmasının nedeni beslenme düzeninin bozulması ile ilişkilendirilebilir. Hipotalamustaki açlık ve tokluk merkezlerinin bulunduğu çekirdeklerin faaliyetleri ile besin alınınının regülasyonu sağlanır (Ergün, 1998). Hipotalamus hemostaziyi sağlayan, otonom sinir sistemi, endokrin sistem ve motivasyonla ilişkili nöral sistemle ilgili kısımları kapsar (Taner, 1995; Kohle ve Frotscher, 2013). Obezite ve öğrenme bellek, bilişsel fonksiyon ilişkisi farklı çalışmalar ile ele alındıysa da çalışmamızda hem bilişsel fonksiyon testlerinin kullanılması, hem de öğrenmede kritik rolü olan beyin bölgesi hipokampusün biyokimyasal olarak analizi iki taraflı bakış açısı kazanmamızda etken olmuştur.

Yüksek yağlı diyetle oluşturulan obezitenin vücut üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar incelendiğinde özellikle karaciğer, yağ ve kas dokusu üzerindeki etkileri ve bunların hücresel mekanizmaları üzerinde yoğunlaştığı gözlenmektedir. Fakat özellikle de maternal yüksek yağlı diyet maruziyetinin yavruların sinir sistemi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar nispeten daha azdır. Yüksek yağlı diyet ile beslenme, genel vücut yağlanmasına yol açarak oksidatif hasara ve buna bağlı olarak da bilişsel fonksiyonlarda gerilemeye neden olabilmektedir (Dalle-Donne, 2003). Karbonhidrat ve doymuş yağlardan zengin diyetle beslenen erişkinler üzerinde yapılan araştırmalar, özellikle mekânsal ipuçlarına dayalı bilişsel testlerde, öğrenme ve bellek fonksiyonlarının bozulabildiğine işaret etmektedir. Yapılan bir çalışmada 90 gün boyunca enerjinin %40'ını yağdan alan diyetle beslenen sıçanlarda öğrenme ve hafıza bozuklukları olduğunu göstermiştir (Kanoski ve ark, 2007). Yehuda ve ark (2005)'nin yaptıkları bir çalışmada da, sıçanlara 4 hafta boyunca %56'lık yüksek yağlı diyet uygulamalarından sonra vücut ağırlıklarında önemli bir artış gözlemlendiği ve bu hayvanların morris su tankı testinde düşük performans sergilediği bildirilmektedir. Yüksek kalorili diyet ile bilişsel fonksiyonların birlikte değerlendirilmesinde Morris su tankının kullanımı büyük önem arzetsse de, tek başına alınan sonuçlar yeterli görülmemektedir. Obezite metabolik süreçte pek çok farklı başlık altında etki gösterdiği ve patolojik sürece yol açtığı göz önünde bulundurulursa, basit anlamda yüzmenin gecikmesi bile sonuçların yanlış alınmasına ve değerlendirilmesine yol açabilmektedir. Bu yüzden çalışmamızda ilave testlere başvurulmuştur.

Yapılan başka bir çalışmada 1 ve 2 ay boyunca yüksek yağlı (%39) ve sukrozlu (%40) diyet ile beslenen sıçanlarda platformu bulma sürelerinin, düşük yağla birleştirilmiş karbonhidratlı diyetle beslenen gruba göre daha uzun olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada öğrenme performansındaki düşüşten hippocampus'deki beyin kökenli nörotrofik faktör düzeyinin düşüklüğünün sorumlu olabileceği gösterilmiştir (Moteni ve ark. 2002). Çalışmamızda tek değişkenli obezite faktörünün değerlendirilmesi, sonuçların yorumlanabilirliği açısından daha önemli görülmüş, yalnızca yüksek yağlı beslenme kullanılmıştır.

Wu ve ark (2003) yaptığı çalışmada kafeterya tarzı bir diyet ile beslenmenin yüksek oranda yağ içermesinden dolayı normal bilişsel fonksiyonların yanında travmatik beyin hasarlanması sonrasındaki iyileşme sürecinde de olumsuz etkilere neden olduğuna dair yapılmış çalışmalar mevcuttur. Travmatik beyin hasarı olan sıçanlarda 4 hafta süreyle yağlı diyet uygulamasının, moris su labirenti testinde platformu bulma sürelerini uzattığı ve hippocampus'un CA3 bölgesi ile gyrus dentatus'daki beyin kökenli nörotrofik faktör mRNA seviyelerinde önemli düşüklere sebep olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızın ilerleyen basamaklarında özellikle hipokampustan alınan örneklerden transkripsiyon düzeyi bakılması, öğrenme düzeylerinin moleküler boyutta hangi düzeyde kontrol edildiği noktasında elimize güçlü kanıtların geçmesine imkan sağlayacaktır.

Hayvanlarda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde, özellikle yer ve yön bulma öğrenmesi olan uzamsal öğrenme test edileceğinde Morris su tankı testi tercih edilmektedir. Literatürde Morris su tankı ile özellikle uzaysal öğrenmenin değerlendirildiği ve bu yetinin de hipokampal fonksiyonlarla ilgili olduğu bildirilmiştir. Morris su labirenti deneyleri hakkında yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu deneylerde kullanılan havuzların yükseltilerin çapları ve yükseklikleri değişkenlik göstermektedir, son yıllarda 150 cm çap ve 45-60 cm yükseklikteki havuzlar daha fazla kullanılmaktadır. Bu havuzlar galvanizli saçtan, fiberglastan ve poliüretandan üretilmektedir (Carli ve ark, 1989; Morris, 1981). Çalışmamızda önemli bir yer tutan Morris su tankından çeşitli şekillerde sonuçlar alınabilmektedir. Çalışmamızda bu sonuçlar, öncelikle havuza sıçanların alıştırılması, sıçanların havu duvarlarında yer alan yer belirtgeçlerini tanıması ve ölüm korkusunu aşarak hangi işlemi yapmaları öğrenmeleri noktasında alıştırma yapılması ve ardından son gün platform bulma sürelerinin karşılaştırılması şeklinde kaydedilmiştir. Kontrol grubu hayvanlarında son gün platform bulma sürelerinin anlamlı şekilde düşük

olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar yalnızca farklı gruplar arasından alınıp kaydedilmemiş, aynı zamanda grup içerisinde alıştırmaya ve son gün sonuçları da kaydedilmiştir.

Morris su tankı testinde, sıçanların ilk gün tank içinde platformu bulana dek yüzmeye zorlanması strese sebep olarak öğrenme yeteneğini etkileyebileceğinden, bu test sonuçlarının yanıltıcı olabileceğine dair fikirler öne sürülmektedir fakat kemirgenler doğal yüzücü canlılar olduğundan, yüzmenin sıçanlar için fazladan bir stres kaynağı teşkil etmediği ve öğrenme kapasitesini etkilemediği düşünülmektedir. Fakat uygun su derecesi ile stresin minimum düzeyde tutularak, tutarlı sonuçlar elde edilebileceği önerilmiştir. Çalışmamızda Morris su tankında sıçanlar yüzdürülmeden önce, su derecesi stres düzeyinin altına çekilmiştir. Yüksek sıcaklık veya düşük sıcaklıktan kaynaklı olarak ortaya çıkabilecek olan farklı sonuçlardan bu yolla kaçınılmıştır.

Morris su tankı testinde sıçanlar önce çevreyi tanımaya çalışırlar ve sonra yine aynı ortama girdiğinde, platforma ulaşabilmek üzere öğrendiği rotayı hippocampus'un CA3 bağlantılarında depolamaya başlar. Bu öğrenim uyku sırasında tekrar çizilerek CA3 bağlantılarında kalıcı hâle gelir. Bu nedenle CA3 bölgesi nöronları hedef kadranın bulunabilmesi için gereklidir ve CA1 bölgesi nöronları ise mekânsal öğrenme ve bellek fonksiyonları için gereklidir. Referans hafıza için CA1 ve CA3 bölgesi nöronları arasındaki bağlantılar şarttır. Platformsuz deneme süreci ile yani referans hafızanın kullanıldığı CA1 bölgesi nöronlarının sayısı arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır (Morris, 1984). Çalışmamızda da diğer çalışmaları destekler şekilde, elde edilen Morris su tankı sonuçları başka sonuçlar ile korele edilmiştir.

Gyrus dentatus bölgesinde postnatal hayat boyunca yeni fonksiyonel nöronlar üretme kapasitesine sahip olan nöral progenitor hücreler bulunurken Hippocampus'un CA1, CA2, CA3 alt bölgelerinde piramidal nöronlar bulunur. Piramidal ve granüler tabakalarda bulunan nöronlar üzerinde çevresel faktörlerde meydana gelen değişiklikler yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açarak, bilişsel fonksiyonları etkileyebilmektedir. Diyetle ilgili yapılan çalışmalarda; yetişkinlerde diyet kısıtlamasının hippocampal nöroenezisi artırırken, yüksek yağlı diyet alımının nöroenezis üzerinde negatif etkilere neden olduğu belirtilmektedir (Park ve Lee, 2011)

Öğrenme ve bellek değerlendirmesi için bu bilgiler ışığında çalışmamızda, 160 cm çap ve 60 cm yükseklikte, içi siyah gıda boyasıyla boyanmış su ile doldurulmuş bir su

tankı ve platform olarak 20 cm çapında daire şekilli bir yükselti kullanıldı. Çalışmamızda sıçanlara yüksek yağlı diyet uygulanarak obezite oluşturulmasından sonraki 23. haftada morris su tankı testi uygulanarak sıçanların öğrenme ve bellek fonksiyonları değerlendirilmiştir. Çalışmamızda öğrenmeyi hedef platformu bulma süresi ile değerlendirdik. Yer bulma öğrenmesinin değerlendirilmesinde, sıçanların Morris su tankında kaçma platformunu bulma sürelerinin grup içi karşılaştırılmasında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Grupların tümünde, gün geçtikçe platformu daha kısa sürede bulmayı öğrenmeleri, sabit platformun yerinin tekrarlayan denemeler sonunda öğrenildiğini göstermiştir. Obez ve kontrol grubunun son gün yüzme süreleri kıyaslandığında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuca göre kontrol grubu obez gruba göre platformu daha kısa sürede bulmuştur.

Hipokampusun görevlerinden birisi hafıza ile ilgilidir. Hipokampus kısa süreli belleğin uzun süreli, sabit belleğe çevrilmesinde rol alır (Green,1960). Bazı bilgileri kalıcı deponun yer aldığı uzun süreli belleğin depo alanlarına taşır. Hipokampusun mekanizması tam olarak bilinmese de verbal veya sembolik uzun süreli anıların kalıcı olması sağ ve sol hipokampus olmadan mümkün olmamaktadır. Sağ hipokampus görsel, sol hipokampus ise sözel hafıza ile ilgili fonksiyonlarda daha fazla aktivite göstermektedir (Taner, 1998). Sağ ve sol hipokampusun lezyonlarında da ilgili hafızalarda kayıp yaşanmaktadır (Kandel ve ark,2000). Çalışmamızda da hipokampus dokusundan alınan örneklerin NR2A ve NR2B düzeyleri karşılaştırılmış, bu karşılaştırmalar sonucunda, obez grup hayvanlarındaki sonuçların kontrol grubundakilere göre anlamlı şekilde düşük çıktığı tespit edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada farklı yaş gruplarındaki ratlarda kalori kısıtlamasının NMDA reseptör subünitlerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada üç ay, on beş ay ve yirmi altı aylık ratlara 3 ay boyunca %60 kalori kısıtlaması uygulanmıştır. Kalori kısıtlaması uygulanan 26 aylık ratlarda, 27 aylık ad libitum grubuna göre NMDA reseptörünün artmış olduğunu gözlemlenmiştir. Fakat 3 aylık ad libitum grubuyla 26 aylık kalori kısıtlaması yapılan grup karşılaştırıldığında NMDA reseptör konsantrasyonunda azalma olduğu tespit edilmiştir (Magnusson, 2000). 3 aylık ad libitum grubuyla 27 aylık ad libitum grubu karşılaştırıldığında, yaşlı sıçan grubunda NMDA subünitlerinden NR2 subünitinin mRNA ekspresyonunun daha fazla azaldığı tespit etmiştir (Lee ve ark, 2000). Bununla birlikte 26 aylık kalori kısıtlaması yapılan sıçanlarda NR2 subunit mRNA dansitesinin bazı beyin bölgelerinde 26 aylık ad libitum grubuna göre daha yüksek olduğunu ama 3 aylık kalori

kısıtlaması yapılan gruba göre daha düşük olduğunu belirlemiştir. Kalori kısıtlaması uygulanmış deney hayvanlarında özellikle CA1 ve CA3 bölgelerinde NR2 subünit ekspresyonunun ad libitum grubuna göre daha fazla azaldığı ve bu öneriye göre de kalori kısıtlaması NR2 subünit ekspresyonundaki düzelmeden ziyade NMDA reseptörüne bağlanmanın düzenlenmesiyle ilişkili bulunmuştur. Bir gen ekspresyonundaki araştırmada kalori kısıtlaması öncelikle korteks ve serebellumda, yaşlanmayla ilişkili inflamasyonun ve strese cevabın artmasını engellemektedir. NR2 subünitindeki mRNA ekspresyonundaki azalmanın inflamasyon ve strese cevapla ilişkili olmadığını vurgulanmıştır (Tang ve ark, 1999).

NR2 ekspresyonunun hafızanın performansı ile ilgili olduğu ve Alzheimer hastalığında NR2 subünit ekspresyonunun azalmasının rol oynadığı belirtilmiştir. Aşırı ifade edilmiş transjenik ratlarda NR2'nin LTP mekanizmasında rol oynadığı ve öğrenmenin gelişmesinde önemli olduğu belirtilmiştir (Eckles-Smith ve ark, 2000). Kalori kısıtlaması yapılan yaşlı sıçanlarda öğrenmenin yaşlı kontrol grubuna göre düzelmesinde NR2 subünit mRNA'dan ziyade gen ürünlerinin etkili olabileceği gözükmemektedir, 15 aylık sıçanlarda kalori kısıtlamasının NR1 subünit için mRNA ekspresyonunu anlamlı olarak arttırdığı belirtilmiştir. Fakat NR1'in 26-27 aylık kalori kısıtlaması uygulanmış sıçanlarda anlamlı artışı bulunmamıştır. 15 aylık sıçanlarda NR1 subünitinin up-regülasyonu olduğu bunun yaş arttıkça azaldığı bildirilmiştir ve kalori kısıtlaması etkisini NR1'in protein ekspresyonunu arttırarak sağlamaktadır (Sonntog ve ark, 2005). Bu çalışmada kalori kısıtlamasının NMDA reseptör subünitlerinin mRNA ekspresyonunun, NMDA reseptörlerinde glutamatin bağlanmasındaki değişikliklerle ve öğrenme kabiliyetiyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Kalori kısıtlamasının NMDA reseptörüne glutamatin bağlanmasını az miktarda azalttığı ve NR1 subünitinin mRNA'sını düzenlediği fakat NR2 subünit ekspresyonunu etkilemediği belirtilmiştir. Çalışmamızda da bu sonuçları destekler şekilde yüksek kalorili ve yüksek yağlı beslenme sonucunda oluşturulmuş olan yüksek VKİ oranına sahip obez gruba sıçanlarda öğrenme parametreleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Yaşlı hayvanlarda yapılan standart testlerde, hafıza ve öğrenmede bozukluklar olduğu görülmüştür bu bozuklukların hücresel ve moleküler mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat temelinde özellikle hipokampüste yoğun olarak bulunan

NMDAR'nin büyük rol oynadığı ve NMDAR'ın, öğrenme ve belleğin hücresel substratı varsayılan LTP'nin bazı formlarının indüksiyonunda esas rolü oynadığı düşünülmektedir.

Yaşlı sıçanlarda yapılan bazı çalışmalarda NR1 ve özellikle NR2B subunitlerinin ekspresyonunun önemli derecede azaldığı görülmüştür. Öğrenme, bellek ve LTP'deki yaşa bağlı defisitlerin altında yatan mekanizmanın NR1 ve özellikle de NR2B subunitlerindeki azalma olduğu düşünülmüştür. Alzheimer hastalarının beyinlerinde hem nöronal nikotinik ACh reseptörlerinin hem de NMDA reseptörlerinin down regulasyona uğradığı görülmüştür (Narahashi ve Marszalec,2003). AH sebebiyle ölen hastaların ve kontrol grubu bireylerin beyinlerinde, hipokampus, frontal korteksde NMDA reseptör subunit düzeylerini saptamışlardır. Sonuçta hipokampus, frontal korteksde NR1, NR2A ve NR2B subunit düzeylerinde orta dereceli azalma olduğu bulunmuştur (Wang ve ark,2000). Çalışmamızda bulunan benzer sonuçlar, obezitenin bilişsel fonksiyonlar üzerine yaşlılık benzeri etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Üzerinde en çok çalışılan ve bilgi sahibi olunan reseptör kompleksi NMDA reseptörleridir. NMDA reseptörleri Ca^{++} iyonunun ve monovalan katyonların hücre membranından geçişini sağlar ve diğer iyonotropik reseptörlere kıyasla Ca^{++} 'a karşı daha fazla geçirgen olduğu gösterilmiştir (Schneggenburger ve ark,1993). NMDA reseptörleri merkezi sinir sistemine yaygın olarak dağılmıştır. Duysal ileti ve iletinin bütünleşmesi ile motor işlev ve aktivitenin koordinasyonu ve programlamasında yer alır (Coyle ve ark, 1980). Çalışmamızda yüksek yağlı diyetle maruz kalan obez ve kontrol grubu sıçanların NR2A reseptör dansiteleri karşılaştırıldığında farklılık saptanmamıştır. NR2B reseptör dansiteleri karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık görülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Gelişmiş toplumlarda besin alışkanlıklarının gün geçtikçe değişmesi, dengesiz ve düzensiz beslenmenin yaygınlaşması, işlenmiş gıdaların yüksek yağ içerikleri ve artan obezite tablosu ve bu tablonun doğurduğu farklı başlıklardaki sonuçlar, bizi bu çalışmayı gerçekleştirmeye itmiştir. Sonuç olarak, yüksek kalorili diyet ile beslenmenin bilişsel fonksiyonlar üzerine gösterdiği olumsuz etkiler ortaya konmuştur. Çalışmamız, deneysel modelleme üzerine kurulu hayvan çalışması olsa da, aylara göre artan kilo artışı deneysel modelin başarılı şekilde gerçekleştiğini göstermiştir. Böylece elde edilen sonuçların insanlar için de uyarlanabileceği düşünülmektedir. Çocukluktan itibaren yüksek kalorili diyet ile beslenme ve enerji sarfiyatının azalmasının öğrenme ve bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilemesi, bu konuda hızla önlemler alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda bu olumsuz etkilerin hem bilişsel testler hem de biyokimyasal testler ile desteklenmiş olması, bu sonuçların kendi içerisinde tutarlı olması, çalışmamızın önemini arttırmaktadır.

Çalışmamız deneysel obezitenin sınırlarının genişletilmesi konusunda bir öncü olam niteleğindedir. İlerleyen çalışmalarda, farklı grupların oluşturularak histokimyasal boyamaların yapılması, gen transkripsiyonu düzeylerinin incelenmesi ile sonuçlar moleküler ve hücresel boyuta indirgenebilecektir. Ayrıca oluşturulan obezite grubuna ilave olarak zayıflama grubunun organize edilerek aynı testlerin bu gruba da uygulanması, obeziteden geri dönüşlerde bilişsel fonksiyon ve öğrenmenin hangi yönde etkilendiğini deneysel olarak öğrenmemizde büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Abdel-Halim RE**, Obesity: 1000 years ago. *Lancet*. 2005; 16-22: 366:204.
- Albright, T.D., Kandel, E.R., Posner, M.I.**, Cognitive Neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*, 2000; 10: 612-624.
- Alikaşifoğlu A, Yordam N**. *Obezitenin tanımı ve prevalansı. Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 475-81.
- Alkemade A1, Yi CX, Pei L, Harakalova M, Swaab DF, la Fleur SE, Fliers E, Kalsbeek A**. AgRP and NPY expression in the human hypothalamic infundibular nucleus correlate with body mass index, whereas changes in α MSH are related to type 2 diabetes. *J Clin Endoc. Metab.* 2012; 97(6): 925-933.
- Altunkaynak BZ, Özbek E**. *Obezite: Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. Van Tıp Dergisi*. 2006; 13 (4): 138-142.
- Anand BK, Brobeck JR**. *Hypothalamic control of food intake in rats and cats. Yale J Biol Med.* 1951; 24(2):123-40.
- Atabek E**. Çocuk ve Adölesanlarda Obezite, www.konyadiyabet.com/obezted.asp, Erişim: 29.07.2017.
- Atkinson RL**, Etiologies of Obesity, In: *The Management of Eating Disorders and Obesity*. Ed: Goldstein DJ, 2nd edition, New Jersey, Humana Press Inc, 2004, 105-118.
- Baltacı, G**, Obezite ve Egzersiz. Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara. No:730, 2008
- Barness LA, Opitz JM and Barness EG**, Obesity: Genetic, Molecular, and Environmental Aspects. *American Journal of Medical Genetics*, 2007, Part A 143A, 3016-34.
- Barry M, Bannister LH, Standring SM**. Nervous System. In: Williams PL, editor. *Gray's Anatomy*. (38th Edition). London: Churchill Livingstone, 1995: 1121-5.
- Bernardis L.L., Bellinger L.L.** The lateral hypothalamic area revisited: Ingestion behaviour. *Neuroscience Biobehav Rev*, 1996, 20, 189-287.
- Björntorp P**. *International Textbook of Obesity*. John Wiley and Sons Ltd 2001; 3-71.
- Black D, James WPI, Besser GM**. *Obesity. J Coll Physici.* 1983;17:5-65.
- Boozer CN, Schoenbach G, Atkinson RL**. Dietary-fat and adiposity – a dose-response relationship in adult male-rats fed isocalorically. *Am J Physiol Endoc Metab.* 1995; 268:546-550.

Borgers AJ, Koopman KE, Bisschop PH, Serlie MJ, Swaab DF, Fliers E, Fleur SE, Alkemade A. Decreased serotonin transporter immunoreactivity in the human hypothalamic infundibular nucleus of overweight subjects. *Front Neurosci.* 2014; 8: 106.

Bourgeois F, Alexiu A, Lemonnier D. Dietary-induced obesity: Effect of dietary fats on adipose tissue cellularity in mice. *Br J Nutr.* 1983; 49:17-26.

Boyle CN, Rossier MM, Lutz TA. *Influence of high-fat feeding, diet-induced obesity, and hyperamylinemia on the sensitivity to acute amylin.* *Physiol Behav* 2011 Jul 25;104(1):20-28.

Brobeck JR. *Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions.* *Physiol Rev.* 1946; 26(4): 541-59.

Brodal, A. *Neurological Anatomy, Oxford University Press.* 1981; 3rd ed.

Brooks WJ, Weeks AC, Leboutillier JC, Petit TL. Altered NMDA sensitivity and learning following chronic developmental NMDA antagonism. *Physiol behav* 1997;62:955-962.

Buettner R, Scholmerich J, Bollheimer LC. Highfat diets: Modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity.* 2007; 15: 798–808.

Buschemeyer WC, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. *Eur Urol.* 2007; 52:331-243.

Carli M, Prontera C, Samanin R. Effect of 5-HT1A agonists on stress-induced deficit in open field locomotor activity of rats: evidence that this model identifies anxiolytic-like activity. *Neuropharmacology,* 1989; 28: 471-6

Carpenter MB, Sutin J. *Human Neuroanatomy.* 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins Press, 1983: 237.

Ciapaite J, van den Broek NM, Te Brinke H, Nicolay K, Jeneson JA, Houten SM, Prompers JJ. Differential effects of short- and long-term high-fat diet feeding on hepatic fatty acid metabolism in rats. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1811(7-8): 441- 451.

Colette C, Percheron C, Pares-Herbute N, Michel F, Pham TC, Birillant L, Descomps B, Monnier L. Exchanging carbohydrates for monounsaturated fats in energyrestricted diets: effects on metabolik profile and other cardiovascular risk faktors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:648-656.

Coyle JT, Bird SJ, Evans RH, Gulley RL, Nadler JV, Nicklas WJ, et al. Excitatory amino acid neurotoxins: selectivity, specificity, and mechanisms of action. Based on an NRP one-day conference held June 30, 1980. *Neurosci Res Program Bull.* 1981; 19:1-427

Cull-Candy S, Brickley SG. NMDA receptors. *Encyclopedia of Life Sciences.* 2001

Çınar RK. *Obezitenin Psikososyal Sonuçları ve Stigma: Yücel B., Akdemir A., Küey AG., Maner F., Vardar E., (editörler); Yeme Bozuklukları ve Obezite, 1. Baskı, nisan 2013, Ankara; Bölüm IV; 30- sayfa 321.*

Daikhin Y, Yudkoff M, Compartmentation of brain glutamate metabolism in neurons and glia, *J. Nutrition* 130(4): 1026S-1031S (2000)

Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. *Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. Clin Chim Acta. 2003 Mar;329(1-2):23-38.*

De Lima DC, Silveira SA, Haibara AS, Combra CC. The enhanced hyperglycemic response to hemorrhage hypotension in obese rats is related to an impaired baroreflex. *Metab Brain Dis* 2008; 23: 361-373.

Dere E, Kart-Teke, E, Huston, J.P, De Souza Silva, M.A, The case for episodic memory in animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2006, 30: 1206-1224.

Despres JP. Obesity and lipid metabolism. Relevance of body fat distribution, *Curr Opin Lipidol.* 1992;2, 5–15.

Despres JP. Dyslipidemia and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1994;8:629-660.

Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of adiposity. *Am J Clin Nut*, 1994, 59, 955-959.

DIETZ, William, Linda Bandini ve Jhon Morelli; “Effect of Sedentary Activities on resting Metabolic Rate”, *American Journal of Clinical Nutrition*, 1994, 59.

Deuel HM, E. Hallman LF, Mattson F. Studies of the comparative nutritive value of fats. *J Nutr.* 1944; 27:107-121.

Deuel HM, ER. Straub E, Hendrick C, Scheer BT. The effect of fat level of the diet on general nutrition. *J Nutr.* 1947; 33: 569-582.

Dumont Y, Fournier A, Quirion R. Expression and characterization of the neuropeptide Y Y5 receptor subtype in the rat brain. *J. Neurosci*, 1998, 18, 5565- 5574.

Durak MS, Akbiyık F, Demirpençe E, *Obezite patogezi. Hacettepe Tıp Dergisi*, 2007, 38: 167-172

Dwivedi Y, Pandey GN (2011) Glutamatergic neurotransmission abnormalities and schizophrenia. In *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorder* (Ed. MS Ritsner):87-304. New York, Springer.

Eckles-Smith K, Clayton D, Bickford P, Browning MD. Caloric restriction prevents age-related deficits in LTP and in NMDA receptor expression. *Mol Brain Res* 2000;78:154-62.

- Elmqvist J.K., Ahimsa R.S., Elias C.F., Flier J.S., Saper C.B.** Leptin activates distinct projections from the dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95, 2, 741-746.
- Ergün A.** Obezite, Besin Alımını ve Vücut Ağırlığının Kontrolünde Leptin. *T. Kiln. Tıp Bilimleri*. 1998;18; 220-225.
- Fisler JS, Yoshida T, Bray GA.** Catecholamine turnover in S 5B/P1 and Osborne-Mendel rats: response to a high-fat diet. *Am J Physiol*. 1984;247:R290 –5.
- Fredriksson A, Archer T, Alm H Gordh T, Eriksson P.** Neurofunctional deficits and potentiated apoptosis by neonatal NMDA antagonist administration. *Behav Brain Res* 2004;153:367-37.
- Friedman J.M., Halaas J.L.** (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395, 763-770.
- Frohlich J, Van Horn JD** (2014) Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 28:287-302.
- G Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F** (2007). Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 158-68.
- reenway FL, Smith SR. The future of obesity research. *Nutrition*. 2000;16:976-982.
- Gallagher M, Burwell R, Burchinal M.** Severity of spatial learning impairment in aging: Development of a learning index for performance in the Morris water maze. *Behavioral Neuroscience* 1993; Vol. 107. No.4, 618-626
- Ganong, W.F.** Tıbbi Fizyoloji Türkçe 17. Baskı Çeviri Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Barış Kitabevi, (1996).
- Gasparini, L, Govoni, S, Battaini, F,** A Review on the Neurobiological basis of memory. *Arch. Geriatr*. 1998; 6: 225-234
- Geiselman PJ,** Control of food intake. *Clin Endoc Metab North America* 1996; 25: 815-829
- Genoux D, Montgomery JM.** Glutamate receptor plasticity at excitatory synapses in the brain *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:1058-1063.
- Ghibaudi L, Cook J, Farley C, van Heek M, Hwa JJ.** Fat intake affects adiposity, comorbidity factors, and energy metabolism of Sprague–Dawley rats. *Obes Res*. 2002; 10: 956–963
- Goldstone AP, Unmehopa UA, Bloom SR, Swaab DF.** Hypothalamic NPY and agoutirelated protein are increased in human illness but not in Prader-Willi syndrome and other obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):927-37.

- Goebel DJ, Poosch MS.** NMDA receptor subunit gene expression in the rat brain: a quantitative analysis of endogenous mRNA levels of NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D and NR3A. *Molecular Brain Research*. 1999; 69:164-170.
- Green JD.** The Hippocampus. In: Field J. editor. *Handbook of Physiology* (1st Ed). Vol. 2. Washington: American Physiological Society, 1960; 1373-89.
- Gupta RK, Chandra A, Verm AK, Kumar S.** Obstructive sleep apnoea: A clinical review. *J Assoc Physicians India*. 2010;58:438-41.
- Guyton AC.** *Textbook of Medical Physiology* (Türkçe 1. baskı). İstanbul: Merck Yayıncılık, 1987: 980-1.
- Günöz H.** Obezite. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 1*. Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 221-226.
- Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Haning JP, Slikker W Jr.** Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicol Sci* 2007;68:9-17
- Hammond JC, Shan D, Meador-Woodruff JH, McCullumsmith RE** (2014) Evidence of glutamatergic dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia. In *Synaptic Stress and Pathogenesis of Neuropsychiatric Disorders* (Eds. M Popoli, D Diamond, G Sanacora): 265-294. New York, Springer.
- Heresco-Levy U.** Glutamatergic neurotransmission modulation mechanisms of antipsychotic atypicality. *Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2003; 27(7): 1113-1123.
- Hetherington AW.** The relation of various hypothalamic lesions to adiposity and other phenomena in the rat. *Am J Physiol*. 1941;133:326.
- Hetherington AW.** *Non-production of hypothalamic obesity in the rat by lesions rostral or dorsal to the ventro-medial hypothalamic nuclei*. *J Comp Neurol*. 1944;80(1):33-45
- Hetherington AW, Ranson SW** (1940). Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec* 78: 149–172
- Hetherington AW, Ranson SW.** The relation of various hypothalamic lesions to adiposity in the rat. *J Comp Neurol*. 1942;76(3):475-99.
- Horvath TL, Nina S. Stachenfeld, Sabrina Diano.** *A Temperature Hypothesis of Hypothalamus-Driven Obesity*. *Yale J Biol Med*. 2014; 87(2): 149–158.
- Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P, Lee**

F.Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. Cell. 1997; 88(1):131-41

Joo JI, Yun JW. Gene expression profiling of adipose tissues in obesity susceptible and resistant rats under a high fat diet. Cell Physiol Biochem 2011;27(3-4):327-340.

Kandel, E.R, Kuppermann I, Iversen S. Principles of Neural Science. 4th Ed.McGraw-Hill Health Professions Division, 2003, Part IX, 62.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science 4th ed. New York: Mc Graww-Hill Comp. 2000; 1233.

Kandemir D. *Obezitenin Sınıflandırması ve Klinik Özellikleri. Katkı Pediatri Dergisi* 2000, 21(4); 500-506.

Kanoski SE, Meisel RL, Mullins AJ, Davidson TL. The effects of energy-rich diets on discrimination reversal learning and on BDNF in the hippocampus and prefrontal cortex of the rat. Behav Brain Res. (2007) 182:57-66.

KARNAK, İbrahim; “Obezite Tedavisinde Cerrahinin Yeri”, *Katkı Pediatri Dergisi* 2000, 21(4).

Katie Wynne, Sarah Stanley, Barbara McGowan, Steve Bloom (2005). Appetite control. J Endocrinol 184: 291-318.

Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 12. Baskı Hacettepe-Taş, Ankara, 2009.

Keles E, Çepni S. *Beyin ve Öğrenme. Türk Fen Eğitimi Dergisi*, 2006, 3 (2),66–82.

Kennedy G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. Proc r Soc Lond B Biol Sci, 1953;140, 578-96.

Kohle ve Frotscher, 2013. İstanbul Tıp Kitabevi Ed.Cem Kopuz. İstanbul Tıp Kitabevleri

Kopelman PG. Investigation of obesity, Clin Endocrinol. 1994;41, 703–708.

Kopelman PG. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi. 1.Baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon. 2001; 1-11.

Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.

Kurul S, Gülmez Ö. *Neuroprotection and neuroprotective agents. DEÜ tıp fakültesi dergisi*, 2007, 2, 119 – 130.

Kutlutürk F, Öztürk B, Yıldırım B, Özüğurlu F, Çetin İ, Etikan İ, Sazlıdere H, Tetikçok R, Akbaş A, Şahin İ. Obezite Prevalansı ve Metabolik Risk Faktörleri ile İlişkisi: Tokat İli Prevalans Çalışması. Obesity Prevalence and Its Association with

Metabolic Risk Factors: Tokat Province Prevalence Study. Turk Klin J Med Sci. 2011;31:156-63.

Lee C-K, Weindruch R, Prolla TA. Gene-expression profile of the ageing brain in mice. Nature Genet 2000;25:294-7.

Lee MO. *Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results.* Am J Physiol 1929, 89: 24–33.

Logue J, Murray HM, Welsh P, Shepherd J, Packard C, Macfarlane P, Cobbe S, Ford I, Sattar N. Obesity is associated with fatal coronary heart disease independently of traditional risk factors and deprivation. Heart. 2011;97:564-8.

Lopes da Silva FH, Witter MP, Boeijinga PH and Lohman AHM. Anatomic organization and physiology of the limbic cortex. Physiological reviews, 1990; 70:453–511.

Macedo IC, Medeiros LF, Oliveira C, Oliveira CM, Rozisky JR, Scarabelot VL, et al. Cafeteria diet-induced obesity plus chronic stress alter serum leptin levels. Peptides. 2012;38(1):189-96.

Madiehe AM, Schaffhauser AO, Braymer DH, Bray GA, York DA. Differential expression of leptin receptor in high and low-fat-fed Osborne-Mendel and S5B/Pl rats. Obes Res. 2000;8:467–74.

Magnusson KR. Declines in mRNA expression of different subunits may account for differential effects of aging on agonist and antagonist binding to the NMDA receptor. J Neurosci 2000;20:1666-74.

Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, Roberts CK, Gómez-Pinilla F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. Neuroscience. 2002;112(4):803-14.

Moore BJ. The cafeteria diet--an inappropriate tool for studies of thermogenesis. J Nutr 1987; 117: 227-231.

Morris RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues. Learn Motiv, 1981; 12: 239-60.

Morris R. *Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat.* J Neurosci Methods. 1984 May;11(1):47-60.

Narahashi T, Marszalec W. Unique mechanism of action of Alzheimer's drugs on brain nicotinic acetylcholine receptors and NMDA receptors. Life Sciences. 74:281–291, 2003

Neary N.M., Goldstone A.P., Bloom S.R. Appetite regulation: from gut to the hypothalamus. Clin Endocrinol, 2004, 60, 153-160

- Noback CR, Demarest RJ.** The Nervous System. (3th Edition). New York: Mc Graww-Hill Book Comp, 1986: 265-266.
- Nolte J.** The Human Brain: An Introduction to Its Functional Anatomy. 2nd ed. Toronto: C.V. Mosby Company, 1988.
- O’Keefe J, Nadel L.** The hippocampus as a cognitive map. Oxford: Clarendon Press, 1978
- Ozawa S, Haruyuki K.** Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. Progress in Neurobiology 1987; 54: 581-618.
- Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K.** Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. Progress in Neurobiology 1998; 54(5): 581-618.
- Öztorra S.** İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Obezite Prevalansının Belirlenmesi ve Risk Faktörlerinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
- Park HR, Lee J.** Neurogenic contributions made by dietary regulation to hippocampal neurogenesis. Ann N Y Acad Sci. 2011 Jul;1229:23-8
- Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam MA, Diwan V, Kauter K, Sernia C, Campbell F, Ward L, Gobe G, Fenning A, Brown L.** High-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. Cardiovasc Pharmacol. 2011; 57(5): 611-624.
- Petrie RX, Reid IC, Stewart CA.** The N-methyl-D-aspartate receptor, synaptic plasticity, and depressive disorder. A critical review. Pharmacol Ther. 2000, 87:11-25.
- Pi-Sunyer FX.** Medical hazards of obesity. Ann Intern Med. 1993;119:655-660.
- Pritchett CE, Hajnal A.** Obesogenic diets may differentially alter dopamine control of sucrose and fructose intake in rats. Physiol Behav 2011; 104(1): 111-116.
- Pulgaron ER.** Childhood obesity: A review of increased risk for physical and psychological comorbidities. Clin Ther. 2013; 35: 18-32.
- R. Doğan,** Eskişehir Büyükdere Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Gebelerde Obezite Sıklığının ve Obezitenin Yaşam Kalitesine Etkisinin İncelenmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi(ESOGÜ), SABE, YYLT, Eskişehir, 2012,s.10
- Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH.** Obesity: Overview of Prevalence, Etiology, and Treatment. PhysTher, 2003, 83,276 –88.
- Rolland-Cachera MF, Dehereger M, Guillaud B.** Tracking the development of adiposity from one month of age to adulthood. Ann Hum Biol, 1987,14, 219-229.
- Rothwell NJ, Stock MJ.** The development of obesity in animals - the role of dietary factors. Clin Endocrinol Metab. 1984; 13: 437-449.

Saito T, Yamane A, Kaneko S, Ogawa T, Ikawa T, Saito K, Sugisaki M. Changes in the lingual muscles of obese rats induced by high-fat diet feeding. *Arch Oral Biol* 2010; 55(10): 803-808.

Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Populationbased study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25: 1551-1556.

Saransaari P, Oja SS. Taurine release from the developing and ageing hippocampus: Stimulation by agonists of ionotropic glutamate receptors. *Mech Ageing Dev* 99(3):219-232, 1997.

Scatton B, Carter C, Benavides J. N-metyl-D-aspartate receptor antagonists: A novel therapeutic perspective for the treatment of ischemic brain injury. *Cerebrovasc Dis*.1999 1:121.

Schaffhauser AO, Madiehe AM, Braymer HD, Bray GA, York DA. Effects of a high-fat diet and strain on hypothalamic gene expression in rats. *Obes Res*. 2002;10:1188 –96.

Schneggenburger R, Zhou Z, Konnerth A, Neher E. Fractional contribution of calcium to the cation current through glutamate receptor channels. *Neuron*. 1993; 11:133-43.

Serrano CP, Sanches AJC, Garcia GT. Mesi al temporal sclerosis (I): histological data, physiopathological hypothesis end etiological factors. *Rev Neurol* 1997; 25 (140): 584-589.

Shettleworth, S.J.(2001). Animal cognition and animal behaviour. *Animal Behaviour* 61, 277–286.

So M, Gaidhu MP, Maghdoori B, Ceddia RB. Analysis of time-dependent adaptations in whole-body energy balance in obesity induced by high-fat diet in rats. *Lipids Health Dis* 2011; 16: 10-99

Songur A, Özen OA, Sarsılmaz M. Hipokampus. *Temel Klinik Tıp Bilimleri*, 21, 2001, 427–431.

Sonntog WE, Bennett SA, Khon AS, Thornton PL, XU X, Ingram RL, BrunsoBechtold JK. Age and insülin-like growth factor-1 modulate N-methlyD_aspartate receptor subtype expression in rats. *Brain Res Bull* 2000;51:331-8.

Sözen MA. *Obezite ve Obezitenin Genetigi /Obesity and Genetics of Obesity. Kocatepe Tıp Dergisi. The Medical Journal ofKocatepe. 2006, 7:1/2.*

Stahl SM . Stahl'ın Temel Psikofarmakoloji, Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması: Psikoz ve Şizofreni (Çeviri Ed. T Alkın). İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi 2003.

- Takahashi M, Ikemoto S, Ezaki O.** Effect of the fat/carbohydrate ratio in the diet on obesity and oral glucose tolerance in C57BL/6J mice. *J Nutr Sci Vitaminol.* 1999; 45: 583-593.
- Taner D.** Fonksiyonel Anatomi, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.S.-Metu Press-Yayınları, Ankara. 1998; 231-232.
- Taner D.** Fonksiyonel Nöroanatomi. METU Press. Ankara. 2005.186-193
- Tang Y-P, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, Liu G, Tsien JZ.** Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 1999;401:63–9.
- Tanyeri F, Topbaş M, DüNDAR C, Dilek M, Pekşen Y.** Samsun İl Merkezinde Obezite Prevalansı Ve Obezite Arteriyel Kan Basıncı İlişkisi. *JECM.* 200;17; 69-77.
- Törüner F, Akbay E, Cakir N, Sancak B, Elbeg S, Taneri F, Aktürk M, Karakoç A, Ayvaz G, Arslan M.** Effects of PPARgamma and PPARalpha agonists on serum leptin levels in diet-induced obese rats. *Horm Metab Res.* 2004; 36: 226-30.
- Troen AM, Shea-Budgell M, Shukitt-Hale B, Smith DE, Selhub J, Rosenberg IH.** B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105:12474–12479.
- Turconi G. Hellas C.** Epidemiology of obesity. *Obesity, Epidemiology, Pathophysiology and Prevention.* Bell J. S. Taylor & Francis Group, USA, 2007. s 3-21.1002BF-01 Updated: 27/05/2013
- Tubitak Bilim ve Teknik, Obezite, Mart 2007; 2-15.**
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği,** Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu, 1.2 Epidemiyoloji; s 11, 1.Baskı Mayıs 2014.
- Unalan D, Senol V, Bayat M, Mazicioglu MM, Öztürk A, Kurtoglu S, Hatipoglu N, Ustunbas HB.** Change in waist circumference over 3 years in Turkish children and adolescents. *Ann Hum Biol.* 2013.
- Van der Kooy K, Seidell JC.** Techniques for the measurement of visceral fat. A practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17 (4): 187-196 .
- Wang X, Choi JW, Joo JI, Kim DH, Oh TS, Choi DK, Yun JW.** Differential expression of liver proteins between obesity-prone and obesity-resistant rats in response to a high-fat diet. *Br J Nutr.* 2011; 106(4): 612-626
- Wang Y, TesFaye E, Yasuda R P, Mash D C, Armstrong DM, & Wolfe BB.** Effects of post-mortem delay on subunits of ionotropic glutamate receptors in human brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 80, 123– 131, 2000

Warwick ZS, Schiffman SS. Role of dietary-fat in calorie intake and weight-gain. *Neurosci Biobehav Rev.* 1992; 16: 585-596.

Wedzany K, Fijal K, Mackowiak M, Chocyk A. Dmpact of postnatal blockade of N-methyl-Daspartate receptors on rat behavior: a search for a new developmental model of schizophrenia. *Neuroscience* 2008;153:1370-1379.

Whitaker R, Wright J, Pepe M (1997). Predicting adult obesity from childhood and parent obesity. *N Engl J Med*, 337, 869-873.

White CL, Braymer HD, York DA, Bray GA. Effect of a high or low ambient perinatal temperature on adult obesity in Osborne-Mendel and S5B/Pl rats. *Am J.* 2005 May;288(5):R1376-84.

WHO Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation. Switzerland.2000

World Health Organization Obesit. Preventing and Managing the Global Epidemic, Report of a WHO Consultation. Singapore. WHO. 2004.

Wu A, Molteni R, Ying Z, Gomez-Pinilla F. A saturated-fat diet aggravates the outcome of traumatic brain injury on hippocampal plasticity and cognitive function by reducing brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience.* 2003;119(2):365-75.

Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Mediation of cognitive function by high fat diet following stress and inflammation. *Nutr Neurosci.* 2005 Oct-Dec;8(5-6):309-15.

Yıldırım M. Tıp Öğrencileri İçin Klinik Nöroanatomi, 4. Baskı (çeviri), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 2000.

Yılmaz C. “Obesiteye Giriş”, Obesite ve tedavisi, 1. Basım, Mart Matbaacılık 1999; 7-10.

Zimmerman M, Hrabosky JI, Francione C, Young D, Chelminski I, Dalrymple K, Galione JN. Impact of obesity on the psychometric properties of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition criteria for major depressive disorder. *Compr Psychiatry.* 2011;52:146-50.

* http://www.driesen.com/memory_in_the_brain.html

* <http://beslenme.gov.tr/index.php?lang=tr&page=43>

EKLER

Ek 1. Adnan Menderes Üniversitesi Etik Kurul Kararı



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(ADÜ-HADYEK)



Aydın, 12 Ağustos 2014

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2014 Yılı VI. Oturumu
Sayı : 64583101/2014/082
Proje Başlığı : Sıçanlarda öğrenme ve bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde obedite ve cinsiyetin rolü
Proje Yürütücüsü : Gökhan CESUR
Proje Ekibi : Pınar CENİK, Rauf Onur EK, Yüksel YILDIZ, Ferhat ŞİRİN YILDIZ

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması : İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon üretilmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. İbrahim CEMAL
(Üye)

İzinli
Vet. Hek. Ufuk SAYIN
(Üye)

Doç. Dr. Fethiye DOĞRU
(Başkan)

Yrd. Doç. Dr. Cengiz ÖNSAL
(Üye)

İzinli
Dr. Nürten ATALAY
(Üye)

Şevket AKYOL (Raporör)

İzinli
Doç. Dr. Yücel KOCA
(Üye)

Vet. Hek. Serdar AKTAŞ
(Üye)

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : Cenik, PINAR
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : ÇORUM/10.03.1984
Telefon : 05386830590
E-mail : pinarcenik84@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ BİYOLOJİ BÖLÜMÜ	2010

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2010-2011	Stm Çevre Madencilik Mühendislik Danışmanlık Arıtma İnşaat Taahhüt Tic. Ltd. Şti./ AYDIN	/ BİYOLOG
2011-	ADÜ Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi / AYDIN	/ BİYOLOG