

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**ERKEN GELİŞİM DÖNEMLERİNDEN İTİBAREN YÜKSEK
YAĞ İÇERİKLİ DİYETLE BESLENEN YAVRULARDA
HİPPOCAMPUS MORFOLOJİSİNİN STEREOLOJİK
YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ VE DAVRANIŞ
PARAMETRELERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BENGİ YEĞİN

DANIŞMAN: PROF. DR. EMEL ULUPINAR

EYLÜL-2012

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**ERKEN GELİŞİM DÖNEMLERİNDEN İTİBAREN YÜKSEK
YAĞ İÇERİKLİ DİYETLE BESLENEN YAVRULARDA
HIPPOCAMPUS MORFOLOJİSİNİN STEREOLOJİK
YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ VE DAVRANIŞ
PARAMETRELERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BENĐİ YEĞİN

DANIŞMAN: PROF. DR. EMEL ULUPINAR

EYLÜL-2012


KABUL VE ONAY SAYFASI


Bengi Yeğin'in Yüksek Lisans Tezi Olarak Hazırladığı "Erken Gelişim Dönemlerinden İtibaren Yüksek Yağ İçerikli Diyetle Beslenen Yavrularda Hippocampus Morfolojisinin Stereolojik Yöntemlerle İncelenmesi ve Davranış Parametreleriyle Karşılaştırılması" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

Tarih


28/12/2012

Üye: Prof. Dr. Nedim UNAL 

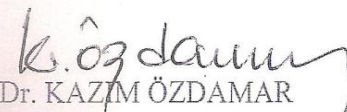
Üye: Prof. Dr. Ferruh YÜCEL 

Üye: Prof. Dr. Emel ULUPINAR 

Üye: Prof. Dr. Hilmi ÖZEL 

Üye: Prof. Dr. Fatma Sulten KILIÇ 

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 10.09.2012 tarih ve 977/4314 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. KAZIM ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

ÖZET

Perinatal dönemdeki dengesiz beslenme, çeşitli metabolik bozukluklara neden olarak obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı arttırmaktadır. Özellikle doymuş yağlardan zengin diyet maruziyeti bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilmektedir. Bu çalışmada, doğum öncesi ve sonrası dönem boyunca Yüksek Yağlı Diyet (YYD) ile beslenmenin yavruların büyüme parametreleri, hippocampal fonksiyonları ve morfolojileri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Sprague-Dawley sıçanlar gebelik ve laktasyon dönemleri boyunca kalorinin %10'unun yağdan sağlandığı Standart Diyet (SD) ya da YYD (kalorinin % 65'i yağdan) ile beslendi. Yavrular, süttten kesildikten sonra 6 hafta daha benzer diyetle beslenmeye devam edildi. Vücut Kitle İndeksini (VKİ) hesaplamak amacıyla yavruların, haftalık olarak, vücut ağırlıkları ve nazo-anal uzunluk ölçümleri yapıldı. 10. haftanın sonunda spontan lokomotor aktiviteleri değerlendirilen yavruların mekânsal öğrenme ve bellek fonksiyonları, Morris Su Labirenti (MSL) testi aracılığıyla karşılaştırıldı. Hippocampal alt alanlardaki volumetrik değişiklikler ise Cavalieri yöntemiyle analiz edildi.

YYD maruziyetinin, büyüme parametreleri üzerinde cinsiyete bağlı olarak değişikliklere neden olduğu gözlemlendi. Serum lipit düzeylerinin de özellikle dişilerde YYD'den olumsuz yönde etkilendiği görüldü. Aktivitemetre ölçümlerinde ve MSL testindeki platforma kaçış sürelerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. Beşinci günde hedef kadranda geçirilen süre olarak hesaplanan geri kazanım indeksleri; YYD ile beslenen erkeklerde daha yüksek olarak gözlemlendi. Hippocampus'un morfolojik analizlerinde, gyrus dentatus toplam hacminde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmezken; piramidal hücre tabakası hacmi, YYD ile beslenen erkeklerde anlamlı düzeyde düşük bulundu. Sonuç olarak, perinatal dönemde YYD'le beslenmenin; büyüme ve lipit parametreleri üzerinde oluşturduğu değişikliklere rağmen, bilişsel işlevleri ve hippocampal morfolojiyi, en azından ergenlik dönemi esnasında, olumsuz yönde etkilemediği gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yüksek yağlı diyet, Morris su labirenti, hippocampus, aktivite, stereoloji.

SUMMARY

Unbalanced nutrition during perinatal period increases susceptibility to obesity, diabetes and cardiovascular diseases by causing metabolic disturbances. Especially saturated fat-rich diet exposure might lead to impaired cognitive functions. In this study, the effects of high-fat diet (HFD) exposure during pre and postnatal periods on growth parameters of the offspring, hippocampal functions and morphology were examined.

Sprague-Dawley rats were fed with either standard pellet consisting 10% of calories from fat or saturated (65% calories from fat) diet during their gestation and lactation period. After weaning, pups sustained in similar diet for 6 more weeks. Body weight and naso-anal length measurements were done weekly to calculate the body mass index (BMI). At the end of 10th week, spontaneous locomotor activities of pups were evaluated and spatial learning and memory functions of pups were compared by Morris water maze (MWM) test. Volumetric changes in the hippocampal subfields were analyzed by Cavalieri method.

HFD exposure produced alterations on the growth parameters in a gender-dependent manner. Serum lipid levels were negatively affected by HFD, especially in females. In the activitymeter measurements and MWM tests, there was no significant difference between groups. Retrieval indexes of animals, calculated as the mean time spent in target quadrant on day 5, were found higher in males fed HFD. In morphometric analysis of the hippocampus, no significant difference between groups was observed in the volume of dentate gyrus, but the volume of the pyramidal cell layer was found significantly lower in HFD-fed males. As a result, although exposure the HFD during the perinatal period alters the growth and lipid parameters, cognitive functions and hippocampal morphology are not affected negatively, at least during adolescence period.

Keywords: High-fat diet, Morris water maze, hippocampus, activity, stereology.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ	Sayfa
KABUL ve ONAY SAYFASI	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SEKİL DİZİNİ	x
TABLO DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yüksek Yağlı Diyetin Genel Etkileri	3
2.2.Yüksek Yağlı Diyetin Erişkin Sıçanlardaki Etkileri	5
2.3. Maternal Yüksek Yağlı Diyetin Yavru Sıçanlardaki Etkileri	10
2.4. Limbik Sistem	12
2.5. Formatio Hippocampalis	12
2.5.1.Hippocampus Tarihçesi	14
2.5.2. Hippocampus'un Embriyolojik Gelişimi	15
2.5.3. Hippocampus Anatomisi	16
2.5.3.1 Cornu Ammonis	17
2.5.3.2 Gyrus Dentatus	18

2.5.3.3 Subiculum	19
2.5.3.4 Alveus	19
2.5.4. Hippocampus histolojik yapı	19
2.5.4.1 Cornu ammonis	19
2.5.4.2 Gyrus Dentatus	22
2.5.5. Sıçanlarda hippocampus	23
2.5.6.Hippocampal yollar	24
2.5.6.1.Afferent Yollar	24
2.5.6.2.Efferent Yollar	26
2.5.7. Hippocampus'un Fonksiyonları	27
2.5.8. Hippocampus'un Patolojileri	30
2.6. Morris Su Labirent Testi	31
2.7. Stereoloji	34
2.7.1. Cavalieri Yöntemi ile Hacim Hesaplanması	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Deney ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	38
3.2. Vücut Ağırlığı ve Nazo-Anal Uzunluğun Ölçülmesi	41
3.3. Aktivitemetre	41
3.4. Morris Su Labirent Testi	43
3.5. Kan Alımı ve Biyokimyasal Analiz	45

3.6. Dokuların diseksiyonu	46
3.7. Histolojik Boyama	52
3.8. Stereolojik Analizler	54
3.9. İstatistiksel Analizler	57
4. BULGULAR	58
4.1. Vücut Ağırlığı	58
4.2. Nazo-Anal Uzunluk	61
4.3. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	64
4.4. Aktivitemetre Ölçümleri	67
4.5. Serum Lipit Düzeyleri	70
4.6. Morris Su Labirenti Testi	73
4.7. Beyin-Vücut Ağırlığı Oranı	78
4.8. Hippokampal Alt Bölge Hacimlerinin Morfometrik Analizleri	79
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
7. KAYNAKLAR DİZİNİ	98
ÖZGEÇMİŞ	116

ŞEKİL DİZİNİ	Sayfa
Şekil 1. Limbik sistem bölümleri.....	12
Şekil 2. İnsan beyninde hippocampus lokalizasyonunun kadavradaki ve şematik görünümü.....	13
Şekil 3. Diseke edilmiş insan hippocampus'unun denizatına benzerliği.....	14
Şekil 4. Hippocampal katlanma.....	15
Şekil 5. Hippocampus'un erişkindeki şeklini alması.....	16
Şekil 6. Hippocampus alt bölümleri.....	17
Şekil 7. Hippocampus piramidal hücre tabakaları ve gyrus dentatus.....	18
Şekil 8. Hippocampus tabakalarının histolojik yapısı.....	20
Şekil 9. Hippocampus hücre tabakaları.....	22
Şekil 10. Sıçan hippocampus lokalizasyonu.....	23
Şekil 11. Hippocampus'un afferent yolları.....	25
Şekil 12. Hippocampus'un efferent yolları.....	27
Şekil 13. Morris Su Tankı.....	32
Şekil 14. Geometrik olmayan cismin hacim hesaplanma şekli.....	35
Şekil 15. Laktasyon dönemindeki yavru sıçanlar ile anneleri.....	40
Şekil 16. Yavru sıçanların vücut ağırlıklarının hassas terazide ölçülmesi.....	41
Şekil 17. Aktivitemetre cihazının çalışma şeklinin şematik resmi.....	42
Şekil 18. Deney hayvanının aktivite düzeyinin ölçümü.....	42
Şekil 19. Morris su labirentinde kullanılan platformun lokalizasyonu.....	43
Şekil 20. Deneye hazır hâle getirilmiş Morris su labirent tankı.....	44
Şekil 21. Morris su labirent testi sırasındaki yavru sıçan.....	45
Şekil 22. Serumdaki düzeyleri ölçülen lipitler.....	46

Şekil 23. Kimyasal sıvıların hazırlanması için kullanılan manyetik karıştırıcı.....	47
Şekil 24. Deneyde kullanılan perfüzyon seti.....	47
Şekil 25. Perfüzyon işlemi sırasındaki yavru sıçan.....	48
Şekil 26. Sıçandaki beyin diseksiyon işlemi sırasında derinin kaldırılması ve cranium kemiklerinin kırılması	49
Şekil 27. Yavru sıçanın beyin diseksiyonu sırasında kas ve kemiklerinin kaldırılmış hâli.....	50
Şekil 28. Beyin diseksiyonu sonucu beynin kafatasından çıkarılması.....	50
Şekil 29. Sıçan beyninden vibratom aracılığıyla seri kesitlerin alınması sırasında beynin vibratome üzerine yerleştirilmesi ve alınan beyin kesitinin yakın görüntüsü	51
Şekil 30. Boyamaya hazır hâle getirilen beyin kesitleri.....	52
Şekil 31. Stereoinvestigator sistemi.....	54
Şekil 32. Beynin horizontal kesitinde hippocampus'un lokalizasyonu ve hippocampus alt bölgeleri	55
Şekil 33. Hippocampus alt bölge hacimlerinin Cavalieri yöntemi ile hesaplanması	56
Şekil 34. YYD veya SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki vücut ağırlıklarının karşılaştırılması.....	60
Şekil 35. YYD veya SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki nazo-anal uzunlukların karşılaştırılması.....	63
Şekil 36. YYD veya SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması.....	66
Şekil 37. YYD veya SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki aktivite düzeylerinin karşılaştırılması.....	69
Şekil 38. YYD veya SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki serum lipit düzeylerinin karşılaştırılması.....	72

Şekil 39. YYD veya SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki kaçış sürelerinin karşılaştırılması.....	75
Şekil 40. YYD veya SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki hedef kadranda geçirilen sürelerin karşılaştırılması.....	77
Şekil 41. YYD veya SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki beyin-vücut ağırlığı oranlarının farklılıkları.....	79
Şekil 42. YYD veya SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki gyrus dentatus ve piramidal hücre hacimlerinin karşılaştırılması.....	81

TABLO DİZİNİ**Sayfa**

Tablo 1.	Standart sıçan yem içeriği.....	39
Tablo 2.	Hemotoksilen-Eozin boyasının hazırlanması.....	53
Tablo 3.	YYD ve SD ile beslenen dişi sıçanlardaki vücut ağırlıklarının karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.	YYD ve SD ile beslenen erkek sıçanlardaki vücut ağırlıklarının karşılaştırılması.....	58
Tablo 5.	SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki vücut ağırlıklarının karşılaştırılması.....	59
Tablo 6.	YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki vücut ağırlıklarının karşılaştırılması.....	59
Tablo 7.	YYD ve SD ile beslenen dişi sıçanlardaki nazo-anal uzunlukların karşılaştırılması.....	61
Tablo 8.	YYD ve SD ile beslenen erkek sıçanlardaki nazo-anal uzunlukların karşılaştırılması.....	61
Tablo 9.	SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki nazo-anal uzunlukların karşılaştırılması.....	62
Tablo 10.	YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki nazo-anal uzunlukların karşılaştırılması.....	62
Tablo 11.	YYD ve SD ile beslenen dişi sıçanlardaki vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması.....	64
Tablo 12.	YYD ve SD ile beslenen erkek sıçanlardaki vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması.....	64
Tablo 13.	SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması.....	65

Tablo 14.	YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması.....	65
Tablo 15.	YYD ve SD ile beslenen dişi sıçanlardaki aktivite düzeylerinin karşılaştırılması.....	67
Tablo 16.	YYD ve SD ile beslenen erkek sıçanlardaki aktivite düzeylerinin karşılaştırılması.....	67
Tablo 17.	SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki aktivite düzeylerinin karşılaştırılması.....	68
Tablo 18.	YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki aktivite düzeylerinin karşılaştırılması.....	68
Tablo 19.	YYD ve SD ile beslenen dişi sıçanlardaki serum lipit düzeylerinin karşılaştırılması.....	70
Tablo 20.	YYD ve SD ile beslenen erkek sıçanlardaki serum lipit düzeylerinin karşılaştırılması.....	70
Tablo 21.	SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki serum lipit düzeylerinin karşılaştırılması.....	71
Tablo 22.	YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki serum lipit düzeylerinin karşılaştırılması.....	71
Tablo 23.	SD ve YYD ile beslenen dişi sıçanların Morris Su Labirenti Testi'ndeki kaçış sürelerinin karşılaştırılması.....	73
Tablo 24.	SD ve YYD ile beslenen erkek sıçanların Morris Su Labirenti Testi'ndeki kaçış sürelerinin karşılaştırılması.....	73
Tablo 25.	SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanların hedef kadranda geçirdikleri sürelerin karşılaştırılması.....	74
Tablo 26.	YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanların hedef kadranda geçirdikleri sürelerin karşılaştırılması.....	74

Tablo 27.	Dişi ve erkek sıçanlarda diyetin geri kazanım indeksleri üzerindeki etkisinin karşılaştırılması	76
Tablo 28.	YYD veya SD ile beslenen sıçanlardaki geri kazanım indekslerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	76
Tablo 29.	Dişi ve erkek sıçanlarda diyetin beyin ve vücut ağırlığı oranları üzerindeki etkisinin karşılaştırılması	78
Tablo 30.	YYD veya SD ile beslenen sıçanlardaki beyin ve vücut ağırlığı oranlarının cinsiyete göre karşılaştırılması	78
Tablo 31.	YYD veya SD ile beslenen dişi sıçanlardaki gyrus dentatus ve piramidal hücre tabakalarının toplam hacimlerinin karşılaştırılması.....	80
Tablo 32.	YYD veya SD ile beslenen erkek sıçanlardaki gyrus dentatus ve piramidal hücre tabakalarının toplam hacimlerinin karşılaştırılması...	80
Tablo 33.	SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki beyin/vücut ağırlık karşılaştırılması.....	80
Tablo 34.	YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki beyin/vücut ağırlık karşılaştırılması.....	80

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AH	Alzheimer Hastalığı
AMS	Activity Monitoring System
a(p)	Brim test grid alan
BMI	Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor (Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör)
Ca	Kalsiyum
CA	Cornu Ammonis (Ammon boynuzu)
CA1-3	Cornu Ammonis 1-3
cm	Santimetre
CREB	cAMP response element-binding (Siklik AMP Bağlayıcı Protein)
DHA	Dekozaheksanoik asit
dk	Dakika
EEG	Elektroensefalografi
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
g	Gram
HADYEK	Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HCL	Hidroklorür
HDL	High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)

HF	Hippocampal Formasyon
HFD	high-fat diet (Yüksek yağlı diyet)
HPA	Hipotalamus-pituitary adrenal
IR	Infrared (Kızılötesi)
LDL	Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
lt	Litre
LTP	Long Term Potentiation
M	Molar
m	Musculus
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mm ²	Milimetrekare
MSL	Morris Su Labirenti
MWM	Morris Water Maze
Na	Sodyum
NaCl	Sodyum klorür
NMDA	N-metil D-aspartat
P	Postnatal
PBS	Phosphate buffered saline
pH	Potansiyel hidrojen

PPAR α	Peroksizom Proliferatör Aktive edici Reseptör.
REM	Rapid eye movement
rpm	Revolutions per minute
SD	Standard diet (Standart diyet)
sn	Saniye
SP	Tüm dilimler üzerine düşen toplam nokta sayısı
USA	United states of america
t	Kesit dilim kalınlığı
TİCAM	Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi
UCP	Uncoupling Protein (Protein ayrılması)
V	Volume (Hacim)
VLDL	Very Low Density Lipoproteins (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler)
VKİ	Vücut kitle indeksi
YYD	Yüksek yağlı diyet
°C	Santigrat derece
%	Yüzde
μm	Mikrometre

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dengeli beslenmenin insan sağlığı açısından önemi gün geçtikçe artmakta ve bilimsel açıdan da oldukça yoğun olarak incelenen bir konu hâlini almaktadır. Günümüzde, özellikle gelişmiş ülkelerde, dengesiz beslenmenin getirdiği sorunlarla iç içe yaşayan insanların sağlıklarının tehdit altında kaldığı, yaşam kalitelerinin düştüğü ve çeşitli hastalıklara yakalanma risklerinin arttığı gözlenmektedir.

Beslenmede temel gıdalardan biri olan yağın organizma için yaşamsal bir önemi vardır. Yeterli ve dengeli miktarda alınan yağın bilişsel gelişim ve fonksiyonları olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Ancak son yıllarda ucuz, lezzetli, yüksek yağ ve karbonhidrat içerikli birçok gıda maddesinin tüketilmesi sonucunda maruz kalınan yüksek yağlı diyet pek çok sistem üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır.

Yüksek Yağlı Diyet (YYD) ile vücutta depolanan yağ miktarı artmakta ve aşırı kilo alımı gözlenmektedir. Bu durum organizmada metabolizmayı ve fiziksel performansı etkileyerek aktivite düzeyini azaltmakta ve davranışsal parametrelerde değişimlere sebep olmaktadır. Alınan yağ içeriğinin değiştirilmesi de davranış gelişimi ve performansı etkilemektedir. Aşırı kilo alımıyla gelişen obezite ve diyabet, dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biri olup, prevalansı giderek artmaktadır. Bu durum günümüzde ne yazık ki bir pandemi hâlini almaktadır. Bu tür olumsuz sağlık sorunlarının yanında YYD ile beslenme; hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler, serebrovasküler ve solunum sistemi hastalıkları açısından da önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda, diyet ile yüksek oranda doymuş yağ alımının öğrenme üzerinde negatif bir etki yarattığına dikkat çekilmektedir.

Hamilelik esnasında maruz kalınan yüksek yağlı diyet, yeni doğanlarda çeşitli emosyonel sorunlara, hiperaktiviteden dikkat bozukluklarına kadar değişen olumsuz davranışlara neden olmaktadır. Ayrıca yeni doğan yavrularda yaşamın erken evrelerinde aşırı yemek yeme alışkanlığı ve aşırı kilo alımı görülmektedir. Ayrıca yüksek yağ içerikli diyet, fetal ve postnatal gelişim dönemindeki metabolik ve endokrin fonksiyonları olumsuz yönde etkileyerek, sinir sisteminde kalıcı nörobiyolojik hasarlara

neden olmaktadır. Gebelik dönemindeki erişkinlerin maruz kaldığı olumsuz sağlık sorunlarının sonradan yavrularda da ortaya çıkabileceği gösterilmektedir.

Erişkinlerde diyetteki yağ yüksekliği ile öğrenme düzeyi arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yine gebelik döneminde maruz kalınan yüksek yağlı diyetin yavruların sinir sisteminde kalıcı bozukluklara neden olduğu, oksidatif ve inflamatuvar süreçlerde artışlara neden olduğu gösterilmektedir.

Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalar yüksek yağlı diyet uygulama süresinin, anne ve yavrularda oluşabilecek farklı etkilerini; hem cinsiyete bağlı bir şekilde, hem de sayısal verilerle karşılaştırmalı olarak inceleme imkânı vermektedir. Yapılan bu deneyler, öğrenme ve belleğin altında yatan hücresel süreçlerin anlaşılması, öğrenme bozukluklarının giderilmesi için uygulanan tedavi yollarının geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda literatürden elde edilen bu bilgiler ışığında, erken gelişim döneminde ve laktasyon evresi sonrasında YYD ile beslenen yavruların, vücut kitle indekslerinde ve davranışsal özelliklerinde görülen değişiklikler kontrol gruplarıyla karşılaştırmalı bir şekilde incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca sıçanların görsel-uzaysal hafızalarının ve öğrenme düzeylerinin Morris Su Labirent(MSL) testi aracılığıyla değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Son olarak YYD'nin hippocampus morfolojisi üzerindeki etkilerinin stereolojik yöntemler kullanılarak incelenmesi ve gruplar arasındaki cinsiyete bağlı değişikliklerin istatistiksel testlerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yüksek Yağlı Diyetin Genel Etkileri

Diyetle alınan besinlerden biri olan yağ, insan organizması için gerekli olan en önemli unsurlardan biridir. Bunlar sadece yüksek enerji kaynağı olmayıp, aynı zamanda yağda çözünen vitaminleri bulundurmaları, proteinler ile birleşerek lipoproteinleri oluşturmaları ve kan lipit düzeylerinde rol oynamaları bakımından da oldukça kritik fonksiyonlara sahiptir (19).

Son 20 yıl içerisinde ucuz, lezzetli ve yüksek yağ içeren sağlıksız kafeterya diyetinin modern yaşamın bir parçası olarak yaygınlaşması nedeniyle diyetle alınan yağ miktarı artış göstermektedir. Bunun yanı sıra özellikle modern toplumlardaki yerleşik hayat tarzı ve teknolojinin sunduğu kolaylıklara koşut olarak azalan fiziksel aktivite ve giderek yaygınlaşan sedanter yaşam da kandaki yağ ve şeker miktarını artırmaktadır (89, 118).

Vücutta aşırı ölçüde yağ dokusu bulunması durumu obezite olarak adlandırılmakta ve günümüzde tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Obezite; iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, tip 2 diyabet, meme, over, endometriyum, prostat ve kolon kanseri gibi yaşamı tehdit eden ikincil hasarlara neden olmaktadır. Ayrıca osteoartrit, safra taşı ve kolesistit, varikoz ven, obstrüktif uyku apne sendromu ve ameliyat komplikasyonları gibi koşullar için de bir risk faktörüdür. Doymuş yağlardan zengin diyetle beslenme artışının nörodejeneratif hastalıklar, uzun süreli hafıza kaybı ve bilişsel bozulma ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (104). Bu bozuklukların görülme frekansı gün geçtikçe artmakta ve özellikle çocuklardaki görülme sıklığı daha fazla artış göstermektedir (32, 90).

Yine YYD ile beslenme; hiperlipidemi, hiperinsulinemia ve karaciğer yağlanması gibi metabolik sendromlara neden olmaktadır. Bu gibi metabolik sendromların özellikle karaciğer ve iskelet kasları üzerindeki etkileri 4 hafta içerisinde görülmeye başlamaktadır. Ancak bu süre fareler için ayları alabilmektedir (94, 102).

Uzun süreli YYD tüketimi hastalık ve ölüm oranlarının artmasına da katkıda bulunmaktadır. Aynı zamanda kan glikoz döngüsünü hızlandırmakta ve vücut yağlanma düzeyini artırmaktadır. Özellikle domuz yağı içerikli YYD etkisinde kalmanın, yaşa bağlı oksidatif hasarı artırdığı ve hafıza performansında bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir. Bu diyet tüketimini takiben görülen insülin direnci ve yağlılık oranları ile hastalık oranlarının artışı arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (92, 149, 156).

Beyinde gözlenen oksidatif hasar artışına hem yaşlanma, hem de YYD tüketimi olumsuz yönde etki etmektedir (23). Bu nedenle özellikle yaşlılarda gözlenen bilişsel gerileme ve nöronal patogeneze YYD tüketimi önemli rol oynamaktadır (31, 49, 120). Öte yandan insanlarda yapılan bir başka araştırmada, kronik YYD etkisinde kalmanın bilişsel gerilemeyi azalttığı da rapor edilmiştir (60).

YYD ile kısa vadeli olarak beslenen erişkin erkek bireylerde yapılan bir çalışmada, dengeli beslenen erkeklere oranla dikkat gücünün azaldığı ve tepki sürelerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca tüm vücut etkinliğinin ve bilişsel fonksiyonların körelendiği de belirtilmektedir (20, 45, 66). YYD ile uzun süreli beslenmenin de endokrin bozukluklara, özellikle de insülin direnci gelişimine, neden olmak suretiyle kognitif fonksiyonlarda bozulmaya ve demansa neden olduğu gösterilmiştir.

YYD ile beslenen deney hayvanlarında da insanlarda görülen etkilere benzer değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir. YYD alımının sıçan, hamster, sincap, domuz, köpek ve maymunlarda vücut yağlanmasına öncülük ettiğini gösteren çok sayıda çalışmalar mevcuttur (110, 145). Özellikle farelerde yapılan çalışmalarda, YYD tüketiminin bilişsel gerilemeyi artırdığı ve bunun da protein oksidasyon artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). 7 hafta boyunca YYD etkisinde kalan farelerde, nöronal kayıp olmaksızın da hippocampus'un gyrus dentatus'unda yeni oluşturulan nöron sayılarının azaldığı gösterilmiştir. Bu hayvanlarda YYD alımı; hippocampus'taki beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerinde azalmaya, malondialdehit seviyelerinde ve lipit peroksidasyonunda artışa neden olmaktadır (104).

Primatlarda yapılan çalışmalarda, hamilelik boyunca YYD tüketiminin yavrularda sağlık problemleri gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Doğumdan sonra YYD ile beslenen yavruların daha hızlı bir büyüme performansı sergiledikleri, vücut yağ kütlelerinin arttığı ve karaciğerlerinde kalıcı yağlanma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca maternal ve perinatal dönem boyunca YYD tüketiminin yavrularda endotel fonksiyonlarını bozduğu da bildirilmiştir (48).

Hamilelik ve laktasyon dönemi boyunca YYD ile beslenen annelerden doğan farelerde şeker ve yağ tercihi artmaktadır Ayrıca YYD, yavrularda davranış ve gen ifadesinde uzun süreli değişimlerle ilişkili olan epigenetik değişikliklere de yol açmaktadır (11, 26, 128, 137).

Kemirgenlerde yapılan başka bir çalışmada, YYD ile beslenen annelerden doğan yavruların yetişkinlik döneminde obez fenotipe sahip oldukları gösterilmiştir. Bu durumun postnatal diyetten bağımsız olarak, hiperleptinemia ve hiperinsülinemia ile karakterize olduğu belirtilmektedir. Maternal YYD, hipotalamik değişimler sonucunda, neonatal dönemdeki yavrularda yükselmiş leptin dalgalanmasına öncülük etmektedir (12).

Özetlemek gerekirse; diyetle yeterli miktarda ve dengeli oranda yağ alımı bilişsel gelişim ve fonksiyonlar için gerekliyken, yağ alımının artması durumunda beyin gelişimi ve işlevselliği açısından önemli bozukluklar meydana gelmektedir (18).

2.2.Yüksek Yağlı Diyetin Erişkin Sıçanlardaki Etkileri

İnsanlarda olduğu gibi sıçanlarda da YYD ile beslenme; obezite, insülin direnci gelişimi, kardiyovasküler, serebrovasküler ve solunum sistemi hastalıkları için ciddi bir risk faktörü oluşturmaktadır (19, 44). Buna ek olarak, tip 2 veya insüline bağımlı olmayan diabet mellitus gelişimine de katkıda bulunmaktadır (127). Olumsuz metabolik değişikliklerin ortaya çıkması sıçanlarda daha hızlı gerçekleşmektedir (29, 86, 105).

Sağlıklı olan bir diyetle enerjinin %55'nin karbonhidrat, %30'unun yağlar ve %15'inin proteinlerden elde edilirken; enerjinin %30 veya daha fazlasının yağdan elde edilmesi durumunda, yüksek enerji alımı ve depolanması sonucu obezite gelişebilmektedir (68, 110). Bununla beraber, 7 ay süre ile YYD ile beslenen dişi

sıçanlarda yapılan bir çalışmada, beslenme döneminin sonunda tüm hayvanlarda aynı oranda obezitenin gelişmediği de bildirilmektedir (22, 44).

YYD'in periferik etkisi, enerji ve glikoz homeostasi de dâhil olmak üzere, birçok farklı mekanizmalardaki hızlı değişimler aracılığıyla gerçekleşmektedir (8). Kamara ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada YYD ile beslenen sıçanlarda obezite gelişiminin yanı sıra artmış glikoz toleransı varlığı gösterilmektedir (76). Başka bir çalışmada da YYD ile beslenen erkek sıçanlarda obezite oluşmamasına rağmen yüksek serum kortikosteron seviyeleri gözlenmektedir (83).

Diyetsel yağlar glikoz alımını düşürmekle kalmayıp, uygunsuz glikoz yapımını uyarmaktadır. Bu da insülin ve glikoz dolaşımındaki artış neticesinde oluşmaktadır. YYD, yağ dokuda, iskelet kaslarında ve karaciğerde; insülin reseptör sayısını, yağ dokusu ve iskelet kasına glikoz alımını, glikojen sentezini ve hepatik glikolizisi azaltmaktadır. Glikojen birikimi ve glikoz oksidasyonu YYD ile azalmakta ve karaciğerde glukoneogenez oranı yükseltmektedir ki bu da diyabetikler için ciddi bir problem teşkil etmektedir (127).

YYD ile beslenme obeziteyle ilişkili olarak, insülin duyarlılığının bozulmasına da öncülük etmektedir. Obeziteyle ilişkili insülin direncine karşı dişilerin, erkeklere nazaran daha avantajlı bir duruma sahip oldukları gösterilmiştir. Öte yandan dişilerde vücut ağırlığı artışı, erkeklere göre daha fazla olmaktadır. Normalde erkeklerde daha yüksek olan musculus (m) gastrocnemius ve m. soleus ağırlıklarının, YYD ile beslenme sonucunda dişilerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. YYD ile beslenen erkeklerde soleus kasındaki protein içerikleri ve değerlerinin de dişilere göre daha düşük olduğu bildirilmektedir. Yine soleus kasındaki trigliserit içeriği normalde erkeklerde daha yüksek iken, YYD ile beslenen dişilerde artış göstermektedir (54, 58, 117).

YYD ile beslenen sıçanlarda mitokondri iç zarında lokalize olan uncoupling proteinlerinin (UCP3) artması sonucunda, egzersiz performansları olumsuz yönde etkilenmektedir (95). YYD ile beslenme, erkek sıçanlarda daha fazla olmak kaydıyla, her iki cinsiyette de iskelet kasındaki mitokondriyal biyogenezini artırmaktadır. Böylece oksidatif metabolizma sürecinde meydana gelen adiponektin artışı ve insülin direnci

gelişimine bağlı olumsuz etkilerinin kompanse edilmesi amaçlanmaktadır. Öte yandan YYD ile beslenen dişi sıçanlardaki insülin duyarlılığının ve iskelet kası antioksidan kapasitesinin erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (57).

YYD ile beslenme, iskelet kasında glikoz transport zincirinde bozukluklara sebep olmaktadır. 30 hafta süreyle YYD ile beslenen sıçanların iskelet kaslarında insülin ile uyarılan tirozin fosforilasyonunda belirgin bir şekilde azalma oluşmaktadır. Bu hayvanlarda obezite ve plazma insülin seviyelerinde artış gözlenmekte ve çoğu hayvanda diyabetik kan glikoz seviyelerine ulaşılmaktadır. YYD ile beslenme, plazma membran bileşiminde değişimlere sebep olmaksızın, zardaki transporter protein fonksiyonlarında bozukluklara neden olmaktadır (65, 144). Oysaki 8 haftalık YYD tüketimi sonrasında, iskelet kasında insülin sinyal iletim yollarında herhangi bir bozukluk görülmemiş, glikoz transportunun geç evrelerinde bozuklukların meydana geldiği belirtilmektedir (65). Kısa süreli YYD ile beslenme karaciğerde ve hipotalamus'taki insülin direnci gelişimi mekanizmalarını başlatmak için yeterlidir. Oysa periferik insülin direncini uyarmak için uzun süreli YYD etkisinin varlığı gerekmektedir (15).

Sıçanlarda, 4 hafta süresince yüksek yağ içerikli diyetle beslenmenin vücut ağırlığı artışına ek olarak, hiperlipidemi, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemiye yol açtığı gösterilmiştir (7, 19, 74). YYD; yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (High Density Lipoprotein) (HDL) azalımı ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (Low Density Lipoprotein) (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (Very Low Density Lipoproteins) (VLDL) artışı ve ayrıca anormal glikoz üretimi ile ilişkilidir (127). YYD ile beslenen sıçanlarda kilo alımını bildiren çalışmaların yanında, vücut ağırlığında değişim olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (25, 53).

Yüksek yağlı diyet ile oluşan hiperlipidemi, erken dönemde endotel disfonksiyonuna neden olduğundan, geç dönemde ateroskleroz oluşumu için bir risk faktörünü oluşturmaktadır (33, 55, 67, 81).

Dişi sıçanlarda yapılan bir çalışmada, YYD ile beslenmenin karaciğerde histopatolojik değişikliklere neden olduğu ve hepatomegaliye rağmen hepatosit sayısında azalmaya neden olduğu gözlenmiştir. YYD ile beslenen sıçanlarda, ortalama hepatik yağ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (110).

Bir başka çalışmada YYD ile beslenen sıçanların karaciğer ve sinüzoid hacimlerinde artışa rağmen parankima hacminde azalma olduğu gösterilmiştir. Hepatositlerin toplam sayısı, ortalama sayısal yoğunluğu ve ortalama nükleus yüksekliğinde anlamlı derecede azalma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çift çekirdekli hepatositlerin toplam sayısı ve sayısal yoğunluğunun önemli derecede fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda karaciğerde belirgin sinüzoidal dilatasyon, mikroveziküler yağlanma ve bağ dokusunda artış olduğu, hepatositlerde oldukça genişlemiş düz yüzlü endoplazmik retikulum, düzensiz mitokondriler ve nekroz olduğu saptanmıştır (2). Yine YYD ile beslenen erişkin sıçanlarda kandaki leptin düzeylerinde ve vasküler oksidatif stres düzeyinde artış olduğu ve endotelial fonksiyonların bozulduğu gözlenmiştir (46, 119).

Clarke ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada YYD ile beslenen sıçanlarda 9. günden sonra fiziksel duyarlılıklarda ve bilişsel yeteneklerde belirgin bir düşüş gözlenmiştir. YYD ile beslenen sıçanların labirent performanslarında kontrollere göre daha fazla hata yaptıkları belirtilmektedir. Bu hayvanlarda kalp ve iskelet kasında proteinden elde edilen enerji düzeyindeki azalmaya bağlı olarak koşu bandı performanslarında düşüşler olduğu bildirilmektedir. Ayrıca kaslara daha fazla oksijen götürmek ve vücuda daha fazla kan pompalamak için kardiomegali olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla YYD ile kısa süreli beslenme sonucunda bile gen ifadesi, metabolizma ve fiziksel performans etkilenebilmektedir (95).

Son yıllarda hücre kültür çalışmaları ve mikroanaliz yöntemleri ile yapılan araştırmalarda YYD etkisinde kalmanın sonrasında yağ hücresinde meydana gelen moleküler mekanizma değişiklikleri de yavaş yavaş ortaya çıkartılmaya başlamıştır. YYD etkisinde kalmanın yağ hücrelerinde Peroksizom Proliferatör Aktive edici Reseptör (PPAR_α) düzeyini artırarak, serbest yağ asitlerinin plazma konsantrasyonunu ve yağ metabolizması dâhil gen kodlama proteinlerinin ifadesini yükselttiği gösterilmiştir (40).

Besin alımının kontrolü ile ilgili olan hipotalamus'un ventro-medial çekirdeklerinde oluşturulan lezyonlar; aşırı insülin yapımı aracılığıyla yağ depolanmasına ve obeziteye neden olmaktadır. Ancak, obez kişilerde hipotalamus'da yapısal ve fonksiyonel bir hasar tespit edilememiştir. Bununla birlikte paraventriküler çekirdekteki nöropeptid Y seviyesinde düşüş olduğuna dikkat çekilmektedir (37, 135).

Yağ ve şeker içeriği zenginleştirilmiş diyet ile beslenen sıçanlarda, frontal korteks'teki protein oksidasyonunun artışına paralel olarak, anksiyete benzeri davranış bozuklukları gözlenmektedir (124).

Diyetteki yağ alımı hippocampal nörojeniz üzerinde de etkili olmaktadır. YYD ile beslenme, yetişkin sıçanların sadece erkeklerinde, nöron spesifik progenitör hücrelerinin çoğalmasını azaltmaktadır (42). YYD ile beslenen erkek sıçanlarda hippocampus ve korteks'teki BDNF seviyelerinin azaldığı ve bunun da azalmış mekânsal öğrenme performansı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (154). Bir başka çalışmada da diyetdeki yağ ve şeker içeriğinin yüksekliği ile öğrenme düzeyi arasında negatif bir ilişki olduğu, özellikle ventral hippocampus'taki BDNF eksikliğine bağlı olarak nörojenizde azalma olduğu gösterilmiştir (77). Karbonhidratla zenginleştirilmiş YYD ile beslenme BDNF üzerindeki etkilerinin yanı sıra, siklik AMP bağlayıcı protein (CREB) üzerinden sinaptik plastisite düzeyini azaltarak, öğrenme ve hafızaya zarar vermektedir (4, 89, 150). Bununla birlikte; obeziteye duyarlı ve dirençli nesiller arasında yapılan karşılaştırmalarda, YYD'in gyrus dentatus'taki hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerinde anlamlı bir farklılığa neden olmadığı önerilmektedir (71).

Diyetteki yağ alımı, serum kortikosteron seviyelerindeki yükselmelerden dolayı da hippocampal nörojenizi bozabilmektedir. Bu olaylara erkekler dişilerden daha fazla duyarlıdır. Yağca zengin diyet, merkezi sinir sisteminin normal gelişimini ve bilişsel performansını etkileyebilmektedir (50, 51, 147). YYD ile beslenen erkeklerde gyrus dentatus'daki yeni doğan hücre sayısında yaklaşık %40 oranında azalma olduğu bildirilmektedir, ancak bu etki dişilerde görülmemektedir (83).

YYD yetişkin sıçanlarda, sadece bazal kortikosteron seviyelerini değil, aynı zamanda stres ile indüklenen HPA (hipotalamus-pituitary-adrenal) aksı aktivitesini ve adrenal glukokortikoid düzeylerini de artırmaktadır. Bu nedenle diyetle alınan yüksek yağ içeriği, sanki zeminde kronik stresle karşı karşıya kalmış gibi etkili olarak, HPA cevabının indüksiyonuna neden olmaktadır (127).

YYD, yaşlanmada görülen bilişsel gerilemeyi ve Alzheimer hastalarındaki demans seyrini hızlandırmaktadır. Nitekim yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, yaşlanmayla birlikte prevalansı artan Alzheimer Hastalığı (AH) seyrinin, kalori kısıtlamasıyla yavaşlatılabileceği gösterilmiştir (75).

Travmatik beyin hasarlı sıçanlarda, karbonhidratlarla zenginleştirilmiş YYD ile beslenme; bilişsel fonksiyonların bozulmasına neden olmakta ve serebral iskemi, reperfüzyon hasarı ve aralıklı hipoksiyi ağırlaştırmaktadır (56, 150).

2.3. Maternal Yüksek Yağlı Diyetin Yavru Sıçanlardaki Etkileri

Hamile sıçanlarda YYD ile beslenme sonucu gözlenen metabolik değişiklikler; yavruların lipit metabolizmalarında da kalıcı etkilere sebep olmaktadır. Hamile sıçanların YYD ile beslenmesiyle fetüslerde pankreatik hücre gelişimine yatkınlık oluşmakta ve yeni doğanların hiperglisemik olduğu bildirilmektedir (96).

YYD ile beslenme sonucu obez olan annelerden doğan yavrularda vücut ağırlıklarında artış ve glikoz metabolizmasında bozukluklar meydana gelmektedir. Bu nedenle diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların oluşma riski artmaktadır. Ortaya çıkan endokrin ve metabolik sistemlerle ilgili bozukluklar birkaç kuşakta dahi etkilerini sürdürebilmekle birlikte en çarpıcı değişiklikler ikinci kuşakta gözlenmektedir (124).

Hamilelik boyunca YYD ile beslenme sonucu oluşan obezite ve diyabet, yavrularda insülin metabolizmasında duyarsızlığa yol açmaktadır (39). Öte yandan prenatal ve laktasyon döneminde YYD ile beslenme, yavruların leptin seviyelerindeki artışa bağlı olarak stres cevabında körelmeye neden olmaktadır (133). Böyle bir etki mekanizması, gelişmekte olan sinir sistemini glukokortikoid artışının olumsuz etkilerinden koruması bakımından faydalı olabilir. Zira stresin etkisinde kalan yavrularda sinir sisteminin normal gelişimi sekteye uğrayarak, adaptasyon ve plastisite kapasitesinde azalmalar sonucunda nörobiyolojik hastalıkların görülme sıklığında artışlar meydana gelmektedir. Özellikle orta-zincirli yağ asitlerinden zengin diyetle beslenen hamile sıçanlardan doğan yavrularda epigenetik mekanizmaların devreye girmesiyle, yağ asidi metabolizmasında etkili

genlerin ifade edilişleri değişmektedir. Bunun sonucunda yavrular yaşamlarının ileri evrelerinde YYD ile beslendikleri zaman obeziteden korunabilmektedirler (35).

Maternal ve laktasyon dönemi boyunca YYD etkisindeki yavrularda HPA düzenlenmesi üzerinde, yaşa bağlı şekilde, kısa veya uzun süreli etkilere neden olabilmektedir. YYD ile beslenen annelerin sütlerindeki yüksek lipit seviyeleri yavrularına retroperitoneal yağ doku kütlelerini artırmaktadır. Bunların yanı sıra P10. ve P21. günlerdeki plazma leptin seviyelerinde artışa neden olmaktadır. Laktasyondan sonra ise plazma leptin seviyelerinde düşme gözlenmektedir (131).

YYD ile gelişen maternal obezite yavruların hipotalamik nöronlarının gelişimleri üzerinde de uzun süreli etkilere yol açmaktadır. Özellikle emzirme dönemi boyunca devam eden YYD ile beslenme; yavruların yiyecek tüketimlerinde, leptin, insülin ve lipit düzeylerinde anlamlı düzeyde artışa neden olmaktadır. Bu etkilerin, hipotalamik iştah merkezlerindeki nöronlardan salınan uyarıcı ve baskılayıcı proteinlerin düzeylerindeki değişiklikler sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir. İlginç olarak sadece laktasyon döneminde aşırı yağlı diyetle beslenen annelerin yavrularında bu etkiler gözlenmemektedir (111). Bu nedenle özellikle gebelik esnasındaki beslenmenin yavruların sinir sistemi gelişimleri üzerinde kritik ve belirleyici bir rolü bulunmaktadır. Gebelik sürecinde yüksek enerji içerikli ve özellikle doymamış yağ asitlerinden zengin bir diyetle beslenen annelerin yavrularındaki davranış parametrelerini inceleyen bir çalışmada, yavrularda aktivite düzeylerinde artış ve depresyon yatkınlığında azalma olduğu gösterilmiştir (112).

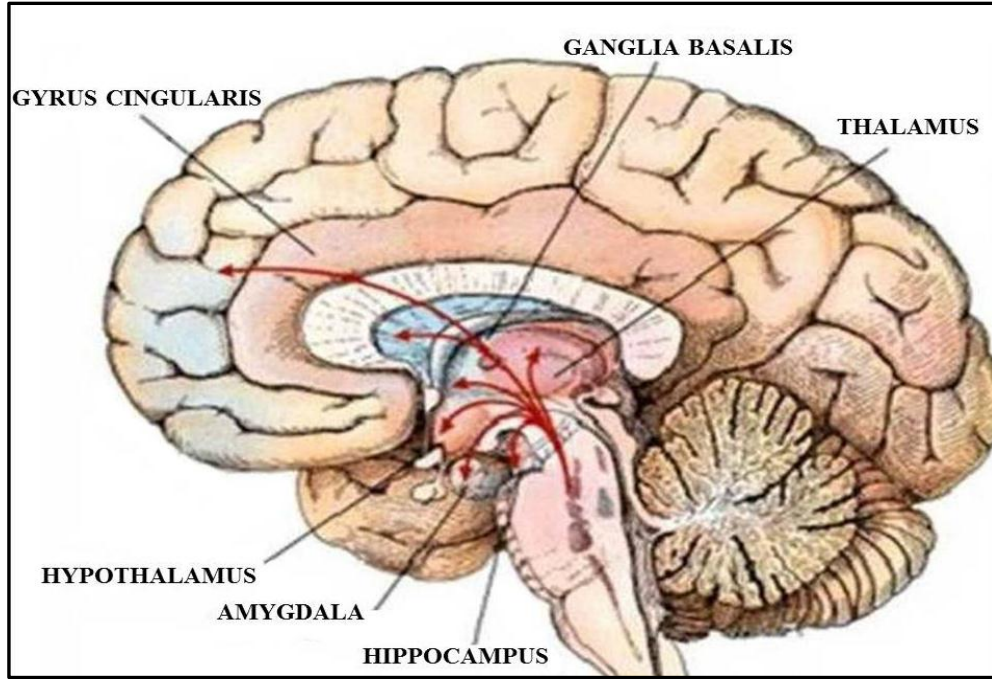
Yüksek saturasyonlu ve doymuş yağ asitlerinden zengin bir diyet etkisinde bırakılan annelerin yavrularında, hippocampus'taki bazal düzeydeki ve bakteriyel toksinle uyarılmış mikroglial aktivasyon düzeyinde anlamlı bir artış olduğu ve ayrıca anksiyete ve mekânsal öğrenme düzeylerinde de değişiklikler olduğu bulunmuştur (13).

Yavruların gelişimleri üzerinde son yıllarda yapılan bir başka çalışmada ise; yüksek yağ içerikli diyetle beslenen annelerin 17 günlük embriyolarında, hippocampal ve kortikal nöronların öncü hücrelerinin proliferasyonunda kontrol gruplarına kıyasla bir artış olurken, gyrus dentatus'daki nöronlarda ise tam tersine bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu bölgedeki nöronların farklılaşmasında da azalma olduğu ve hippocampal apoptozisin azaldığı tespit edilmiştir (80, 97). Bu çalışma hippocampus'un farklı bölgelerindeki

nöronların maternal yağlı diyetten farklı düzeyde etkilenebileceğini işaret etmektedir. Nitekim Tozuka ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada (130); gebelik ve laktasyon dönemleri süresince normal (%4) ya da yüksek yağ içerikli (%32) diyetle beslenen farelerden doğan yavrular süttten kesildikten sonra normal diyetle beslenmeye devam edilerek, hippocampal nöronlarında gözlenen değişiklikler ve bilişsel fonksiyonları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada yağlı diyetle beslenen yavruların lipit peroksidasyon düzeylerinde artma, BDNF düzeyinde azalma, hippocampal nöronların dendritik arborizasyonlarında azalma ve mekânsal öğrenme testlerinde bozulmalar olduğu gösterilmiştir.

2.4. Limbik Sistem

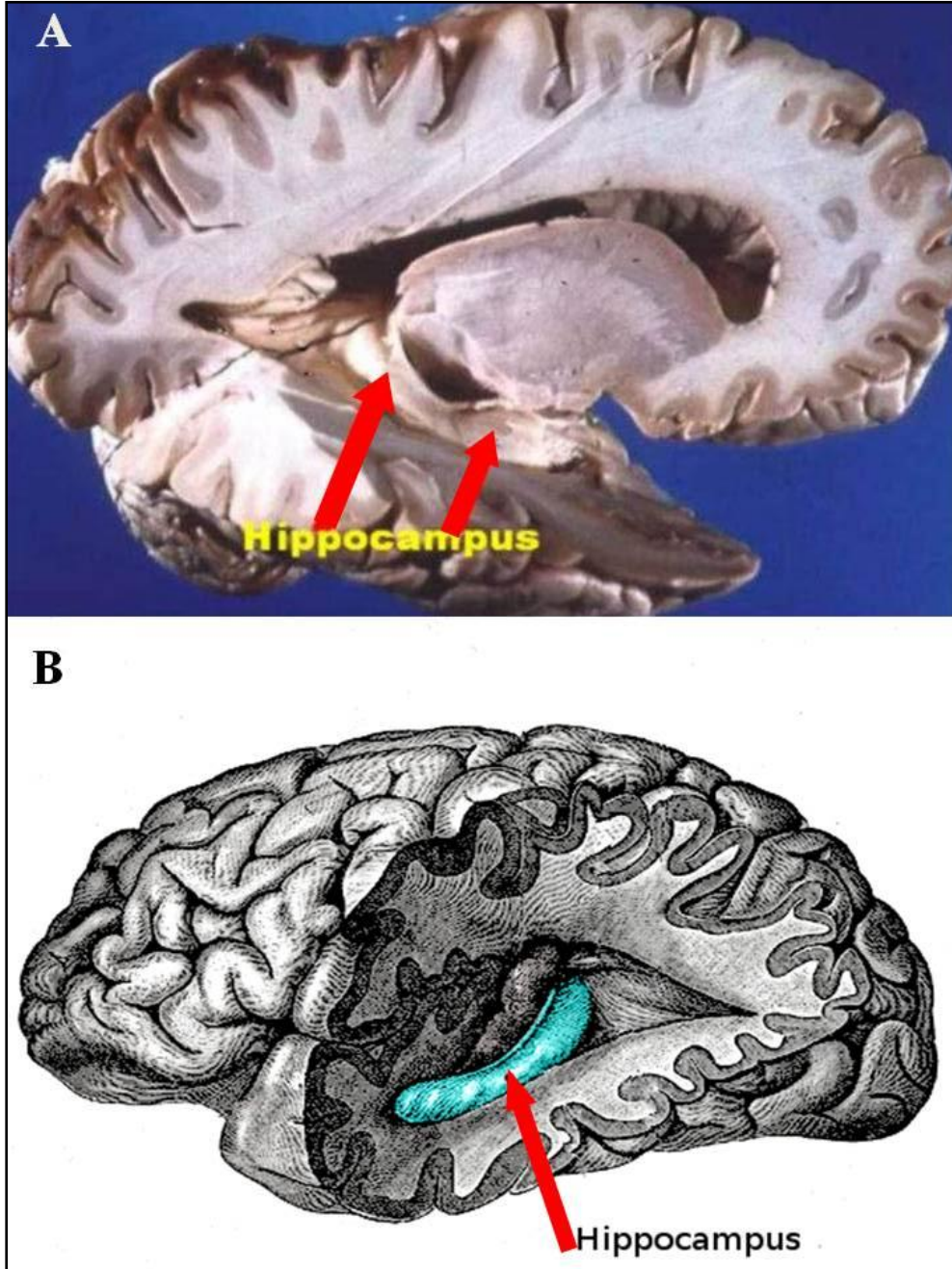
Limbik sistem kavramı esas olarak “limbik lob” teriminden kaynaklanmaktadır. Limbik lob terimi ise, ilk olarak 1878’de Fransız antropolog ve anatomist Pierre-Paul Broca tarafından, serebral hemisferlerin alt ve iç yüzündeki beyin sapını çevreleyen (limbus; kenar, halka) yapılar için kullanılmıştır. Limbik lob kapsamında şu kortikal yapılar bulunmaktadır: Hippocampal formasyon (HF), gyrus parahippocampalis, gyrus cingularis ve amygdala (17), (Şekil 1.).



Şekil 1. Limbik sistem bölümleri

2.5. Formatio Hippocampalis

Hippocampus limbik sistemin önemli parçalarından biridir. Formatio Hippocampalis; Hippocampus (Cornu Ammonis-Hippocampus proper), gyrus dentatus, subiculum, alveus, ve fimbria hippocampi'den oluşur (**Şekil 2.**). Ayrıca parahippocampus tarafından sarmalanan ve kendi çevresinde katlanmış bir primitif kortikal yapıdır.

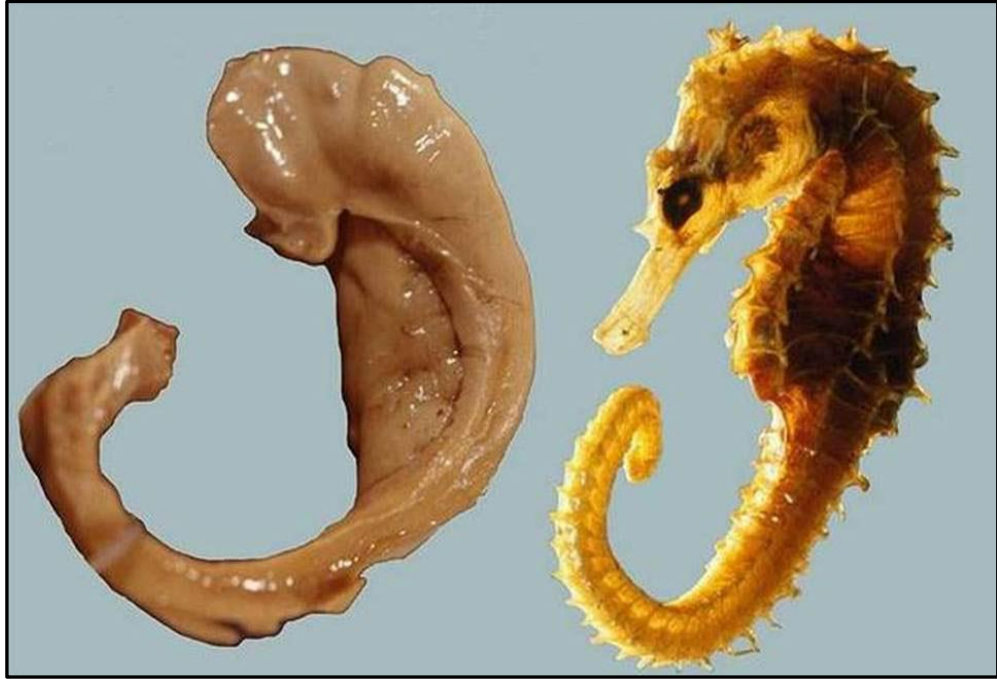


Şekil 2. İnsan beyninde hippocampus lokalizasyonunun kadavradaki(A) ve şematik(B) görünümü

2.5.1.Hippocampus Tarihçesi

Hippocampus terimi, Arantius adlı İtalyan bir anatomist tarafından 1587'de kullanılmıştır. Arantius, gördüğü vertikal düzlemdeki yapıyı denizatına benzetmiştir. Bu yüzden bu bölgeye 'Hippocampus' ismini vermiştir. Hippocampus Yunancada hippos=at ve campi=kıvrım anlamına gelen kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır (84). Diseke edilmiş insan hippocampus'u (A) ve denizatı (B) benzerliği (Şekil 3.).

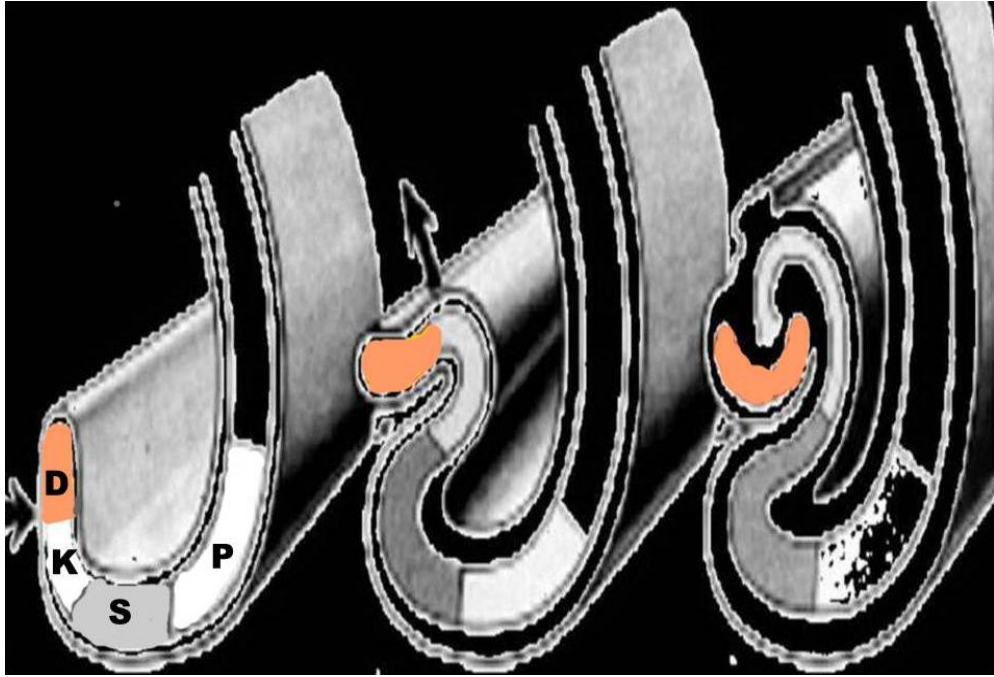
Hippocampus'un anatomik yapısına ilişkin bilgiler 1911'de İspanyol patoloğ, histolog ve sinirbilimci olan Ramon Cajal tarafından ortaya konmuştur. Daha sonra 1934 yılında Lorente de No adlı Amerikalı sinirbilimci ileri çalışmalar yaparak yeni bilgiler elde etmiştir. Hippocampus'a aynı zamanda koçboynuzunu anımsattığı için Cornu Ammonis (CA), yani ammon boynuzu da denmektedir (16). Bu isimlendirme yüzünden alt bölgelere ayrıldığı zaman CA1, CA2, CA3, CA4 şeklinde kısaltmalar kullanılmaktadır (122, 125).



Şekil 3. Diseke edilmiş insan hippocampus'unun denizatına benzerliği

2.5.2. Hippocampus'un Embriyolojik Gelişimi

Serebral korteks, allokorteks (entokorteks) ve neokorteks (izokorteks) olarak iki kısma ayrılır. Allokorteks, korteksin ilk farklılaşmaya başlayan kısmıdır. Koroid fissur'un dışındaki kısım olan archaeocortex ya da archaeopallium, hippocampal formasyonu oluşturur. Hippocampus sürüngenlerden itibaren bütün omurgalılarda filogenetik olarak 'archiocortex' denen ve 'eski korteks' anlamına gelen yapının esas kısmını oluşturur. Embriyonik korteksdeki nöroblastlar çoğalır ve göç ederler. Böylece hemisfer duvarı kalınlaşır ve ventrikülün medial yüzüne doğru yükselti oluşmaya başlar, buna da hippocampus denir. Neokorteksin ve gyrus parahippocampalis gelişmesi ve büyümesiyle hippocampus, sulcus hippocampalis etrafında katlanıp yuvarlanmaya başlar (82) (Şekil 4.).

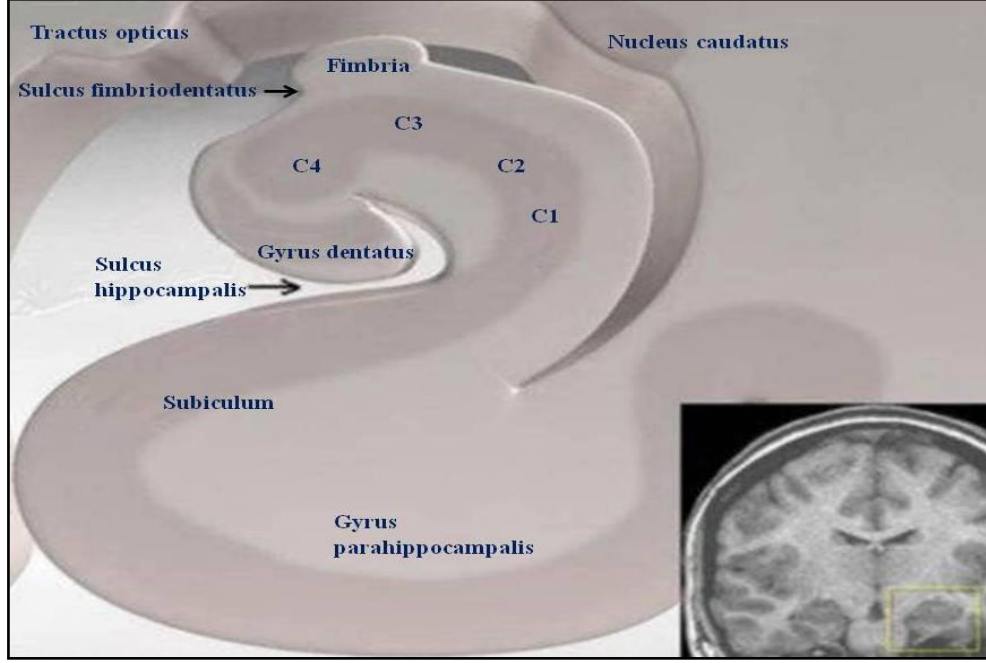


Şekil 4. Hippocampal katlanma. D: Gyrus dentatus, K: CA1-3, S: Subiculum, P: Gyrus parahippocampalis (Gray's Anatomy kitabından değiştirilerek alınmıştır.)

Hippocampus fetal hayatın 13. haftasında her iki temporal lobun medialinde vertikal pozisyondaki iki adet anatomik yapı olarak görülür. Lamina terminalis'in üst ve ön kısmında belirir ve zamanla geriye doğru uzanır; temporal uca doğru kıvrılarak burada piriform bölgeye katılır.

Hippocampus'un komşuluğundaki marjinal bölgeye nöroblastların göç etmesiyle gyrus dentatus oluşur. 16. haftaya gelindiğinde hippocampus kendi üzerinde

katlanmıştır. Gyrus dentatus geniş “C” şeklini almış, ama sulcus collateralis henüz oluşmamıştır. Hippocampal katlanmanın tamamlanması ve hippocampus’un erişkindeki şeklini alması 18-21. haftalara doğru kendini gösterir (**Şekil 5**).



Şekil 5. Hippocampus’un erişkindeki şeklini alması

Gyrus dentatus açıklığı daha dar ‘C’ ya da sağ yana yatmış ‘U’ şeklinde olup, cornu ammonis ile gyrus dentatus iç içe geçmiş halkalar şeklinde birbirine kilitlemiştir. Hippocampus, parahippocampus’a göre daha küçük olup sulcus collateralis artık oluşmuştur (43, 79).

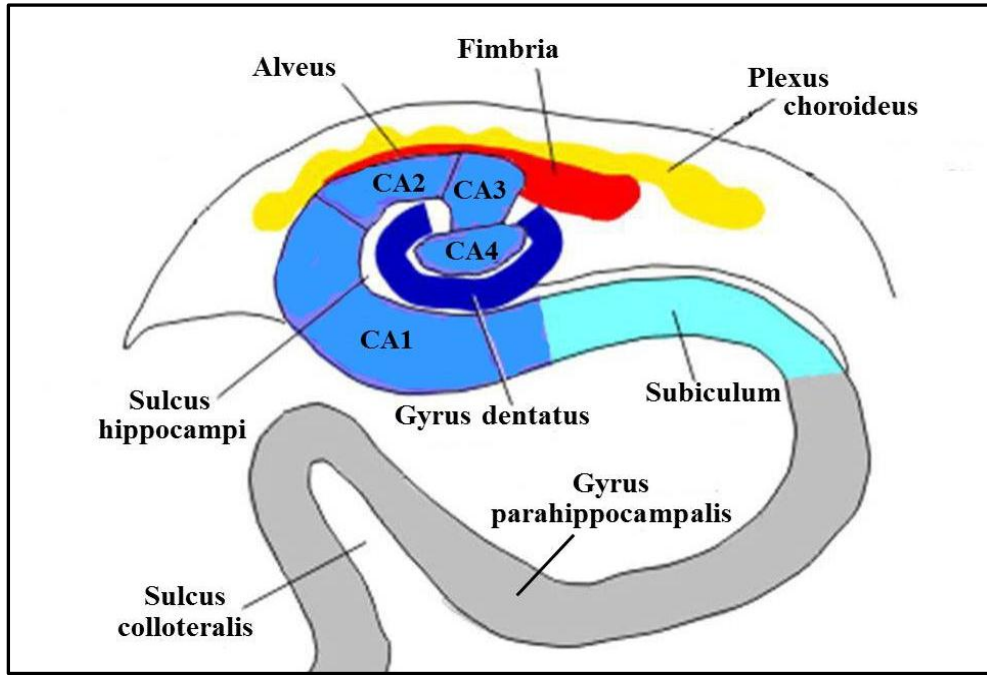
2.5.3. Hippocampus Anatomisi

Hippocampus, çift taraflı, temporal korteksin medial bölgesinde ventriculus lateralis’in cornu inferius’unun taban boyunca uzanan, C harfi şeklinde, anterior-posterior yönde yerleşmiş, gri cevher kabartısıdır. C harfinin konveks yüzü ventrikül boşluğuna, konkav yüzü ise hemisferin alt yüzüne doğru yönelmiştir. Alt mediale doğru subiculum ve gyrus parahippocampalis ile devam eder. Parahippocampalis’in öne doğru uzanan kısmına uncus adı verilir (126).

Hippocampus uzunluğu yaklaşık 6-7 mm, kalınlığı ise 1,5-2 mm'dir. Hippocampus'un arterial kanlanması esas olarak arteria cerebralis posterior sağlar. Anteriordaki küçük bir bölümü ise arteria coroidea anterior kanlanır (43).

2.5.3.1 Cornu ammonis

Hippocampus'un korteks bandı; genişliğine, hücre yoğunluğuna ve hücre büyüklüğüne göre dört bölgeye ayrılır. Kuyruk kısmı, CA1; kuyruğa yakın gövde kısmı, CA2; baş bölgesine yakın olan gövde kısmı, CA3 ve baş bölgesi CA4 olarak isimlendirilir. Bölgeler arası ayrımlar belirgin değildir (Şekil 6).



Şekil 6. Hippocampus alt bölümleri

CA1: Sommer sektörü veya duyarlı sektör de denir. İnsanda en büyük olan kısımdır. En çok oksijen kullanan kısım olup hipoksiye karşı en hassas bölümdür. Bunun nedeni hipoksiye duyarlı piramidal nöronlar açısından zengin olmasıdır.

CA2: Hipoksiye karşı en dirençli olan kısımdır. Büyük piramidal nöronlar içerir. Gyrus dentatus'taki granüler hücrelerin aksonları olan mossy liflerinden uyarı almazlar.

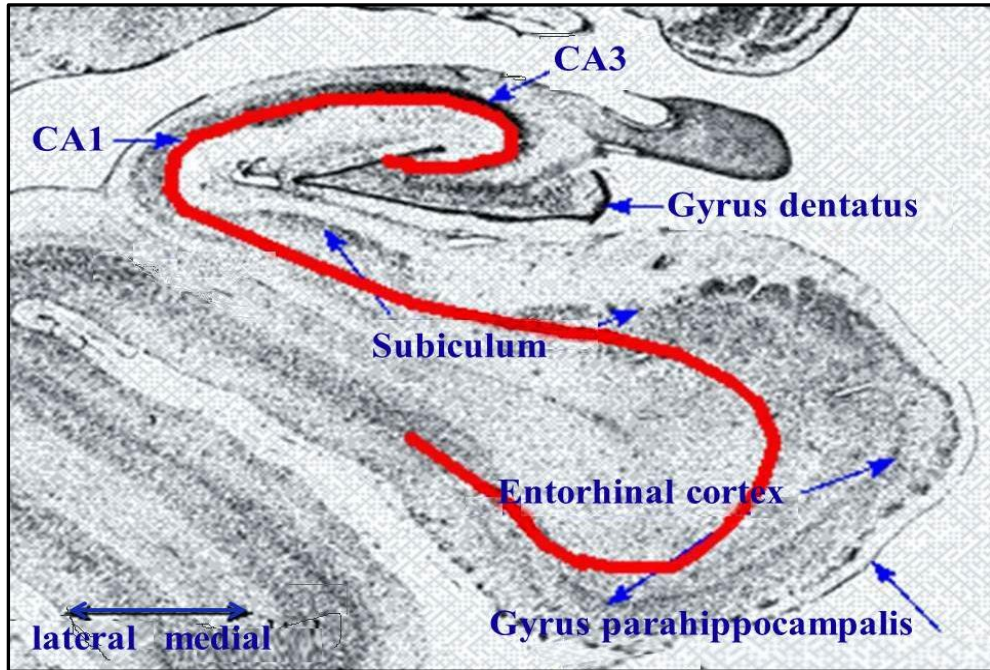
CA3: Spielmeyer sektörü veya dirençli sektör de denir. Hipoksiye karşı hafif duyarlıdır. Ammon boynuzunun en büyük piramidal nöronları buradadır. En belirgin

özelliği piramidal hücrelerin dendritleri ile dentat granüler hücrelerin mossy lifleri arasında oluşan ve stratum lucidum tabakasında bulunan sinapslardır. CA3'ün bir kısmı gyrus dentatus granüler hücreleri tarafından sarılmıştır. Burada granüler hücre tabakası tipik olarak keskin bir dönüş yapar ve kendi üzerine doğru geriye katlanır. Bu bölgeye end-blade denir.

CA4: Bratz sektörü veya end foliom de denir. Bazı araştırmacılar cornu ammonius bir bölüm olarak saymazlar. Hipoksiye karşı orta derecede duyarlıdır. Piramidal hücreleri yoktur. Poliformik tabaka da denir. Burası hilus bölgesi olarak geçer. Gyrus dentatus ile birlikte area dentata olarak bilinir (14, 43).

2.5.3.2 Gyrus Dentatus

Gyrus parahippocampalis ve fimbria hippocampi arasında uzanan dişli ve dar bir gri cevher tabakasıdır. Koronal kesitte açıklığı yukarı doğru bakan "C" şeklindedir. Hippocampus formasyonu'nu oluşturan yapılardan gyrus dentatus, üzerinde corpus callosum'un splenium'una kadar fimbria hippocampi ile seyrederek ve indusium griseum ile devam eder. Gyrus dentatus önce uncus'a karışır (16, 36, 41). CA1, CA3'ten sulcus hippocampalis ile ayrılır. Sulcus hippocampalis erişkinde neredeyse tamamen kapalıdır, ancak bazen kapanmayabilir (Şekil 5, 6, 7.).



Şekil 7. Hippocampus piramidal hücre tabakaları ve gyrus dentatus

Gyrus dentatus'taki esas hücre tipi olan granül hücreler, unipolar dendritleri afferent projeksiyonlar şeklinde stratum moleculare'ye uzanmış hücrelerdir. Gyrus dentatus'un hilusu, granüler hücre tabakasının kolları arasında, polimorfik hücrelerden oluşan bölgedir. Cornu ammonis'in piramidal hücre tabakasına komşu olan bu bölgeyi Lorente de No (1393) hippocampus'un CA4 bölgesi olarak tanımlamıştır.

2.5.3.3 Subiculum

Subiculum, sulcus hippocampalis'e komşu olan gyrus parahippocampalis'in superior parçasını oluşturur (**Şekil 5, 6, 7.**). Subiculum'un, prosubiculum, subiculum, presubiculum ve parasubiculum gibi bölümleri vardır. Subiculum'un bir ucu hippocampus ile diğer ucu ise gyrus parahippocampalis'in korteksiyle devam eder. Subiculum'un ön tarafında area entorhinalis vardır (16).

2.5.3.4 Alveus

Hippocampus'un üst veya ventriküler yüzünde uzanan ince bir tabaka beyaz cevher içerir (**Şekil 6, 8.**). Alveus'u oluşturan myelinli lifler, hippocampus'ta bulunan nöronların aksonlarıdır. Bu lifler, hippocampus'un medial kenarına doğru uzanarak fimbria hippocampi'yi oluştururlar. Fimbria hippocampi arkada crus fornicis (fornix) olarak devam eder. Başlıca efferent yoldur (16).

2.5.4. Hippocampus histolojik yapı

Hippocampus'un tabakalar halinde histolojik bir yapısı bulunmaktadır. Temelde üç tabakadan oluşmasına rağmen esas tabakalarda bulunan hücrelerin dendrit ve aksonlarının farklı düzenlenmesiyle sekonder tabakalar da oluşmuştur.

2.5.4.1 Cornu ammonis

Hippocampus'un esas tabakaları aşağıdaki gibidir.

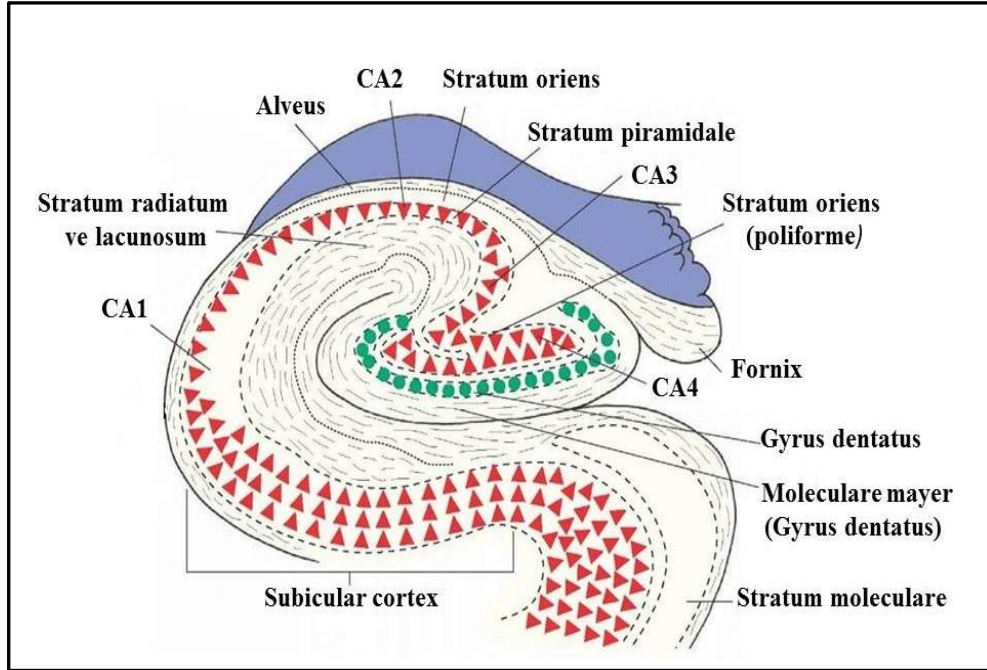
1.Stratum oriens (stratum poliforme)

2.Stratum pyramidale

3.Stratum moleculare

Kesit alındığında cavitas ventricularis'den sulcus hippocampalis'e kadar 6 tabaka ile karşılaşılır (**Şekil 8, 9**). Bunlar:

- 1.Alveus
- 2.Stratum oriens (stratum poliforme)
- 3.Stratum pyramidale
- 4.Stratum radiatum
- 5.Stratum lacunosum
- 6.Stratum moleculare



Şekil-8 Hippocampus tabakalarının histolojik yapısı

1. *Alveus*: Hippocampus proper'in ve subiculum'un efferent lifleri ve daha az olarak septum'dan gelen afferent lifler içerir.
2. *Stratum oriens*: Alveus'la stratum pyramidale arasında bulunur. Hippocampus'un en dış tabakasıdır. Piramidal hücreler bulunmaz. GABAerjik

internöronlardan (basket hücreleri) oluşur. Dış zonunda bulunan nöronların aksonları moleküler tabakaya ulaşır. İç zonda bulunan nöronların aksonları ise bazıları alveus'a, diğerleri de piramidal tabakaya geçerler.

3. *Stratum pyramidale*: Hippocampus'un en geniş tabakasıdır. Taban kısmı alveus'a apexi sulcus hippocampalis'e dönüktür. Çok sayıda piramidal hücreler ve Golgi tip II hücreleri bulunur. Piramidal hücrelerin bazal ve apikal dendritleri komşu tabakalara, aksonları ise stratum oriens'ten geçerek alveus'a girer. Düzenli sıra oluşturan hücreler, hippocampus'un şeklini belirler. Piramidal hücrelerin aksonları geriye dönebilen kollateraller verebilirler. Bunların çoğu stratum radiatum'a geçmekle birlikte bazıları da stratum oriens'e geçerek oradan da fornix yoluyla hippocampus'u terk edebilirler. Geriye dönerek diğer piramidal hücrelerle bağlantı oluşturan bu aksonlara Schaffer kollateralleri denir. Ayrıca, hippocampus'un iç aktivitesini düzenleyen ve piramidal hücreler arasında bulunan aksonları veren sepet (basket) hücreleri de vardır. Ancak bu hücrelerin sayısı %1'i geçmez.
4. *Stratum radiatum*: Geniş bir ağ yapısına sahip olup piramidal tabakasının sınırında ışınal uzanan dallar bulunur.
5. *Stratum lacunosum*: Schaffer kollaterallerini ve perforan lifleri içerir.
6. *Stratum moleculare*: Piramidal hücrelerin apikal dendrit dallanmaları ile az sayıda internöron içerir. Gelişimde sulcus hippocampalis kaybolduğunda Ammon boynuzunun moleküler tabakası gyrus dentatus moleküler tabakası ile birleşmektedir.

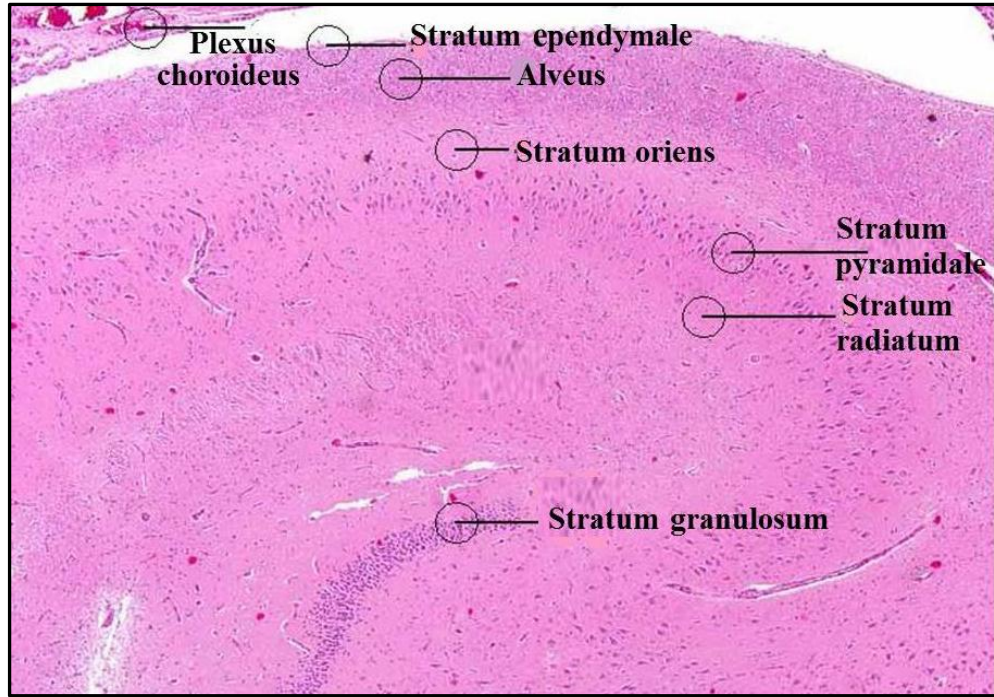
Stratum moleculare ve *stratum lacunosum* tek bir lamina olarak da kabul edilmektedir. Hippocampus'e, entorhinal alandan gelen afferent lifler bu iki tabakada sonlanır.

Stratum radiatum ve *stratum oriens*, CA3 ve CA2 hücrelerinin subkortikal yapılardan gelen afferent bağlantıların sağlandığı tabakalardır. CA3'den, CA2 ve CA1 bölgelerindeki piramidal hücrelere, Schaffer kollateralleri adı verilen bağlantılar, *stratum radiatum* ve *stratum oriens*'te sonlanır. Entorhinal korteks (Brodman'ın 28. Alanı) ile gyrus dentatus arasındaki bağlantı (perforan yol), *stratum lacunosum-moleculare*

tabakasında yapılır. Bu lifler, hippocampus'un piramidal hücrelerinin distal apikal dendritleri ile sinaptik bağlantılar kurarlar (16, 107).

2.5.4.2 Gyrus Dentatus:

Gyrus dentatus da, cornu ammonius gibi üç tabakadan oluşmaktadır. Ancak piramidal tabakanın yerini granüler tabaka almıştır (Şekil 8, 9).



Şekil 9. Hippocampus'un hücre tabakaları

1. *Stratum Poliforme (Stratum Oriens)*: Gyrus dentatus'un en yüzeysel tabakasıdır ve genellikle ayrı bir alan olarak da kabul edilir. Piramidal hücreler bulunmaz. Bu katman birçok internöron içerir. Dentat granül hücrelerinin aksonları CA3 üzerinde bu tabakadan geçer.
2. *Stratum Granulosum*: Polimorfik veya pleksiform tabaka da denir. Hippocampus'taki piramidal hücrelerin dendritlerinde sonlanan aksonların çıktığı, sıkıca bir araya gelmiş, yuvarlak ve oval nöronlardan oluşmuştur. Bu hücrelerin aksonları glutamaterjik ve eksitatör olan mossy (yosunsu)

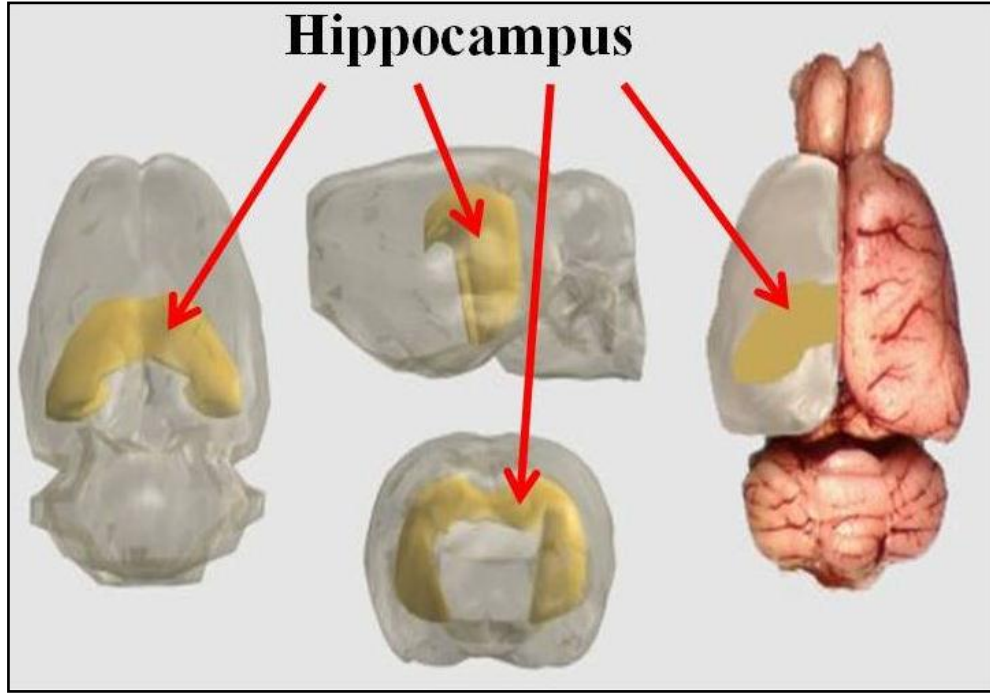
lifleridir. Mossy lifleri, hilus ve CA3 nöronlarını uyarırlar. Yüksek miktarda çinko içerdiklerinden en iyi şekilde ‘Timm’s sülfid gümüş metodu’ ile gözlenebilirler (43).

3. *Stratum Moleculare*: En kalın tabakadır. Cornu ammonius’un moleküler tabakasından sulcus hippocampalis ile ayrılır. Dıştan kalan 2/3’lük kısmında perforan yolların lifleri, içteki 1/3’lük kısmında ise komissural ve septal lifler bulunur.

2.5.5. Sıçanlarda hippocampus

Sıçanlarda hippocampal formasyon dört basit kortikal bölgeyi kapsar. Bunlar; gyrus dentatus, hippocampus, subicular kompleks (subiculum, presubiculum, parasubiculum) ve entorhinal korteks’dir. Hippocampus; uzun eksen boyunca kıvrılmış ‘C’ harfi şeklindedir ve temporal lobun cauda-ventralinde uzanır (**Şekil 10.**). Hippocampus dört alt bölüme ayrılmıştır;

CA1, CA2, CA3 ve CA4.



Şekil 10. Sıçan hippocampus lokalizasyonu

CA4 polimorfik hücrelerden oluşan ve gyrus dentatus'un (fascia dentata'nın) hilusuna uyan bölgedir. Hilusun dış sınırı granül hücre tabakasının iç sınırı tarafından tanımlanır. İç kenarın orta noktası CA3 bölgesinin piramidal hücre tabakasının medial sonlanması tarafından belirlenir (140, 146).

Yoğun olarak paketlenmiş ince piramidal hücre tabakası, hacim olarak birbirine yakın büyüklükte iki temel elemana bölünmüştür; CA3 (Regio inferior, alt bölge) ve CA1 (Regio superior, üst bölge) (58, 75). Bu iki bölgenin arasındaki geçiş (transition) bölgesine CA2 denir. Gyrus dentatus'a ve hilusa yakın olarak uzanan bölge, piramidal nöronların hücre gövdelerini içerir. Hilus'a komşu tabakanın sonu, nöronal hücre gövdelerinin organizasyonundaki ani değişiklik tarafından sınırlanır (140).

Değişici (transition) bölge (CA2), CA3'e benzer. Fakat daha gevşek organize olmuş şekilde geniş piramidal nöronlar içerir. CA2'nin CA3 ve CA1 ile keskin, bir sınırı yoktur (72, 73). CA1'in piramidal hücrelerinin sitoplazma ve nükleusları CA3'ünkilerden daha küçüktür. Dört ya da beş hücreli tabaka şeklinde paketlenmiş bir yapı gösterirler. Subiculum'a doğru derin hücre tabakası daha gevşek paketlenir. Subiculum sınırı, bir nokta gibi CA1'in piramidal hücre tabakasının sona erdiği noktada belli olur.

Subiculum, kendine komşu Cornu ammonis'den (hippocampus'tan) daha az yoğunlaşmış piramidal hücreler içerir. Subiculum ile CA1 arasındaki sınır; CA1'in piramidal hücrelerinin hücre gövdelerinin kesildiği yerden devam eder. Subiculum'un medial sınırı presubiculum'un daha küçük hücrelerinin belirgin değişimi ile tespit edilir (146).

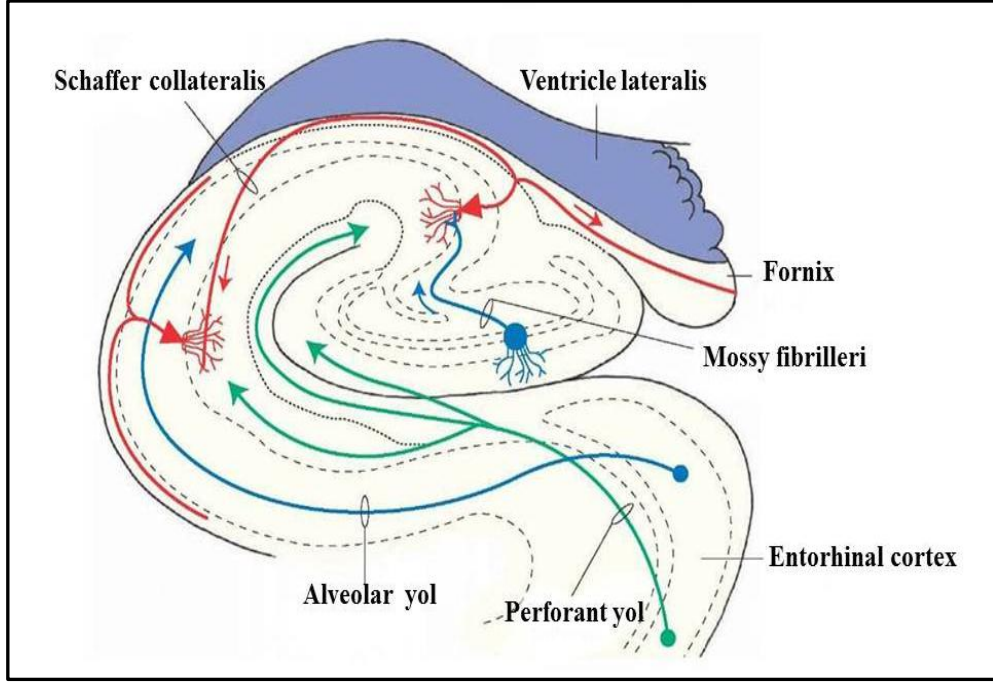
2.5.6.Hippocampal yollar

Afferent ve efferent olmak üzere iki kısımda incelenir.

2.5.6.1.Afferent Yollar

Dış inputlar hippocampus'a entorhinal (Broadman 28. alan) ve septal alandan gelir, ama daha çok entorhinal alandan geçmektedir. Afferent lifler Cajal tarafından

tanımlanan perforan veya alveolar yollarla hippocampus'a ulaşmaktadır. Norveçli beyin araştırmacısı Andersen 1971'de, hippocampus organizasyonu hakkında 'lameller yapı' hipotezini ortaya koymuştur (Şekil 11).



Şekil 11. Hippocampus'un afferent yolları

Buna göre, entorhinal bölgeye verilen bir uyarı dört ayrı yolla hippocampus'a yayılır (10, 122).

- 1.Perforan yollar (Entorhinal kortek'den gyrus dentatus'a)
- 2.Yosunsu (mossy) lifler (Gyrus dentatus'dan CA3'e)
- 3.Schaffer kollateralleri
- 4.CA1'in alveolar lifleri

Uyarı hippocampus'un longitudinal ekseni boyunca transvers lameller boyunca yayılmaktadır. Bu lamellar bölgenin komşu lamellaların aktivitelerini eksite edici veya inhibe edici transvers bağlantıları vardır.

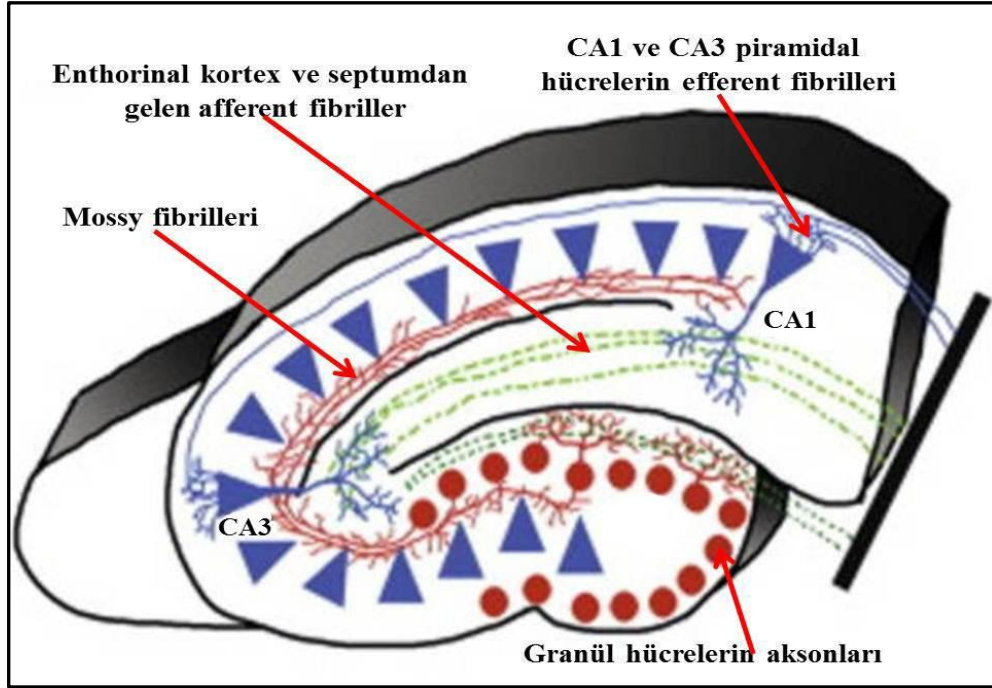
Hippocampal devrenin ilk basamağını gyrus dentatus oluşturur. Bilgi, subiculum ve gyrus dentatus arasında yarık gibi görünen yerden atlayarak hippocampus'a girer. Bu yol, bu ikisi arasındaki boşluğu perfore etmesinden (delmesinden) dolayı perforant yol olarak isimlendirilir. Sonra entorhinal aksonlar, gyrus dentatus hücrelerinin üzerinde sinaps yaparlar. Dentat nöronlar sıra ile CA3'e aksonlar gönderirler, bunlara "yosunsu lifler" denir. CA1'e 'Schaeffer kollateralleri' denilen aksonlar gönderen CA3, subiculum'a da diğer bir lif grubunu gönderir. Subiculum, hippocampus'un çıktıklarından sorumludur (16, 84, 125).

İlk giriş CA3 bölgesinden CA1'e, oradan da subiculum'a olur. CA2 bölgesi hippocampus'un sadece çok küçük bir parçasının teşkil eder ve fonksiyonu genelde göz ardı edilir. Aslında bu alan diğerlerine nazaran epilepsi gibi durumlarda büyük oranlarda hücrel hasara karşı oldukça dirençlidir (36).

2.5.6.2.Efferent Yollar

Hippocampal efferent liflerin büyük bölümünü hippocampus ve subiculum'daki piramidal hücrelerin aksonları oluşturur. Hippocampus'un dış bağlantıları genel olarak "Papez Devresi" olarak ifade edilir. Amerikalı sinir bilimci Papez hippocampus'u çeşitli kortikal bölgelerden duyuşal bilgilerin kabul edildiği alan olarak ifade eder (122, 148). Fornix büyük ölçüde hippocampus'tan çıkan ana yolu oluşturur. Fornix, subiculum ve hippocampus'un büyük piramidal hücrelerinin aksonlarından oluşmuştur. Subiculum ve hippocampus'un büyük piramidal hücreleri fornikse aksonlar gönderirler. Buradan çıkan lifler; subiculum, entorhinal alan, perihinal korteks, parahipokampal alan gibi bölgelere ulaşırlar.

Duyuların hippocampus'u terki fornix yoluyla olur. Miyelinli liflerden meydana gelen fornix; thalamus, hipotalamus ve septal sahada tarafından örtülür. Hippocampus ayrıca, gyrus cinguli, olfaktor bölgeler, nucleus amygdaloideus, nucleus caudatus, putamen, hypothalamus, insula, thalamus'un anterior bölgesi ve corpus mamillare ile bağlantılıdır (16, 43, 84, 125), (**Şekil 12.**).



Şekil 12. Hippocampus'un efferent yolları
(Progress in Neurobiology'den alınmıştır.)

Ayrıca, forniks'deki komissural lifler aracılığıyla bir tarafın hippocampus'u, diğer taraftaki hippocampus ile bağlantıdadır. Sıçanlarda da, sağ ve sol hippocampus birbiriyile bağlantı halindedir. Formatio hippocampalis'de, üç ana yolda, eksitator transmitterlerden glutamat ve/veya aspartat rol oynar:

1. Entorhinal kortek'den başlayıp, gyrus dentatus'da sona eren perforan yol.
2. Gyrus dentatus'un granüler hücrelerinden CA3'ün piramidal hücrelerine uzanan yosunsu lifler.
3. CA3'ün piramidal hücrelerinden başlayıp, CA1'in piramidal hücrelerinde sonlanan Schaffer kollateri.

Hippocampus'ta GABAerjik nöronlar ise stratum oriens, stratum piramidele ve stratum radiatum'da bulunur.

2.5.7. Hippocampus'un Fonksiyoları

Mutluluk, memnuniyet, neşe, sevgi, heyecan, üzüntü, depresyon, kırılganlık, küslük gibi pisişik durumlara emosyon adı verilir. Hippocampus, içgüdülerimizi ve

emosyonel davranışlarımızı yöneten Limbik sistemi oluşturan Limbik loba dâhil bir yapıdır. Hippocampus'un hem yapısının karmaşıklığı hem de beyindeki birçok bölge ile yakın ilişkisi, fonksiyonunun açıklanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, hippocampus'un tek başına yaptığı fonksiyonları tanımlamak yerine, karmaşık fonksiyonlardaki rolü üzerinde durmamız gerekir (1, 16).

Hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinde önemli role sahip bulunan Limbik sistem, çok sayıda sinyali hippocampus'tan alır. Hayvanlarda yapılan deneyler, hippocampus'taki birçok sinir hücresinin yer hafızasını taşıdığını ve hayvan bildik yerlerden geçerken bu sinirlerde hareketlenme olduğunu göstermiştir. Yer hafızası hippocampus'un piramidal sinirleri dışında gyrus dentatus'un granüllü hücrelerinde bulunur. Hippocampus nöronlarının geri kalan kısmının çoğunu oluşturan inhibitör sinir hücreleri de yere bağlı aktivasyon gösterirler ama bu çok daha zayıftır. 1970'lerde bu yer hücrelerinin keşfi, hippocampus'un, çevre topografyasının sinir sistemindeki temsilini oluşturan bilişsel bir harita olduğu düşüncesini ortaya çıkarttı. Gerçekten de sağlam bir hippocampus olmaksızın insanların nerede olduklarını bilmesi ve gidecekleri yolu saptaması olanaksız hale gelmektedir. Beyin görüntüleme teknikleriyle, yön bulma çabasındaki insanların hippocampus'larının çok daha aktif çalıştığı görülmüştür. Ayrıca hippocampus, bilinen mekânlarda kestirme yolların bulunması konusunda da önemli role sahiptir. Örneğin Londra'daki taksi şoförleri işe başlamadan sıkı bir testten geçerler ve kendilerinden pek çok yeri ve aralarındaki en kısa yolları bilmeleri istenir. London College Üniversitesi'nde yapılan araştırmada taksi şoförlerinin hippocampus'larının ilgili kısımlarının daha büyük olduğu, şoför deneyimi arttıkça bu büyüklüğün de daha fazlaştığı saptanmıştır.

Hippocampus kendine özgü yapısı nedeniyle senkronize çalışmaya yatkındır. Hippocampus'un elektroensefalografi (EEG) kayıtları her 4-7 saniyede görülen ritmik sinüzoidal tipte "teta" dalgalarıdır. Teta dalgaları senkronize nöronal deşarjın belirtisidir. Ancak korteks'in senkronize olduğu durumlarda, hippocampus desenkronizasyon göstermekte, korteksin desenkron olduğu durumlarda da hippocampus senkronize hale geçmektedir. Bu paradoksun fonksiyonel rolü anlaşılmamıştır.

Uykunun rapid eye movement (REM) safhasında yakın hafıza olarak tutulan bilgilerin sağlamlaştırılması meydana gelir. Bu safhada hippocampus'a işaret eden serotonerjik raphe nukleusları aktiftir. Derin uykuda EEG kayıtları düzenli ve senkronize ritim gösterirken hippocampal EEG kayıtları desenkronizedir. Uyanıklık durumunda ise neokortikal kayıtlar desenkronize olmasına rağmen, hippocampus yavaş ve düzenli ritim gösterir. Bu durum yapının spontan aktivitesini ve bilincin değişik devrelerle ilişkili olduğunu gösterir.

Hippocampus'un uyarılmasıyla birçok endokrin ve davranışsal değişiklikler gözlenmiştir. Aşırı kızgınlık, öfke veya sakinlik, halüsinasyonlar, defansif davranışlar ve hiperseksüalite görülebilir. Ayrıca, hipofizin lobus anterior'undan hormon salgılanması cevap olarak gelişir.

Epilepsi tedavisi için, bilateral hippocampus'u çıkarılan kişilerde, yeni bilgilerin öğrenilmesi mümkün olmamaktadır. Özellikle sözlü (verbal) öğrenim durur. Çünkü hippocampus yeni edinilen bilgilerin depolandığı yerdir. Bu kişiler her gün gördüğü kişilerin isimlerini ve yüzlerini hatırlayamaz. Ancak, başka bir faaliyet sırasında anlık bir hatırlama olabilir. Ayrıca bu kişilerde kısa süreli (yakın) hafıza kaybı oluşur. Anterograd amnezi denilen bu durumda, kısa dönemde kazanılan bilgiler hatırlanmaz. Buna karşılık, uzun süreli hafıza ve önceden öğrenilen bilgiler etkilenmez. Aslında, öğrenme fonksiyonu da yeni bilgilerin basit bir şekilde edinilmesidir. Bu açıdan, bu iki fonksiyon kaybı birbiriyle ilişkilidir. Uzun süreli hafızanın etkilenmemesinin sebebi, uzun süreli hafızanın korteks'te yerleşik olmasındandır.

Hippocampus, yeni ezberlenen bilgilerin pekiştirilmesi ve bunları ifade etme fonksiyonlarını görür. Hippocampus'un piramidal hücreleri kortikosteroid seviyesindeki değişiklikleri algılar. Bundan başka, hippocampus işitme, görme, dokunma, iç organ duyularını çok az olarak da koku duyusunu alır. Bu duyuları, direk efektör organa etki etmeden, limbik sistemin diğer bölümlerine iletir ve toplu bir davranış oluşturulmasını sağlar. Hippocampus, limbik sistemle otonom sinir sistemi arasında bağları kurarak, heyecanın kontrolünde ve iç organlara ait aktivitenin düzenlenmesinde rol oynar. Uzun süreli bir sinaptik ilişki türü olan long term potentiation (LTP) ve iskemiye seçici duyarlılık gibi konularda oldukça dikkat çeken bir yapıdır.

Hippocampus'un diğer bir özelliği ise hipereksitabilitesidir. Örneğin hafif elektriksel uyarılar, hippocampus bölgelerinde uyarı kesildikten sonra saniyeler süren lokal epileptik nöbetlere sebep olur. Bu da hippocampus'un normal koşullarda bile uzun süreli sinyaller yaydığını gösterir.

Mekanizma ne olursa olsun sağ ve sol hippocampus olmadan verbal veya sembolik uzun süreli anların kalıcı olması mümkün değildir. Diğer yandan sağ hippocampus görsel, sol hippocampus ise sözel hafıza ile ilgili fonksiyonlarda daha fazla aktivite göstermekte ve bu bölgelerin lezyonlarında da ilgili hafızalarda kayıp gelişmektedir (72, 93, 107, 146).

2.5.8. Hippocampus'un Patolojileri

Hippocampus'un genel olarak uyarılması ile kızgınlık, sakinlik veya hiperseksualitenin herhangi biri ortaya çıkar. Hafif uyarılmasında ise, uyarım bittikten sonra bile saniyelerce süren bir epileptik nöbet görülür. Bu nöbetler sırasında birey koku, görme, işitme, dokunma ve benzeri tarzda halüsinasyonlar tanımlar. Birey bilinçlidir ve halüsinasyonları gerçek olmadığını bilir.

Lobus temporalis'i corpus amygdaloideum ve formatio hippocampi'yi içersine alacak şekilde bilateral olarak çıkarılan maymunlarda Klüver-Bucy sendromu görülmüştür. Bu maymunların korku ve saldırganlık türü emosyonlarının ortadan kalktığı, her türlü objeyi ellerine ve ağızlarına alarak korkusuzca inceleme eğiliminde oldukları, hiperseksüalite ve garip seksüel davranışlar gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu sendrom lobus temporalis'i geniş olarak çıkarılan insanlarda da gözlenmiştir.

Corpus amygdaloideum ve hippocampus'un lezyonlarının bu yapılardan birinin tek başına lezyonundakinden daha fazla hafıza kaybına neden olur.

Enfarktüs, kanama veya cerrahi gibi mekanik ya da alkolizm, kronik malnutrisyon veya tiamin eksikliği gibi metabolik nedenlerden dolayı hippocampus'un iki taraflı lezyonu sonucu yeni hatıraların kaydedilememesi ile ilgili bir amnezi durumu vardır ki buna Korsakoff sendromu (disamnezik sendrom) adı verilir. Hastalar rahatsızlanmadan önceki öğrendikleri karmaşık işleri başarabilirler. Fakat daha basit yeni öğrenilmiş becerileri uygulayamazlar. Ayrıca geçmiş ile ilgili hayal tarzı saçma deneyimler anlatırlar ve buna kendileri de inanırlar.

Hippocampus'un yakın hafızayı uzak hafızaya dönüştürdüğü ile ilgili kanıtlar vardır. Tedavi amacıyla hippocampus'u çıkarılan bir hastada ciddi anterograd ve kısmi retrograd amnezi gelişmesi hafıza işlevini ön plana çıkarmıştır. Bu hasta ameliyat sonrasında yeni hafıza oluşturamaz hâle gelmiş, ameliyattan hemen önceki döneme ait hiçbir şeyi hatırlayamamış, ancak yıllar öncesine ait hatıralar etkilenmemiştir. Hippocampus lezyonu uzak hafızanın depolanmasına yol açar. Lezyondan önceki uzak hafıza kayıtları ise bundan etkilenmez. Buna anterograd amnezi denir. Yeni bilgilerin öğrenilme kapasitesinde kayıp olur.

Son zamanlarda yaşlanma ile hippocampus'taki hücre kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Yalnız AH'na yakalanmış insanların hippocampus'larındaki CA1, CA2 ve CA3 alanlarına ait piramidal hücre sayısında bir azalma tespit edilmiştir. Hippocampus lezyonları sonucu ortaya çıkan davranış değişikliklerinden, bu bölgenin kortikal ve duyuşsal uyarılardan gelen bilgiyi kodlayamaması sorumlu tutulmuştur.

Oksijen yetmezliği, medial temporal lob epilepsisi ve ensefalit de hippocampus hasarına yol açabilir. İnhibitör GABAerjik nöronların ölümü inhibisyonda azalmaya sebep olur. Bu azalma özellikle CA3 alanındaki piramidal ve dentat granül hücrelerinde patolojik hipereksitabiliteye yol açar. Bazı araştırmalar B vitamini eksikliği ve alkolün hippocampus'taki nöronlarda hasar meydana getirdiğini göstermektedir (10, 16, 146).

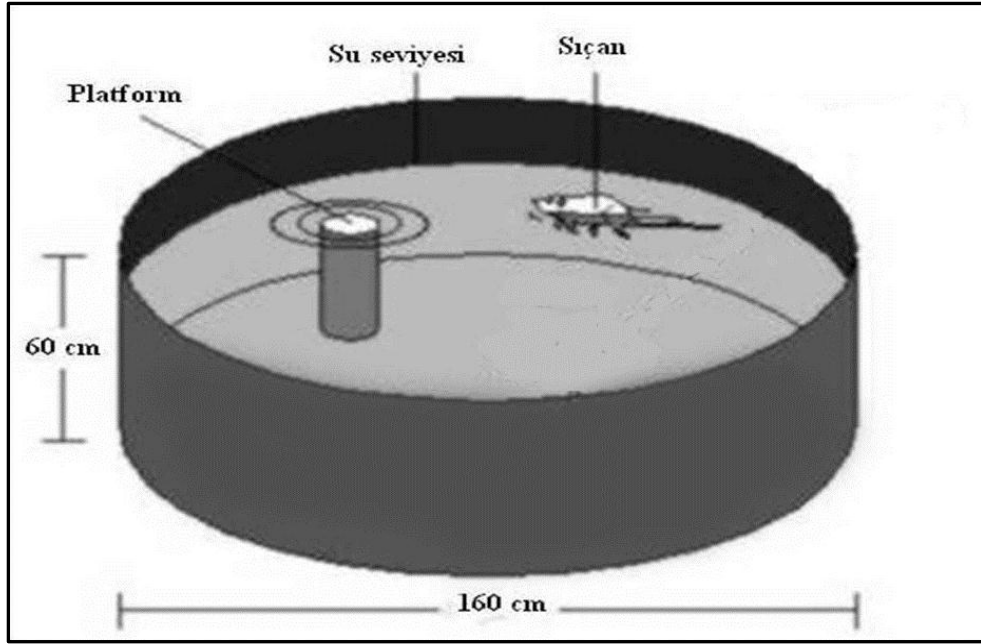
2.6. Morris Su Labirent Testi:

Morris Su Labirenti (MSL) ilk kez 1980-1982 yıllarında Prof. Dr. Richard Morris tarafından tanımlanan ve bu tarihten itibaren de mekânsal öğrenme ve hafıza düzeyinin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan bir testtir. Başlangıçta opaklaştırılmış su ile doldurulmuş yuvarlak bir tank olarak geliştirilen bu model, zamanla modifiye edilmiştir (91, 113).

Hippocampus mekânsal öğrenme ve bellek konularında önemli bir yere sahiptir. Genel olarak ele aldığımızda, mekânsal öğrenme ve hafıza süreçlerinin çok sayıda beyin bölgesi ve nörotransmitter sisteminin eşgüdüm içinde çalışmasına bağlı olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda sadece hippocampus değil, striatum, bazal ön beyin, serebral korteks gibi çeşitli bölgelerin haraplanması durumunda MSL performansı olumsuz yönde

etkilenebilmektedir. Ayrıca MSL'ye çeşitli nörokognitif bozuklukların ve olası tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde de oldukça sık başvurulmaktadır (34, 47, 52).

Standart bir MSL uygulaması hayvanın yüzdüğü esnada kullanabileceği ipuçlarının olduğu bir odada, içinde gizli bir platform bulunduran, su dolu, geniş, sirküler bir tank kullanılarak yapılmaktadır. Deneyde kullanılan tankın ve kaçış platformunun büyüklüğü önemlidir. Yetişkin sıçanlar için havuzun 150-180 cm çapında, 50-60 cm derinliğinde, olması ve suyun 30 cm yüksekliğe kadar doldurulması gerekir. Kaçma platformunun ise 10-15 cm çapında olması gerekir. Genç sıçanlarda ve farelerde havuzun 100-150 cm çapında, 30 cm yüksekliğinde olması ve suyun 25 cm'ye kadar doldurulması ve 5-10 cm çaplı kaçış platformu kullanılması önerilmektedir (143), (Şekil 13.)



Şekil 13. Morris su tankı

Suyun sıcaklığı hayvanın vücut sıcaklığına yakın olmalıdır. Hayvanda yüksek sıcaklık hareketleri azaltırken, düşük sıcaklık öğrenmeyi zayıflatıcı düzeyde hipotermiye neden olmaktadır. Önerilen ideal ısı 24-28 °C'dir. Gizli platform suyun altında görünmeyecek şekilde bulunur ve her denemede bu platformun yeri sabittir. Hayvan önceden belirlenmiş olan noktalardan sırasıyla suya bırakılır ve su seviyesi altında kalan platformu bularak üstüne tırmanması beklenir.

Morris yüzme testinde, platformun gizli olduğu koşulda öğrenmenin meydana gelmesi, bilginin konsolide edilmesi yani saklanması ve geri getirilmesi için hippocampus gereklidir. Bu test aracılığıyla hem referans hafıza, hem de çalışan hafızanın test edilmesi mümkün olabilmektedir. Referans hafıza tekrarlayan denemeler sonucunda hafızada kalan sabit bilgileri içerir. Çalışan hafızada ise tekrarlara gerek yoktur (78, 114, 116).

Temel olarak deneğin üç farklı strateji kullanabileceği düşünülmektedir. Onu platforma ulaştıracağını bildiği bir takım hareketleri gerçekleştirebilir, yakınlığa dayalı ipuçlarını kullanarak platforma yaklaşabilir (yaklaşma stratejisi) ya da dışsal bazı ipuçlarını kullanabilir (haritalama veya mekânsal strateji). Deneklerin bazı durumlarda bu stratejilerin ikisini veya hepsini birden kullandığı bilinmektedir.

Temel eğitim prosedürü gizli platformun bulunması ve platform olmadan yapılan denemeden oluşur. Standart gizli platformu bulma eğitimi her blokta başka bir noktadan başlanan 4 bloğu içerir. Her başarılı denemeden sonra denek platform üzerinde ortalama 20 sn kadar kalır ve süre dolmadan suya atladığı takdirde nazik bir biçimde kuyruklarından yönlendirilerek tekrar platformun üstüne çıkması sağlanır.

Eğer denek 2 dk içerisinde platformu bulamazsa araştırmacı tarafından platformun üstüne konulur. Çalışma hafızasına yönelik diğer bir uygulamada ise; platformun yeri her oturumda veya günlük olarak değiştirilir. Tüm bu uygulamalarda dikkate alınan ana parametre deneğin suya bırakılmasıyla platformu bulması arasında geçen zamandır. Denemeler süresince hayvanların platformu bulmalarındaki kısalma mekânsal belleğin oluştuğunu gösterdiği bilinmektedir. Sonuçlar değerlendirilirken hayvanın vücut ağırlığı, fiziksel gelişimi, yaşı, cinsi, deney protokolü, stres ya da enfeksiyon gibi durumların öğrenmeyi, dolayısıyla da sonucu etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (91, 136, 143).

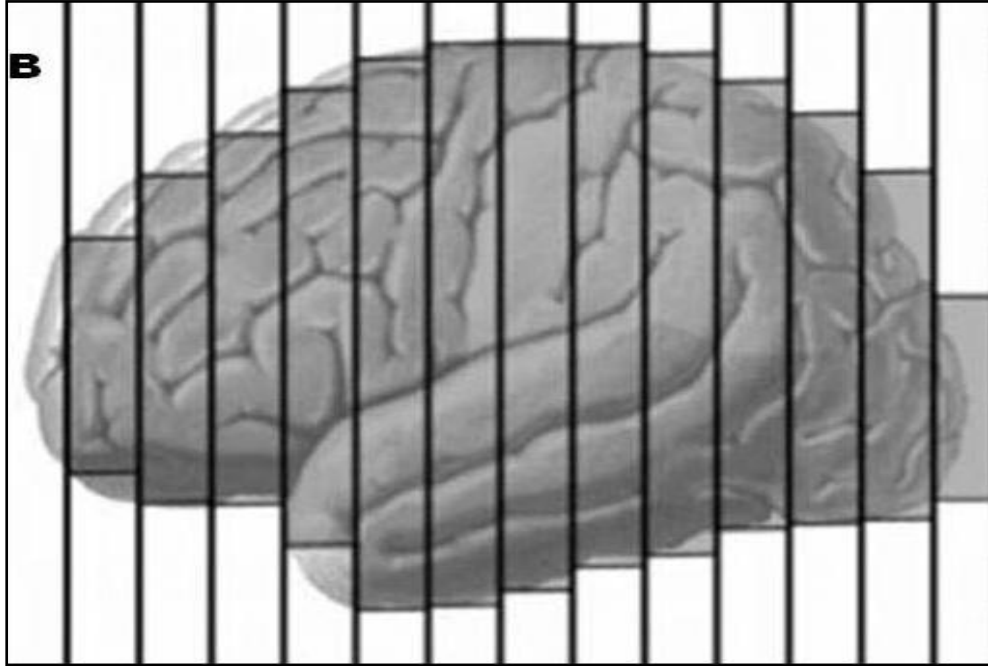
2.7. Stereoloji

Morfometrik çalışmalarda, bir organın veya organ bileşeninin hacmi, bir yapıdaki değişik bileşenlerin hacimleri ve bu bileşenlerin birbirlerine veya yapının tamamına göre hacim oranları araştırmacılar tarafından sıklıkla kullanılan parametrelerdendir. Belli bir bileşenin birim hacimdeki sayısından (N_v ; sayısal yoğunluk) o bileşenin toplam sayısına ulaşmak istenildiğinde, bileşenin toplam hacminin bilinmesi gereklidir. Organ veya yapıların toplam hacimlerini veya bileşenlerinin hacimlerini hesaplamak için bir dizi değişik stereolojik yöntem kullanılmaktadır (30, 61, 62, 63, 88, 138)

Stereoloji, histolojik kesitlerin mikroskop altında izlenebilen ya da bu kesitlerden değişik şekillerde elde edilen görüntülerinden, o yapılar hakkında güvenilir üç boyutlu veriler elde etmek amacıyla kullanılan bir dizi yöntemi içerir. Bu yöntemlerle iki boyutlu görüntülerden yola çıkılarak doku hakkında 3 boyutlu bilgiler elde edilir. Tarafsızlık, plan-tabanlı (design based) stereolojik yöntemlerin çalışmalarda uygulanması ile ortaya çıkan önemli bir kavramdır. Yapıların geometrik özellikleri hakkında önceden herhangi bir varsayım yapılmaması ve yapının her noktasına ait örneklenme şansının tanınması, tarafsızlık kavramının özünü oluşturmaktadır (28, 87, 139).

2.7.1. Cavalieri Yöntemi ile Hacim Hesaplanması

Düzensiz bir şekle sahip nesnelerin hacmini hesaplamaya yarayacak bir yöntem olan Cavalieri prensibini ilk kez İtalyan matematikçi Bonaventura Cavalieri tarafından XVII. yüzyılda ortaya koymuştur. Cavalieri prensibi, stereolojik yöntemlerde en sık kullanılan hacim hesaplama yoludur (64, 69). Cavalieri, düzenli bir geometrik şekle sahip olmayan nesnelerin hacimlerinin birbirine paralel dilimlere ayırarak hesaplanabileceğini ortaya koymuştur (**Şekil 14.**).



Şekil 14. Geometrik olmayan cismin hacim hesaplanma şekli

Cavalieri yöntemi, canlı organizmalarda ilgilenilen herhangi bir yapı ya da organın hacminin hesaplanması amacıyla son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmış bir yöntemdir. Bu yöntem ile önce hacmi hesaplanacak yapı eşit kalınlıkta ve

paralel dilimlere ayrılır, her bir dilimin kesit yüzey alanı bulunup, kesit kalınlığı ile çarpılarak ilgili dilimin hacmi hesaplanır ve dilimlerin hacimleri toplanarak yapının toplam hacmi hesaplanır. Örneklemede taraflılığı ortadan kaldırmak için ilk kesit kalınlığı, 0 ile kesit kalınlığı arasında bir değer olmalı ve kesitler sistematik olarak eşit aralıklı alınmalıdır. Bu şekilde, kesitler yardımı ile ilgilenilen nesnenin hacminin hesaplanması aşağıdaki formül ile ifade edilir.

$$V_1 = t \times (a + a + \dots + a_n) \text{ cm}^3$$

$(a + a + \dots + a_n)$: n sayıdaki dilimlerin ya da kesitlerin kesit yüzey alanlarını cm^2 cinsinden

(t): n sayıdaki ardışık kesitlerin cm cinsinden kesit kalınlığı

Bazı yarı otomatik makineler ya da özel yazılıma sahip görüntü analiz sistemleri görüntülerde ortaya çıkan kesit yüzey alanlarını hesaplayabilmektedirler. Ancak, noktalı alan ölçüm cetveli kullanılarak yapılan ölçümlerin diğer planimetrik ölçümlerden daha kısa sürede ve daha güvenilir sonuçlar verdiği araştırmalar sonucunda ortaya konmuştur. Kesitlerde ortaya çıkan yüzey alanını hesaplamak için kullanılan noktalı alan ölçüm cetveli (grid), eşit aralıktaki noktaların dizilimi ile elde edilmiş şeffaf bir asetattir. Bu asetat ilgilenilen yapının üzerine rastgele olarak atılır ve ilgilenilen yapıya isabet eden noktalar sayılarak alan hesaplanır. Noktalı alan ölçüm cetvelinde beklenildiği gibi noktalar görülmez. Bunun yerine (+) şeklinde işaretler kullanılır. Bu nedenle noktalı alan ölçüm cetvelindeki (+)'ların kollarının kesiştiği köşe yüzey alanı ölçümü hesaplaması amacıyla kullanılan noktadır. Sayıma başlanmadan önce, hangi iki kolun kesiştiği noktanın kullanılacağına karar verilir ve çalışma boyunca o köşe sürekli nokta olarak kullanılır. Noktalı alan cetveli ilgilenilen görüntü üzerine rastgele olarak atıldıktan sonra ilgilenilen kesit yüzey alanı ile çakışan noktalar sayılır. Bu işlem her bir ardışık kesit için tekrarlanır ve elde edilen nokta sayısı aşağıdaki formülde yerine konularak ilgilenilen yapının toplam hacmi hesaplanır:

$$V_2 = t \times a/p \times (P_1 + P_2 + \dots + P_n) \text{ cm}^3$$

(P_1, P_2, \dots, P_n) : Her bir kesit yüzey alanı için sayılan nokta miktarı

(a/p) : Birim alan, yani birim noktanın temsil ettiği gerçek alan

Bu formül kısaca şu şekilde açıklanabilir: Her bir noktanın temsil ettiği alanın eldeki toplam nokta sayısı ile ve kesitlerin ortalama kalınlığı ile çarpımı sonucunda ilgilenilen nesnenin hacmi hesaplanmış olur. Ayrıca, her bir kesitin kesit yüzey alanı (a_1) bu formülden çıkarılan diğer bir formül ile yani $[(a/p \times \pi)]$ ile hesaplanabilir. Formüldeki V_2 kesit alma ve nokta sayımı olmak üzere iki aşamada sonuca ulaşıldığını ifade eder. Bir görüntü üzerine noktalı alan ölçüm cetvelini attığında ilgilendiği yapının gerçek hacmini elde etmek için aynı zamanda büyütme ya da küçültme oranlarını da hesaplamak zorundadır. Bu nedenle, aradaki basamağı basitleştirmek amacıyla formül aşağıdaki gibi yeniden şekillendirilmiştir (99, 100, 115).

$$V_3 = t \times [((SU) \times d) / SL]^2 \times \Sigma P$$

(t): Ortalama kesit kalınlığı

(SU): Görüntü büyütmesini gösteren skalanın temsil ettiği uzunluğu

(d): Noktalı alan ölçüm cetvelindeki iki nokta arasındaki mesafe

(SL): Görüntüdeki skalanın cetvel ya da kumpas ile ölçülen uzunluğu

(ΣP): Yapının kesit yüzey alanları üzerine düşen toplam nokta sayısı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada kullanılan sıçanlar, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ)-Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi (TİCAM)'nden temin edildi ve deneyler Anatomi Anabilim Dalı Hayvan Laboratuvarı'nda yapıldı. Hayvanlara yapılacak uygulamalar için ESOĞÜ-Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'nden 31.03.2011 tarihinde 202 dosya numaralı etik kurul onayı alındı.

3.1. Deney ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada aynı yaş grubundan hiç çiftleştirilmemiş 200-250 g ağırlığında erişkin on beş adet erkek ve otuz adet dişi Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Temin edilen sıçanlar şeffaf polikarbon kafeslere konuldu. Oda ısısı $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de ve 12 saatlik aydınlık/karanlık siklusu olan bir ortamda bırakıldı. Yem ve sular sürekli kontrol edilerek, hayvanların günlük olarak sınırsız erişimleri sağlandı.

İçine talaş serpilen bu kafesler her hafta temizlendi. Sıçanlar, bir erkeğe üç dişi olacak şekilde, harem usulü ile çiftleştirilmek üzere geceden aynı kafese koyuldu. Ertesi sabah alınan vajinal simirlerdeki sperm mevcudiyetine göre hamile sıçanlar tespit edildi.

Hamile sıçanlar ayrı kafeslere alınarak, her kafeste üçer adet sıçan olacak şekilde; 9 hamile sıçandan 3 kafes Deney Grubu, 6 hamile sıçandan 2 kafes Kontrol Grubu oluşturuldu. Kontrol grubundaki sıçanlar içeriği (**Tablo 1.**)'de belirtilen standart yemle, deney grubundaki sıçanlar ise; toplam kalorinin %65'i yağdan elde edilecek şekilde doymuş yağ asitlerinden zenginleştirilmiş yüksek yağ içerikli yem pelletleri ile beslenmeye başlandı.

YYD'in hazırlanması için hayvan iç yağı kullanıldı. 100 g'lık standart sıçan yeminin içine 30 g eritilmiş hayvan iç yağı konuldu. Orta derecedeki sıcaklıkta homojenize hâle gelene kadar sürekli karıştırıldı. Daha sonra yemler kuruyuncaya kadar açık havada bekletildi (152).

Tablo 1. Standart sıçan yem içeriği

STANDART YEMİN İÇERİĞİ		
TEMEL BESİN MADDELERİ		
Adı	% Oran	Miktarı
Kuru Madde	% en az	88
Ham Protein	% en az	14
Ham Selüloz	% en çok	11
Ham Kül	% en çok	10
HCL Çözülme-yen Kül	% en çok	2
Ca	en az-En çok	1,3-2,0
Fosfor	% en az	1
Na	% en az-en çok	0,5-1,0
NaCl	% en çok	1
Metabolik Enerji		en az 2600
VİTAMİNLER		
Adı	Miktarı	Birimi
A	10000	en az iü/kg
D3	1000	en az iü/kg
E	30	en az mg/kg
KARMADA KULLANILAN MADDELER		
Arpa		
Mısır		
Buğday		
Pamuk Tohumu Küspesi		
Ayçiçeği Tohumu Küspesi		
Soya Küspesi		
Fındık Küspesi		
Kepek		
Razmol		
Sorgun		
Tapyoka		
Melas Mısır Proteinini		
Mısır Grizi		
D.C.P. Genetiği Değiştirilmiş Soya Fasulyesi Küspesi		
Full Fat Soya		
Mısır		

Hamileliğinin ilerleyen zamanlarında ayrı kafeslere alınan sıçanlar, doğumdan sonraki emzirme dönemi boyunca da ayrı kafeslerde tutuldular. Döl sayılarını eşitlemek amacıyla her anneye rastgele seçilen 8'er adet yavru bırakılarak, diğer yavrular kafesten uzaklaştırıldı (**Şekil 15.**).



Şekil 15. Laktasyon dönemindeki yavru sıçanlar ile anneleri

YYD veya SD ile beslenmeye devam edilen annelerin yavruları laktasyon dönemi boyunca takip edildi ve postnatal (P) 21. günde süttten kesildikten sonra deney ve kontrol gruplarına ayrıldı. Dölden kaynaklanabilecek hata payını en aza indirgeyebilmek ve bireysel farklılıkları göz ardı edebilmek amacıyla; deney ve kontrol gruplarına farklı annelerden doğan 8'er adet dişi ve 8'er adet erkek yavru dâhil edildi. Her kafese 4 adet yavru konulacak şekilde, toplam 8 adet kafes (YYD-Dişi: n=8, YYD-Erkek: n=8, SD-Dişi: n=8, SD-Erkek: n=8) oluşturuldu. YYD grubundakiler yüksek yağlı içerikli yem pelletleriyle beslenmeye devam edilirken, SD grubundakiler standart yem ile beslendi.

3.2. Vücut Ağırlığı ve Nazo-Anal Uzunluğun Ölçülmesi

P21. günden sonra yavruların vücut kitle indekslerindeki değişimleri izlemek amacıyla; haftalık olarak vücut ağırlıkları ve nazo-anal uzunlukları ölçümü yapıldı. Ağırlık ölçümlerinde hassas terazi (Precisa 310M) (Şekil 16.), nazo-anal uzunluklarının ölçümlerinde ise cetvel kullanıldı. Hata payını en aza indirgeyebilmek amacıyla ölçümler aynı yöntemle, 3 kez tekrarlanarak yapıldı. Ölçümlere 6 hafta boyunca devam edildi. Altıncı haftanın sonunda elde edilen parametreler cinsiyet ve gruplara göre karşılaştırıldı.

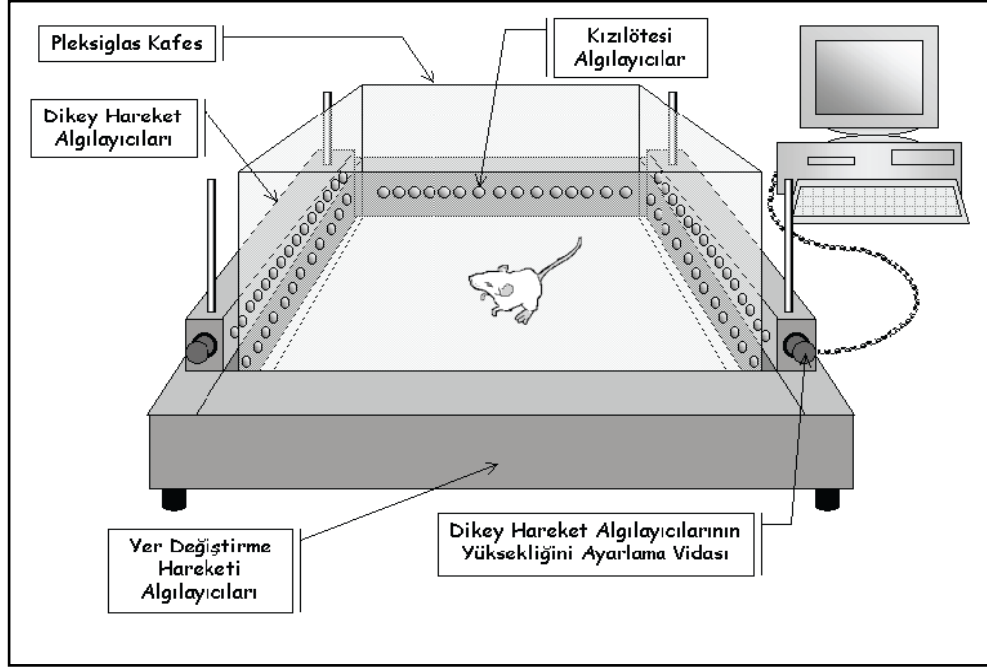


Şekil 16. Yavru sıçanların vücut ağırlıklarının hassas terazide ölçülmesi.

3.3. Aktivitemetre

Davranış testlerinin tamamı Farmakoloji Anabilim Dalı'nda bulunan ses yalıtımı yapılmış Psikofarmakoloji laboratuvarında gerçekleştirildi. Bu laboratuvar ortamındaki davranış testleri kontrol ve deney gruplarında birer gün olmak üzere toplam 2 gün boyunca aynı saatlerde (9.00-15.00 arası) yapıldı. Yavruların duygusal durumlarını ve lokomotor aktivite düzeylerini tespit için hayvanlar Aktivite Ölçüm Sistemine (May-AMS 02 Animal Activity Monitoring System) yerleştirildi ve 10 dakika süreyle hareketleri kaydedildi (Şekil 17).

Aktivitemetre Ölçüm sistemi; şemada görüldüğü gibi her bir kenarı üzerinde kızılötesi (IR) ışık kaynakları içeren kare şeklindeki (40 cmX40 cm) pleksiglas bir dörtgen



Şekil 17. Aktivitemetre cihazının çalışma şeklinin şematik resmi.

kafesten oluşmaktaydı. Bu kafes içindeki deney hayvanı herhangi bir hareket yaptığında karşılıklı IR sensörler arasındaki iletişimi kestiği için deneğin yaptığı hareketin şekline göre aktiviteleri farklı parametreler şeklinde kaydedildi (Şekil 18.).



Şekil 18. Deney hayvanının aktivite düzeyinin ölçümü

Test süresi içerisinde deney hayvanının yer değiştirme ve dikilme hareketleri yapmaksızın olduğu yerde yaptığı hareketler “horizontal hareket” olarak; vertikal sensörler yardımı ile algılanan dikilme hareketleri (arka ekstremiteleri üzerinde yükselme) ise “vertikal hareket” olarak kaydedildi.

Deneğin kafes içinde dikilme haricinde yaptığı her türlü yer değiştirme (gezinme) hareketleri de “ambulatuvar hareket” olarak kaydedildi. Horizontal ve vertikal aktivitelerinin sayısı; deney hayvanının stereotipik hareketleri ve agresivitesini değerlendirmede, test süresince deneğin yaptığı hareketlerin toplamı da total lokomotor aktiviteyi değerlendirmede kullanıldı. Aktivitemetre kafesinde test süresince kaydedilen hareket sayıları cinsiyet ve gruplara göre karşılaştırıldı.

3.4. Morris Su Labirent Testi

Deneyde kullanılan tankın çapı 150cm, yüksekliği 60cm idi. Tanka yüksekliği 50cm olacak şekilde su dolduruldu. Suyun sıcaklığı 26-27 C’de sabit tutuldu. Havuzun yüzeyi merkezden geçen 2 hayali çizgi ile 4 eşit kadrana bölündü. Herhangi bir kadranın su yüzeyinden 2cm derinliğine pleksiglastan yapılmış silindir şeklinde bir platform yerleştirildi (Şekil 19.).



Şekil 19. Morris su labirentinde kullanılan platformun lokalizasyonu

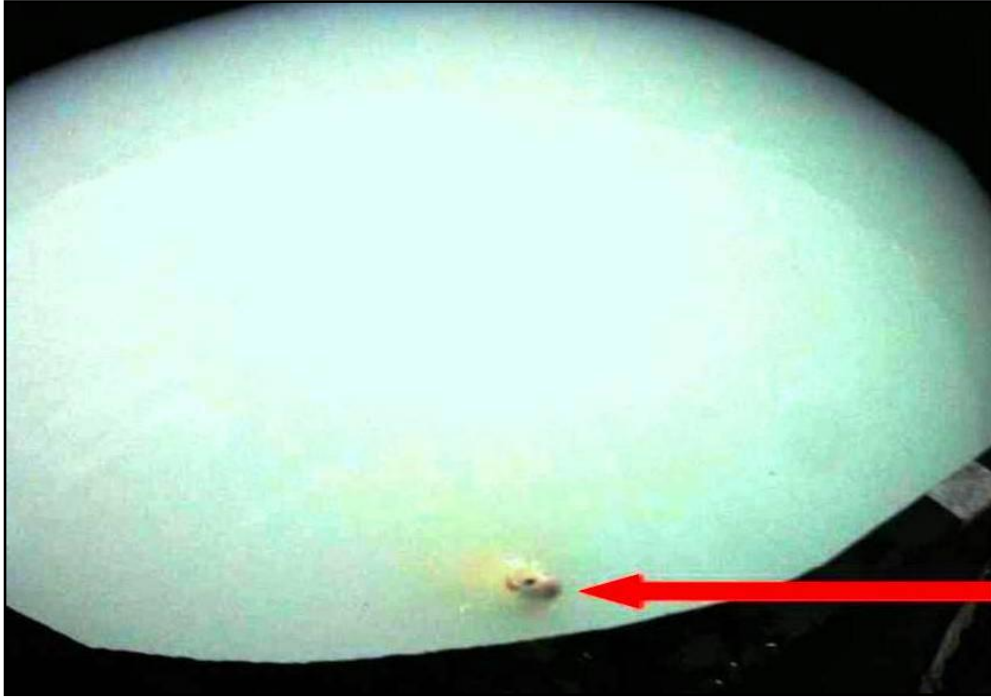
Sıçanların platformu görmemesi için suya süt ve süt tozu eklenerek opak hâle gelmesi sağlandı. Böylece Morris Su Labirent tankı deneye hazır hâle getirildi (**Şekil 20.**).



Şekil 20. Deneye hazır hâle getirilmiş Morris Su Labirent Tankı.

Deney süresince sıçanlar her bir kadrandan yüzleri duvara dönük olacak şekilde tek tek suya bırakıldı ve 120 sn. boyunca yüzmelerine izin verildi. Her bir kadranda platform buluş süresi ayrı ayrı ölçüldü ve elde edilen ortalama değer, o günkü kaçış süresi olarak kaydedildi. Yüz yirmi saniye içerisinde platformu bulamayan sıçanlar başarısız kabul edildi. Başarısız olan sıçanların, platformun yerini öğrenebilmesi için 20 sn. süresince platform üzerinde dinlenmesine izin verildi. Başarısız olanların kaçış süreleri 120 sn. olarak kaydedildi. Deneme periyodunda tüm hayvanlara, 4 gün boyunca aynı saatlerde aynı test uygulandı (**Şekil 21.**). Beşinci günde platform su tankından çıkarıldı.

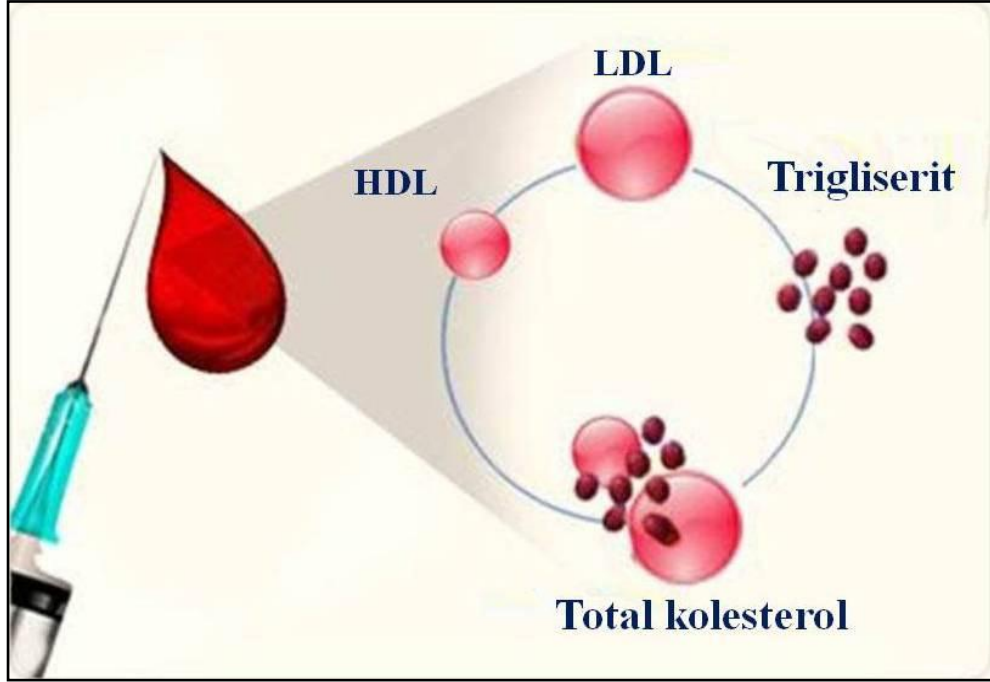
Tüm sıçanlar aynı kadrandan suya bırakıldı. 120 sn. boyunca sıçanların her bir kadranda geçirdiği zaman dijital sayaç ile ayrı ayrı hesaplandı. Platformun bulunduğu kadranda geçirdikleri toplam zaman hesaplandı. Daha sonra 4 gün boyunca kaçış süreleri istatistiksel olarak iki yönlü tekrarlı ANOVA’da, 5. gün hesaplanan kadranda geçirilen zaman ise iki yönlü ANOVA’da karşılaştırıldı.



Şekil 21. Morris su labirent testi sırasındaki yavru sıçan.

3.5. Kan Alımı ve Biyokimyasal Analiz

Hayvanlar halotan (2-Bromo-2-Chloro-1,1,1-Trifluoroethane) inhalasyonu yoluyla anestezi edildi. Sağ atrium’dan alınan kan örnekleri 8,5 ml’lik BD Vacutainer tüplere konuldu (Şekil 22.). Bu kanlardan serum örneklerinin toplanması için 10 dakika boyunca 3000 rpm’de santrifüj edildi. Serum lipit parametrelerinin incelenmesi için biyokimya laboratuvarına götürülene kadar buzdolabında bekletildi. Enzimatik kolorimetrik metot ile biyokimya laboratuvarında ölçüldü.



Şekil 22. Serumdaki düzeyleri ölçülen lipitler.

3.6. Dokuların diseksiyonu

Deney hayvanlarının perfüzyonunda kullanılacak tampon solüsyonları diseksiyondan bir gün önce taze olarak hazırlandı. Bu amaçla önce pH 7,4 olan, 0.1M fosfat tampon solüsyonu (500 ml. distile suya 5 g monobazik (NaH_2PO_4) 10,875 g dibazik (Na_2HPO_4), Sigma) hazırlandı. Daha sonra bu karışıma %0,9'luk NaCl eklenerek fosfat tamponlu salin solüsyonu elde edildi. Fiksatif olarak %4'lük paraformaldehit solüsyonu kullanıldı. Solusyon 40 g paraformaldehit (Sigma) tozunun 1lt fosfat tampon içerisinde çözünmesiyle hazırlandı. Tüm kimyasal karışımlar manyetik karıştırıcıyla (MK 318) hazırlandı (Şekil 23.). Oda ısısında hazırlandıktan sonra soğumaya bırakılan karışımlar perfüzyon işleminde kullanılmaya dek buzdolabında bekletildi.

Perfüzyon ilk önce kontrol gruplarında yapıldı. Yavrular, vakumlu cam kavanozda 2-Bromo-2-Chloro-1,1,1-Trifluoroethane ile inhalasyon anestezisine maruz bırakıldıktan sonra intrakardiyak yolla perfüze edildi. Perfüzyon işlemlerinde peristaltik perfüzyon pompası (Vera Varistaltic Pump Plus) ve seti kullanıldı (Şekil 24.).



Şekil 23. Kimyasal sıvıların hazırlanması için kullanılan manyetik karıştırıcı.



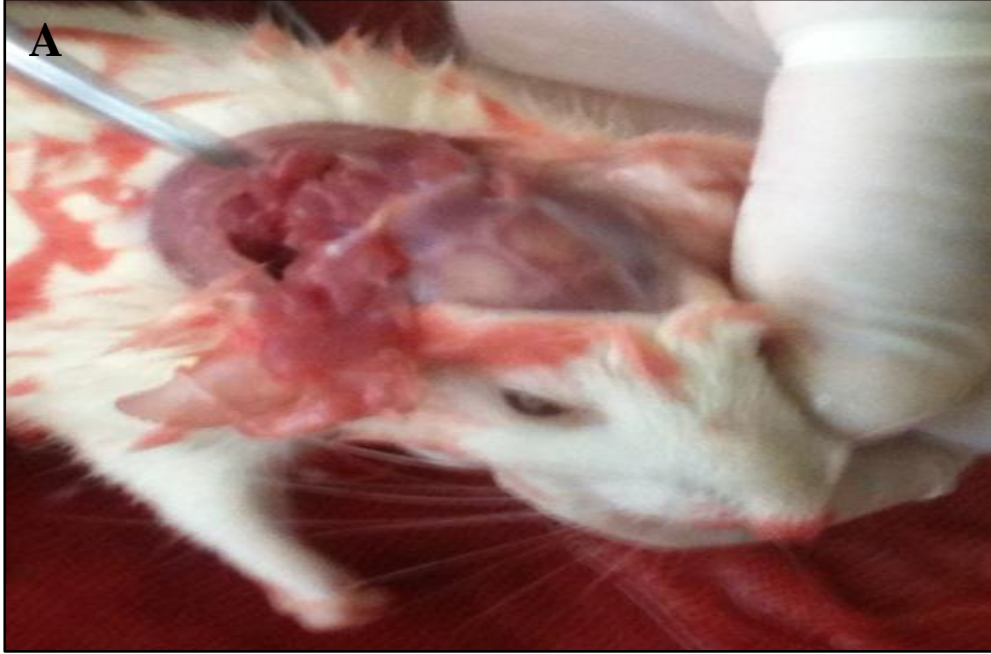
Şekil 24. Deneyde kullanılan perfüzyon seti.

Anestezi altındaki sıçanlar operasyon tablasına alındı. Sıçanlar, ön ve arka pençelerinden iğneler yardımıyla tablaya sabitlenerek, operasyon boyunca hareketsiz kalmaları sağlandı. Cerrahi makasla cilt ve cilt altı dokulara costa'ların alt seviyesinden horizontal istikamette kesi yapıldı. Processus xiphoideus seviyesinden diyafragma'ya yapılan kesi ile toraks boşluğuna girildi. Costalar cerrahi makas yardımıyla, her iki tarafta midaksillar çizgi hizasından kesilerek, göğüs kafesinin ön bölümü kaldırıldı. Kalp çevresindeki destek yapılar dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldı. Kalbin atrium dextrum'una küçük bir kesi atılıp dolaşımdaki kanın drenajı sağlandı. Daha sonra ventriculus sinister'den girilen kelebek set ile dolaşıma önce fosfat tamponlu salin solüsyonu verildi. Geri dönen kanın rengi saydam olana kadar 20 ml/dk hızında fosfat tamponlu salin verilmeye devam edildi. Kan saydamlaştıktan sonra paraformaldehit solüsyonu verilmeye başlandı. Bu işleme perfüzyon hızı fiksasyon derecesine göre artırılarak, hayvanın vücudu katılaşıncaya kadar devam edildi (**Şekil 25.**).



Şekil 25. Perfüzyon işlemi sırasındaki yavru sıçan.

İşlem tamamlandıktan sonra sıçan beyin diseksiyonu için başka bir tabla üzerine alındı. Cranium üzerindeki deri dikkatlice kesildikten sonra kasları olabildiğince kaldırıldı. Kaslar altındaki cranium kemikleri makas ve penset yardımıyla özenle kırılmaya başlandı (**Şekil 26.**).



Şekil 26. Sıçandaki beyin diseksiyon işlemi sırasında derinin kaldırılması(A) ve cranium kemiklerinin kırılması(B).

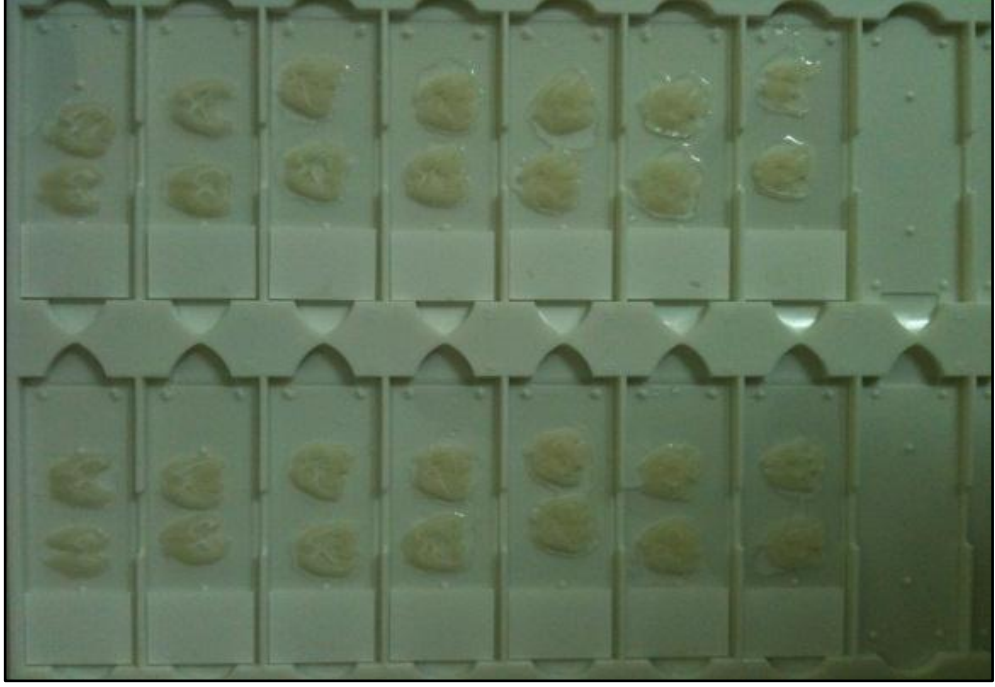
Beyine zarar vermemek için dikkatli olundu. Taban kısmında bulunan sinirler dikkatli bir şekilde kesildi. Arka tarafta cerebellum altından kesi yapıldı ve arkası

Kesitler alınacağı zaman beyinler sukrozdan çıkarıldı ve kurulandı. Kurulanan beyinlerden sırasıyla Vibratome (PELCO 10190) ile 200 μ m kalınlıkta kesitler alındı. Kesitler hippocampus başlangıcından bitişine kadar seri şekilde alındı (**Şekil 29.**).



Şekil 29. Sıçan beyninden vibratom aracılığıyla seri kesitlerin alınması sırasında beynin vibratome üzerine yerleştirilmesi(A) ve alınan beyin kesitinin yakın görüntüsü(B).

Kesitler önceden 2 kere poly-L-lysine solüsyonu (SIGMA) ile damlatılıp kurutulmuş lamaların üzerine yerleştirilip numaralandı. Böylece kesitler boyanmaya hazır hâle geldi (**Şekil 30.**).



Şekil 30. Boyamaya hazır hale getirilen beyin kesitleri.

3.7. Histolojik Boyama:

Kesitlerdeki hücreler histolojik boyama yöntemleri kullanılarak ışık mikroskopunda görülür hale getirildi. Bu amaçla hemotoksilen-eozin boyama yöntemi kullanıldı. Boyanan kesitler üzerine hemen entellan döküldü ve üzeri lamelle kapatıldı. Kesitler kuruyana dek kapalı bir dolapta bekletildi. Kuruyan kesitler ışık mikroskopik görüntüleme için hazır hale getirildi (**Tablo 2.**).

Tablo 2. Hemotoksilen-Eozin boyasının hazırlanması

Hemotoksilen-Eozin Boyama	
Kimyasal Madde	Uygulama süresi (dk.)
Ksilol	2
%96 Alkol	2
%96 Alkol	2
%90 Alkol	2
%80 Alkol	2
%70 Alkol	2
Distile su	3
Hematoksilen	4
Çeşme suyu	Su rengi şeffaf olana kadar
Eozin	4
%70 Alkol	2
%80 Alkol	2
%90 Alkol	2
%96 Alkol	2
%96 Alkol	2
Ksilol	3

3.7. Stereolojik Analizler:

Hippocampus'teki gyrus dentatus ve CA1-3 alanlarının toplam hacimlerinin hesaplanmasında, Cavalieri hacim hesaplama yöntemi kullanıldı. Kesitlerden elde edilen görüntüler Stereoinvestigator sistemi (Version 9.0; MicroBrightField Inc, VT, USA) kullanılarak bilgisayar ekranına aktarıldı. 2.5X'lik büyütmede hippocampus'e ait alt alanlar görüntülendi (**Şekil 31**).



Şekil 31. Stereoinvestigator sistemi

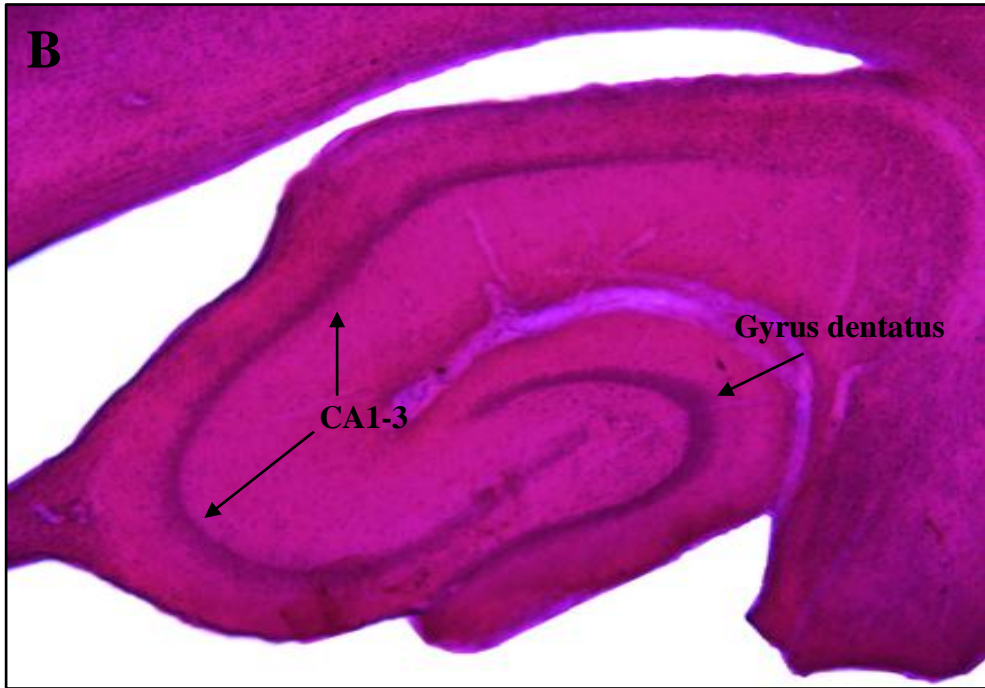
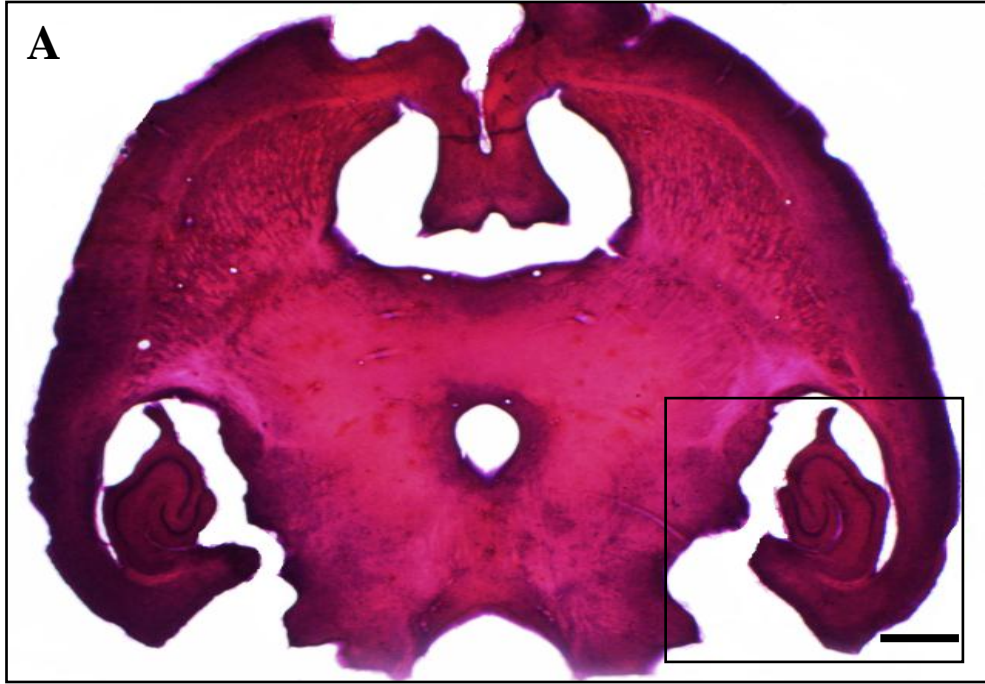
Görüntü üzerine 25x25 mm boyutunda grid atıldı ve sayıma başlandı (**Şekil 32**). Hippocampal alt alanlar ile kesişen nokta sayıları ayrı ayrı tespit edilerek her kesitteki toplam nokta sayısı kaydedildi. Nokta sayımı 4 kesitte bir olacak şekilde hippocampus'ün tamamına uygulandı. Daha sonra aşağıda belirtilen formül kullanılarak hippocampus'e ait alt bölge toplam hacimleri Cavalieri Hacim Hesaplama Yöntemi ile aşağıdaki formüle göre hesaplandı (**Şekil 33**).

$$V = \sum P_i \times a(p) \times t$$

$\sum P_i$: Tüm dilimler üzerine düşen toplam nokta sayısı

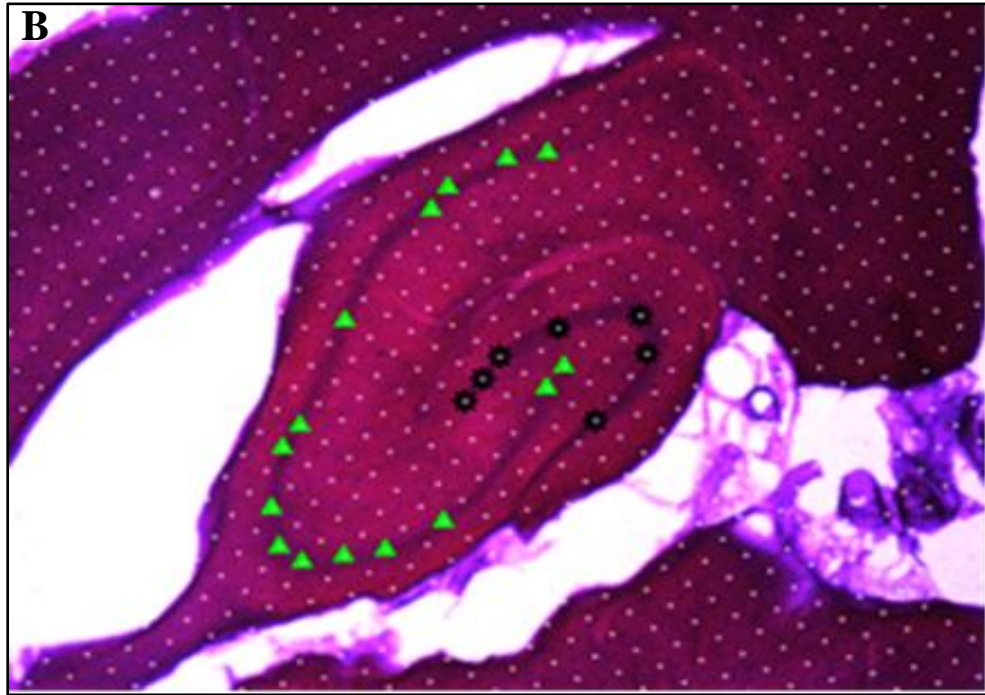
$a(p)$: Brim alan (mm^2)

t : Dilim kalınlığı (mm)



Şekil 32. Beynin horizontal kesitinde hippocampus'un lokalizasyonu(A) ve hippocampus alt bölgeleri(B)

Skala uzunluğu=100µm (A), 30µm (B)



Şekil 33. Hippocampus alt bölge hacimlerinin Cavalieri yöntemi ile hesaplanması.

A: Hippocampus üzerine sayım çerçevesi atılmış hâli

B: Yeşil üçgenler CA1-3 alt bölgesinde sayılan noktaları, siyah yıldızlar ise gyrus dentatus'daki sayılan noktaları ifade ediyor.

(Skala uzunluğu=100µm)

3.9. İstatistiksel Analizler

Deney sonucu elde edilen tüm veriler \pm standart ölçme hatası olarak gösterilmiştir.

Verilerin istatistiksel ölçümleri GraphPad Prism 4.03 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) yazılım programı kullanılarak yapıldı.

Deney bitiminde hesaplanan vücut ağırlığı, nazo-anal uzunluklar, VKİ ve MSL kaçış süreleri verileri “2-Yönlü Tekrarlı ANOVA testi” analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Diğer tüm veri analizlerinin istatistiksel değerlendirmesi “2-Yönlü ANOVA testi” aracılığıyla karşılaştırmalar yapıldı. Bu istatistiksel analizlerde çoklu karşılaştırma testi olarak Bonferroni testi kullanıldı. Hippocampus alt bölge toplam hacim verilerine ilişkin hata katsayıları (CE) hesaplandı ve kabul edilebilir üst sınır olarak %5 kabul edildi. Ölçümlerdeki ortalama CE değeri 0.02 olarak bulunmuştur. Yapılan tüm analizlerde $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Vücut Ağırlığı

YYD ve SD ile beslenen dişi sıçanlarda vücut ağırlıkları periyodik olarak artış göstermekle birlikte, vücut ağırlıklarında zamanla meydana gelen değişiklikler iki yönlü tekrar ölçümlü varyans analizini takiben Bonferroni Testi ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark gözlenmedi (**Tablo 3**). YYD ile beslenen erkek sıçanlarda ise; vücut ağırlıkları genel olarak SD ile beslenenlere göre daha düşük olarak seyretmekle birlikte, sadece P49. günde anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde bir farklılık gözlemlendi (**Tablo 4**).

Tablo 3: YYD ve SD ile beslenen dişi sıçanlardaki vücut ağırlıklarının karşılaştırılması

DİŞİ SIÇANLARIN VÜCUT AĞIRLIKLARI (g)					
Postnatal Gün	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
21	55.45 ± 1.92	60.22 ± 0.52	4.775	p > 0.05	ns
28	86.81±3.22	86.73±1.18	-0.08749	p > 0.05	ns
35	116.9±4.34	110.2±2.14	-6.675	p > 0.05	ns
42	132.7±5.34	124.1±2.42	-8.637	p > 0.05	ns
49	145.3±5.51	143.4±2.42	-1.912	p > 0.05	ns
56	127.8±5.71	150.7±2.18	22.91	p > 0.05	ns

Tablo 4: YYD ve SD ile beslenen erkek sıçanlardaki vücut ağırlıklarının karşılaştırılması

ERKEK SIÇANLARIN VÜCUT AĞIRLIKLARI (g)					
Postnatal Gün	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
21	58.16±1.75	61.73±0.97	3.563	p > 0.05	ns
28	85.86±0.58	93.21±2.38	7.350	p > 0.05	ns
35	123.3±5.47	107.2±4.15	-16.10	p > 0.05	ns
42	148.5±9.17	150.2±3.73	1.650	p > 0.05	ns
49	157.6±6.46	183.8±4.06	26.21	p < 0.05	*
56	196.9±9.90	204.5±4.13	7.537	p > 0.05	ns

SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanların vücut ağırlıkları cinsiyete göre karşılaştırıldığında, erkeklerin vücut ağırlıkları dişilere oranla P42. günden itibaren anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde yüksek olarak bulundu ve bu farklılık düzeyinin zamanla artış gösterdiği gözlemlendi (**Tablo 5**). YYD ile beslenen sıçanların vücut ağırlıkları cinsiyete göre karşılaştırıldığında ise; erkeklerin vücut ağırlıklarının sadece P56. günde dişilere göre anlamlı ($p < 0.001$) düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi (**Tablo 6**).

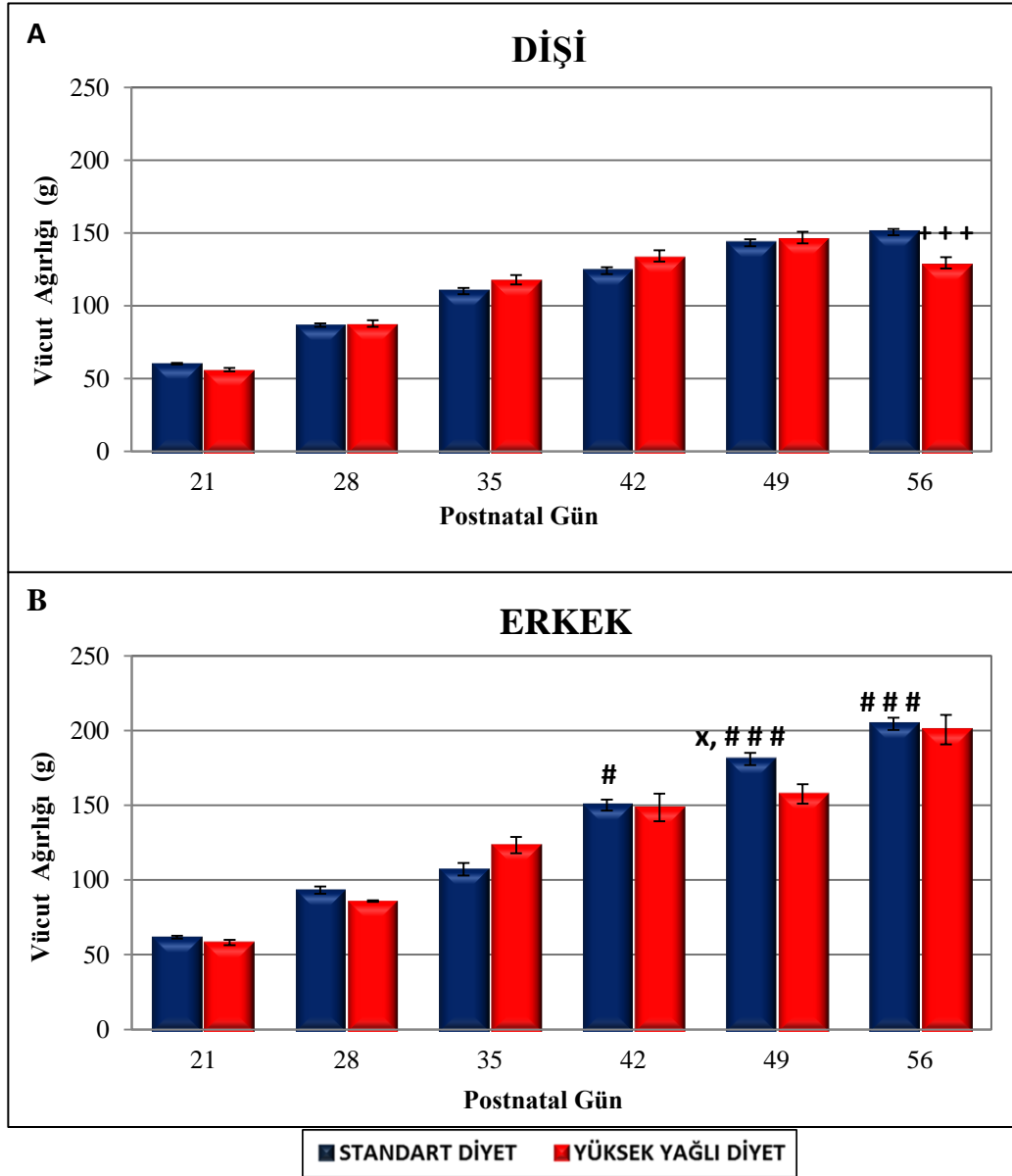
Tablo 5: SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki vücut ağırlıklarının karşılaştırılması

SD ile BESLENEN SIÇANLARIN VÜCUT AĞIRLIKLARI (g)					
Postnatal Gün	Dişi	Erkek	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
21	60.22	61.73	-1.500	$p > 0.05$	ns
28	86.73	93.21	-6.487	$p > 0.05$	ns
35	110.2	107.2	3.063	$p > 0.05$	ns
42	124.1	150.2	-26.05	$p < 0.05$	*
49	143.4	183.8	-40.46	$p < 0.001$	***
56	150.7	204.5	-53.75	$p < 0.001$	***

Tablo 6: YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki vücut ağırlıklarının karşılaştırılması

YYD ile BESLENEN SIÇANLARIN VÜCUT AĞIRLIKLARI (g)					
Postnatal Gün	Dişi	Erkek	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
21	55.45	58.16	-2.713	$p > 0.05$	ns
28	86.81	85.86	0.9500	$p > 0.05$	ns
35	116.9	123.3	-6.363	$p > 0.05$	ns
42	132.7	148.5	-15.76	$p > 0.05$	ns
49	145.3	157.6	-12.34	$p > 0.05$	ns
56	127.8	196.9	-69.13	$p < 0.001$	***

YYD ve SD ile beslenen sıçanlardaki vücut ağırlıklarının zamanla göstermiş olduğu değişime cinsiyetin etkisi tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldığında; anlamlı [$F(1,28)=26,65$; $p<0.001$] bir fark olduğu gözlemlendi (Şekil 34).



Şekil 34: YYD veya SD ile beslenen dişi (A) ve erkek (B) sıçanlardaki vücut ağırlıklarının karşılaştırılması. Grafikteki değerler ortalama \pm standart hatayı göstermektedir (n=8)

x: $p < 0.05$; YYD ve SD ile beslenen erkek sıçanlar arasındaki farklılık

#: $p < 0.05$, ###: $p < 0.001$; SD ile beslenen erkek ve dişi sıçanlar arasındaki farklılık

+: $p < 0.05$, +++: $p < 0.001$; YYD ile beslenen erkek ve dişi sıçanlar arasındaki farklılık

4.2. Nazo-Anal Uzunluk

Dişi sıçanların nazo-anal uzunlukları genel olarak YYD grubunda SD grubuna göre daha yüksek olarak seyretmekteydi. Ancak, son haftada SD grubundaki sıçanların nazo-anal uzunlukları ciddi bir artış gösterdiği için, anlamlı ($p < 0.001$) düzeyde bir farklılık gözlemlendi (**Tablo 7**). Erkek sıçanlarda ise aksine, SD grubunun nazo-anal uzunlukları YYD grubuna göre daha yüksek olarak seyretmekteydi ancak; istatistiksel analizlerde anlamlı bir farklılık bulunmadı (**Tablo 8**).

Tablo 7: YYD ve SD ile beslenen dişi sıçanlardaki nazo-anal uzunlukların karşılaştırılması

DİŞİ SIÇANLARIN NAZO-ANAL UZUNLUKLARI (mm)					
Postnatal Gün	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
21	128.3±2.21	124.4±1.70	-3.875	$p > 0.05$	ns
28	145.5±3.21	139.1±2.10	-6.375	$p > 0.05$	ns
35	160.8±4.42	155.1±2.41	-5.625	$p > 0.05$	ns
42	180.3±3.84	168.3±2.30	-12.00	$p > 0.05$	ns
49	180.9±3.95	190.9±3.00	10.00	$p > 0.05$	ns
56	183.0±3.68	218.0±3.65	35.00	$p < 0.001$	***

Tablo 8: YYD ve SD ile beslenen erkek sıçanlardaki nazo-anal uzunlukların karşılaştırılması

ERKEK SIÇANLARIN NAZO-ANAL UZUNLUKLARI (mm)					
Postnatal Gün	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
21	127.1±2.04	129.8±1.62	2.625	$p > 0.05$	ns
28	135.8±1.43	141.3±2.67	5.500	$p > 0.05$	ns
35	167.1±4.35	165.6±3.42	-1.500	$p > 0.05$	ns
42	176.8±4.07	181.5±3.89	4.750	$p > 0.05$	ns
49	191.8±3.58	197.0±4.48	5.250	$p > 0.05$	ns
56	208.3±3.25	224.4±4.36	16.13	$p > 0.05$	ns

SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanların nazo-anal uzunluklarının cinsiyete göre karşılaştırılmasında; anlamlı bir farklılık gözlenmedi (**Tablo 9**). YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanların nazo-anal uzunlukları cinsiyete göre karşılaştırıldığında ise; P56. günde, dişilerin uzunlukları erkeklere oranla anlamlı ($p < 0.001$) düzeyde düşük bulundu (**Tablo 10**).

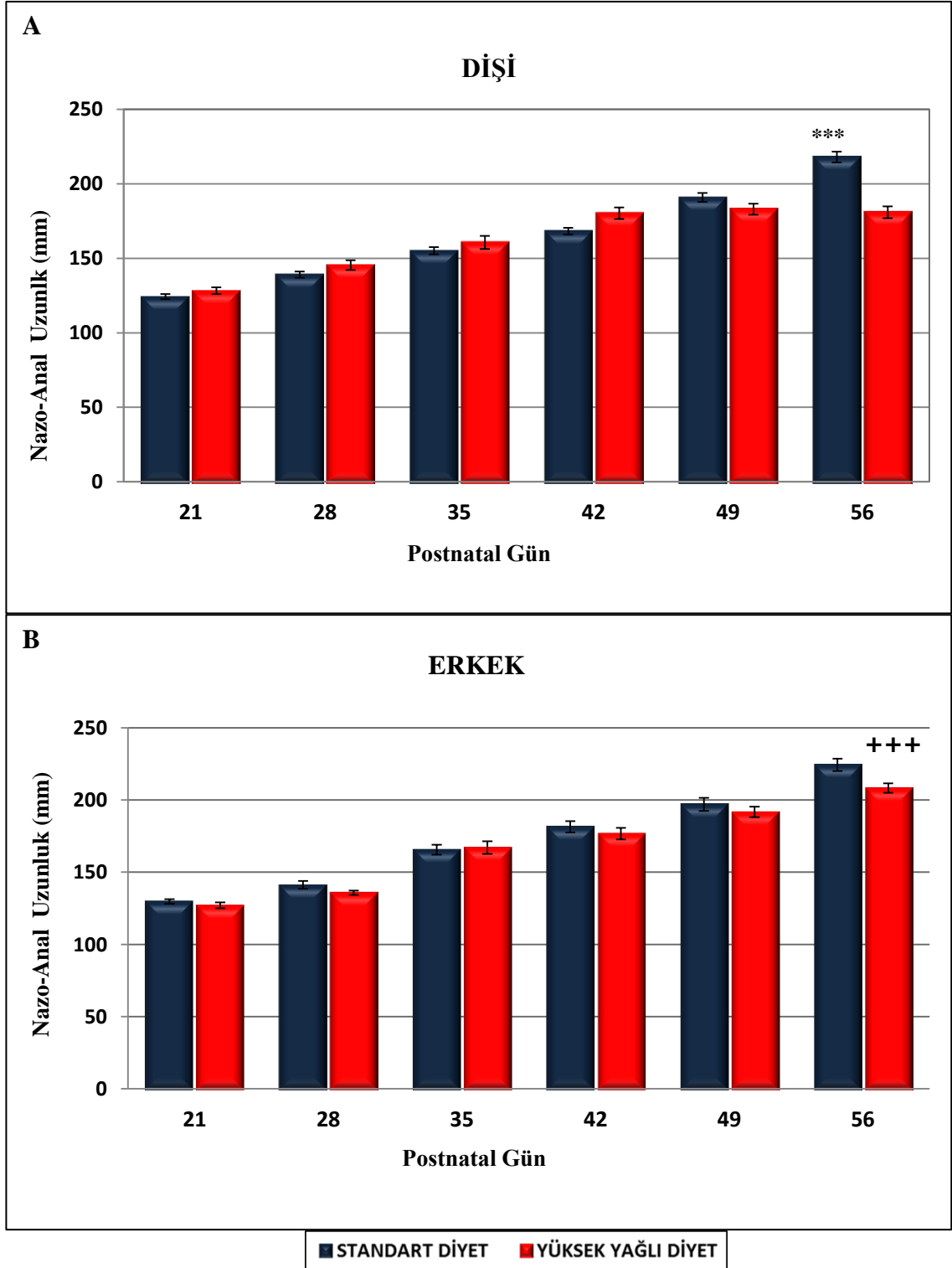
Tablo 9: SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki nazo-anal uzunlukların karşılaştırılması

SD ile BESLENEN SIÇANLARIN NAZO-ANAL UZUNLUKLARI (mm)					
Postnatal Gün	Dişi	Erkek	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
21	124.4	129.8	-5.375	$p > 0.05$	ns
28	139.1	141.3	-2.125	$p > 0.05$	ns
35	155.1	165.6	-10.50	$p > 0.05$	ns
42	168.3	181.5	-13.25	$p > 0.05$	ns
49	190.9	197.0	-6.125	$p > 0.05$	ns
56	218.0	224.4	-6.375	$p > 0.05$	ns

Tablo 10: YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki nazo-anal uzunlukların karşılaştırılması

YYD ile BESLENEN SIÇANLARIN NAZO-ANAL UZUNLUKLARI (mm)					
Postnatal Gün	Dişi	Erkek	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
21	128.3	127.1	1.125	$p > 0.05$	ns
28	145.5	135.8	9.750	$p > 0.05$	ns
35	160.8	167.1	-6.375	$p > 0.05$	ns
42	180.3	176.8	3.500	$p > 0.05$	ns
49	180.9	191.8	-10.88	$p > 0.05$	ns
56	183.0	208.3	-25.25	$p < 0.001$	***

YYD ve SD ile beslenen sıçanlardaki nazo-anal uzunlukların zamanla göstermiş olduğu değişime cinsiyetin etkisi tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldığında; anlamlı [$F(1,28)=7,934$; $p < 0.001$] bir fark olduğu gözlemlendi (**Şekil 35**).



Şekil 35. YYD veya SD ile beslenen dişi (A) ve erkek (B) sıçanlardaki nazo-anal uzunlukların karşılaştırılması (n=8). Grafikteki değerler ortalama \pm standart hatayı göstermektedir

+++; $p < 0.001$ YYD ile beslenen erkek ve dişi sıçanlar arasındaki farklılık

***; $p < 0.001$; YYD ve SD ile beslenen dişi sıçanlar arasındaki farklılık

4.3. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Dişi sıçanların VKİ, SD ile beslenen grupta P49. güne kadar YYD ile beslenen gruba kıyasla daha yüksek gözlenmekle birlikte; sonraki günlerde VKİ'nde düşüş gözlemlendi ve P56. günde anlamlı ($p < 0.001$) düzeyde düşük olarak bulundu (**Tablo 11**). Erkek sıçanlarda ise; SD ile beslenen grubun VKİ'nin genel olarak daha düşük olduğu gözlemlendi ve bu farklılık P35. ve P56. günlerde anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde idi (**Tablo 12**).

Tablo 11. YYD ve SD ile beslenen dişi sıçanlardaki vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması

DİŞİ SIÇANLARIN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (kg/m²)					
Postnatal Gün	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
21	3.378±0.11	3.913±0.12	0.5350	$p < 0.05$	*
28	4.101±0.08	4.491±0.08	0.3900	$p > 0.05$	ns
35	4.538±0.12	4.591±0.10	0.05375	$p > 0.05$	ns
42	4.076±0.04	4.386±0.06	0.3100	$p > 0.05$	ns
49	4.456±0.06	3.944±0.06	-0.5125	$p > 0.05$	ns
56	3.829±0.12	3.181±0.07	-0.6475	$P < 0.01$	**

Tablo 12. YYD ve SD ile beslenen erkek sıçanlardaki vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması

ERKEK SIÇANLARIN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (kg/m²)					
Postnatal Gün	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
21	3.606±0.11	3.683±0.12	0.07625	$p > 0.05$	ns
28	4.671±0.10	4.678±0.09	0.006250	$p > 0.05$	ns
35	4.426±0.15	3.898±0.06	-0.5287	$p < 0.05$	*
42	4.710±0.10	4.571±0.09	-0.1388	$p > 0.05$	ns
49	4.279±0.10	4.685±0.12	0.4063	$p > 0.05$	ns
56	4.603±0.10	4.075±0.10	-0.5275	$p < 0.05$	*

SD ile beslenen sıçanların VKİ cinsiyete göre karşılaştırıldığında; erkeklerin indeksleri P35. günde dişilere oranla anlamlı düzeyde ($p < 0.001$) düşük bulundu. Diğer bir taraftan P49. ve P56. günde erkeklerin indeksleri dişilere göre anlamlı ölçüde ($p < 0.001$) yüksek çıktı (**Tablo 13**). YYD ile beslenen sıçanların VKİ cinsiyete göre karşılaştırıldığında; erkeklerin indeksleri P28. günde ($p < 0.01$), P42. günde ($p < 0.001$) ve P56. günde ($p < 0.001$) dişilere oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**Tablo 14**).

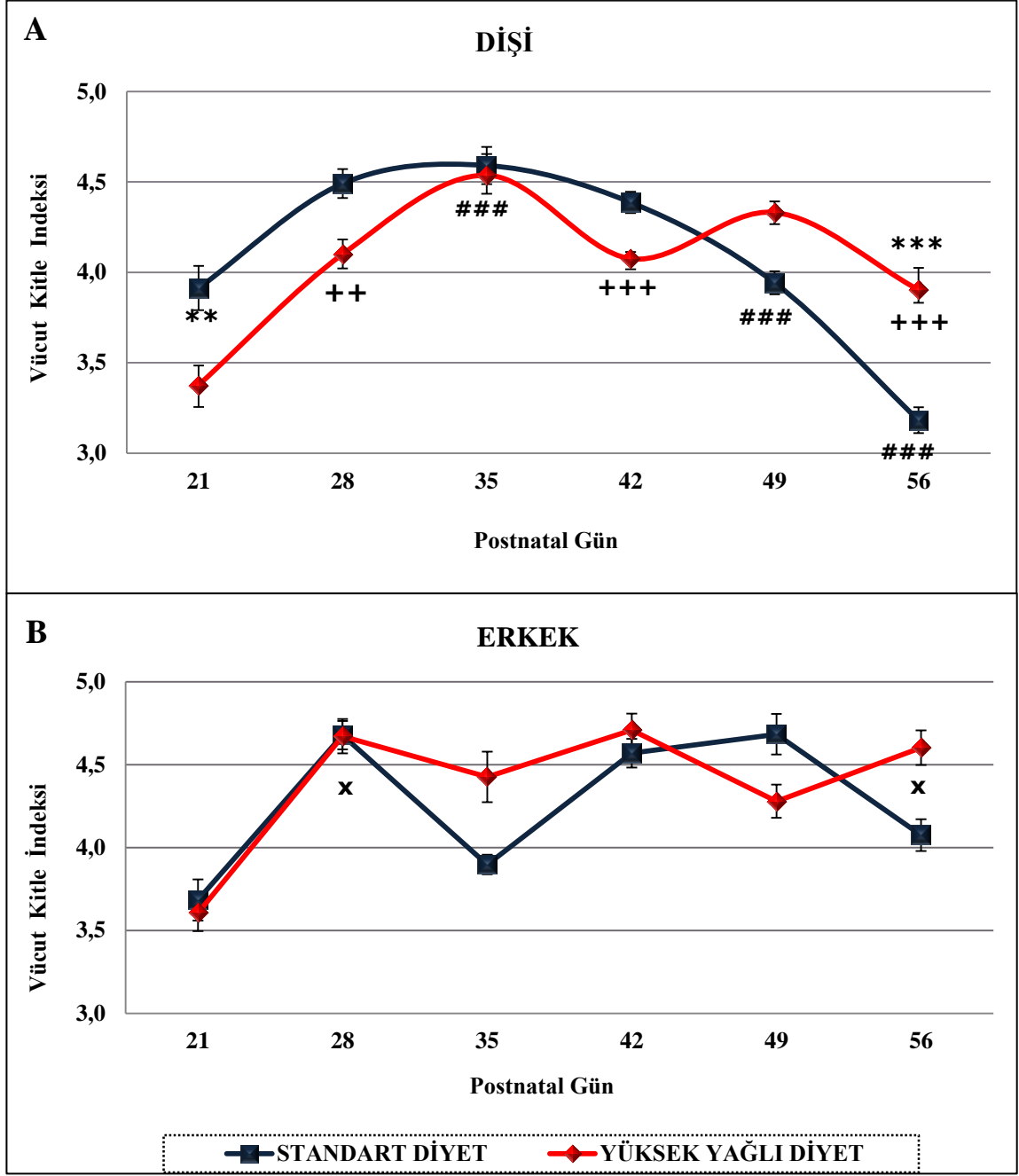
Tablo 13. SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması

SD ile BESLENEN SIÇANLARIN VÜCUT KİTLE İNDEKSLERİ (kg/m²)					
Postnatal Gün	Dişi	Erkek	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
21	3.913	3.683	0.2300	$p > 0.05$	ns
28	4.491	4.678	-0.1863	$p > 0.05$	ns
35	4.591	3.898	0.6937	$p < 0.001$	***
42	4.386	4.571	-0.1850	$p > 0.05$	ns
49	3.944	4.685	-0.7412	$p < 0.001$	***
56	3.181	4.075	-0.8938	$p < 0.001$	***

Tablo 14: YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması

YYD ile BESLENEN SIÇANLARIN VÜCUT KİTLE İNDEKSLERİ (kg/m²)					
Postnatal Gün	Dişi	Erkek	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
21	3.378	3.606	-0.2288	$p > 0.05$	ns
28	4.101	4.671	-0.5700	$p < 0.01$	**
35	4.538	4.426	0.1113	$p > 0.05$	ns
42	4.076	4.710	-0.6338	$p < 0.001$	***
49	4.456	4.279	0.1775	$p > 0.05$	ns
56	3.829	4.603	-0.7737	$p < 0.001$	***

YYD ve SD ile beslenen sıçanlardaki vücut kitle indeksleri zamanla göstermiş olduğu değişime cinsiyetin etkisi tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldığında; anlamlı [$F(1,28)=13.74$; $p < 0.001$] bir fark olduğu gözlemlendi (**Şekil 36**).



Şekil 36. YYD veya SD ile beslenen dişi (A) ve erkek (B) sıçanlardaki vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması

(n=8). Grafikteki değerler ortalama \pm standart hatayı göstermektedir.

*: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$; YYD ve SD ile beslenen dişi sıçanlar arasındaki farklılık

x: $p < 0.05$; YYD ve SD ile beslenen erkekler arasındaki farklılık

#: $p < 0.05$, ###: $p < 0.001$; SD ile beslenen erkek ve dişi sıçanlar arasındaki farklılık

+: $p < 0.05$, +++: $p < 0.001$; YYD ile beslenen erkek ve dişi sıçanlar arasındaki farklılık

4.4. Aktivitemetre Ölçümleri

YYD ve SD ile beslenen dişi (Tablo 15) ve erkek (Tablo 16) sıçanların spontane loko-motor aktivite düzeyleri iki yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Tablo 15: YYD ve SD ile beslenen dişi sıçanlardaki aktivite düzeylerinin karşılaştırılması

DİŞİ SIÇANLARDAKİ AKTİVİTE DÜZEYİ					
	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
Stereotipik	340.5±45.05	337.3±56.41	-3.250	p > 0.05	ns
Ambulatuvar	340.5±89.98	337.3±79.49	-3.250	p > 0.05	ns
Dikey	61.88±9.77	65.00±13.32	3.125	p > 0.05	ns
Yatay	1887±431.99	1696±346.79	-191.0	p > 0.05	ns
Toplam	818.5±100.92	822.0±130.86	3.500	p > 0.05	ns
Mesafe	1542±451.77	1317±302.46	-225.0	p > 0.05	ns

Tablo 16: YYD ve SD ile beslenen erkek sıçanlardaki aktivite düzeylerinin karşılaştırılması

ERKEK SIÇANLARDAKİ AKTİVİTE DÜZEYİ					
	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
Stereotipik	513.8±54.83	441.1±57.40	-72.63	p > 0.05	ns
Ambulatuvar	368.6±68.08	441.1±46.36	72.50	p > 0.05	ns
Dikey	125.8±27.72	123.0±27.29	-2.750	p > 0.05	ns
Yatay	1585±297.84	757.6±195.93	-826.9	p > 0.05	ns
Toplam	1008±76.97	744.3±118.28	-263.9	p > 0.05	ns
Mesafe	1138±237.49	420.8±138.68	-717.1	p > 0.05	ns

Benzer şekilde SD (Tablo 17) veya YYD (Tablo 18) ile beslenen sıçanların aktivite düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık bulunmadı.

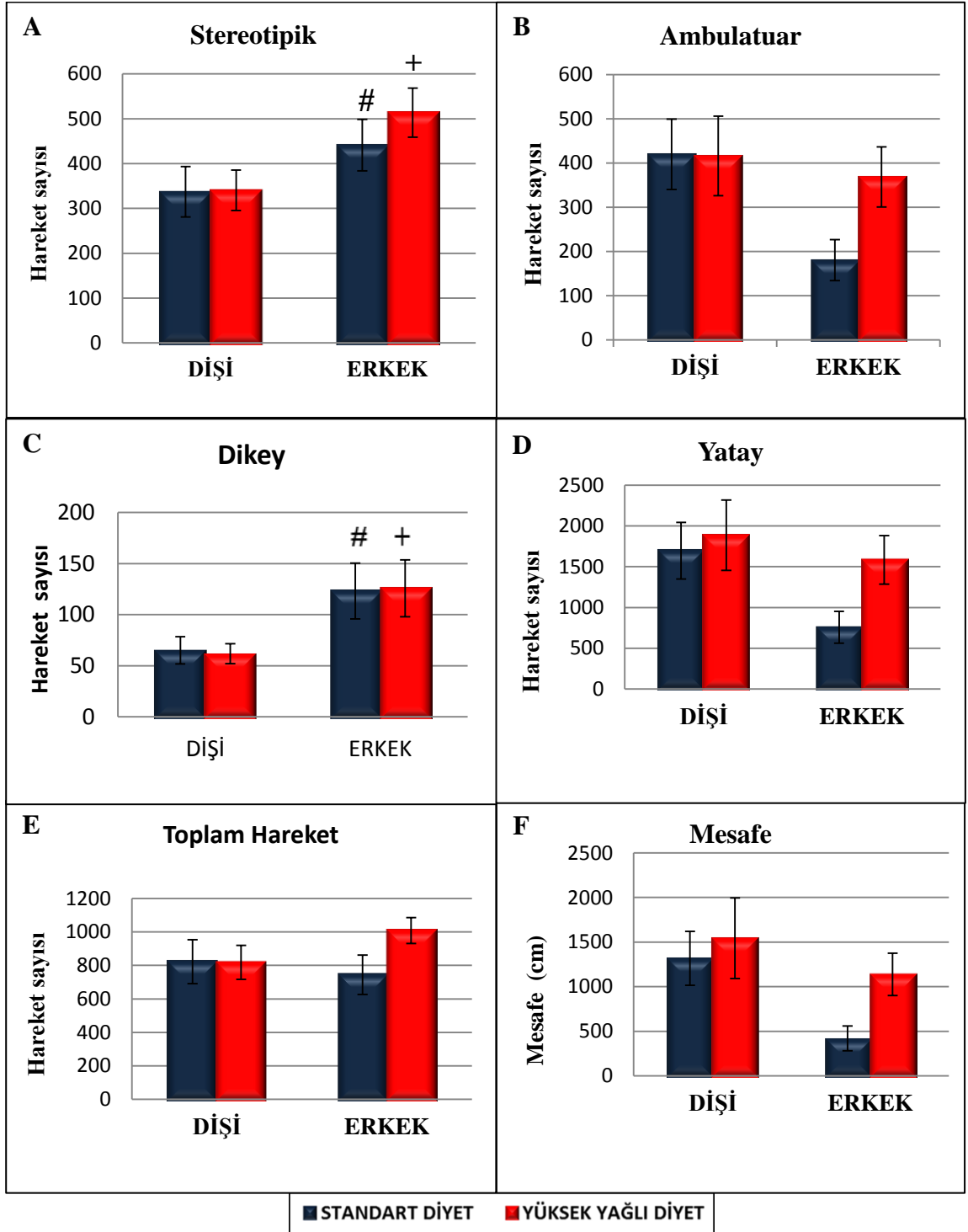
Tablo 17: SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki aktivite düzeylerinin karşılaştırılması

SD ile BESLENEN SIÇANLARIN AKTİVİTE DÜZEYİ					
Aktivite	Dişi	Erkek	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
Stereotipik	337.3	441.1	-103.9	p > 0.05	ns
Ambulatuvar	337.3	441.1	-103.9	p > 0.05	ns
Dikey	65.00	123.0	-58.00	p > 0.05	ns
Yatay	1696	757.6	937.9	p > 0.05	ns
Toplam	822.0	744.3	77.75	p > 0.05	ns
Mesafe	1317	420.8	896.5	p > 0.05	ns

Tablo 18: YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki aktivite düzeylerinin karşılaştırılması

YYD İLE BESLENEN SIÇANLARIN AKTİVİTE DÜZEYİ					
Aktivite	Dişi	Erkek	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
Stereotipik	340.5	513.8	-173.3	p > 0.05	ns
Ambulatuvar	340.5	368.6	-28.13	p > 0.05	ns
Dikey	61.88	125.8	-63.88	p > 0.05	ns
Yatay	1887	1585	302.0	p > 0.05	ns
Toplam	818.5	1008	-189.6	p > 0.05	ns
Mesafe	1542	1138	404.4	p > 0.05	ns

YYD ve SD ile beslenen sıçanlardaki aktivite düzeylerine cinsiyetin etkisi iki yönlü varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldığında, erkeklerdeki stereotipik [F(1,28)=5.838; p<0.05] ve dikey hareketlerin anlamlı F(1,28)=7.28; p<0.05] düzeyde farklılık gösterdiği gözlemlendi (**Şekil 37.**).



Şekil 37. YYD veya SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki aktivite düzeylerinin karşılaştırılması (n=8). Grafikteki değerler ortalama \pm standart hatayı göstermektedir.
 #: $p < 0.05$; SD ile beslenen erkek ve dişi sıçanlar arasındaki farklılık
 +: $p < 0.05$; YYD ile beslenen erkek ve dişi sıçanlar arasındaki farklılık

4.5. Serum Lipit Düzeyleri:

Hem dişi (**Tablo 19**) hem de erkeklerde (**Tablo 20**) , YYD ile beslenen sıçanların serum lipit düzeyleri SD ile beslenen sıçanlara göre daha yüksek olarak gözlenmekle birlikte, istatistiksel testler sonucunda anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 19: YYD ve SD ile beslenen dişi sıçanlardaki serum lipit düzeylerinin karşılaştırılması

DİŞİ SİÇANLARIN SERUM LİPİT DÜZEYLERİ (mm/dl)					
	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
Trigliserit	172.1±21.09	152.8±10.83	-19.38	p > 0.05	ns
Total Kolesterol	93.25±2.02	85.50±4.64	-7.750	p > 0.05	ns
HDL	77.13±2.20	70.63±3.58	-6.500	p > 0.05	ns
LDL	11.13±0.65	7.875±0.78	-3.250	p > 0.05	ns

Tablo 20: YYD ve SD ile beslenen erkek sıçanlardaki serum lipit düzeylerinin karşılaştırılması

ERKEK SİÇANLARIN SERUM LİPİT DÜZEYLERİ (mm/dl)					
	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
Trigliserit	166.9±18.91	170.0±21.89	3.070	p > 0.05	ns
Total Kolesterol	66.00±2.77	68.75±6.29	2.750	p > 0.05	ns
HDL	49.43±2.73	49.25±2.70	-0.1800	p > 0.05	ns
LDL	10.54±1.12	9.375±1.13	-1.166	p > 0.05	ns

Öte yandan, SD ile beslenen sıçanların serum lipit düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında; dişilerin total kolesterol (p<0.05) ve HDL (p<0.001) seviyelerinin erkeklere oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi (**Tablo 21**). YYD ile beslenen sıçanlarda da yine dişilerin total kolesterol ve HDL seviyeleri erkeklere oranla anlamlı (p<0.001) düzeyde yüksek bulundu (**Tablo 22**).

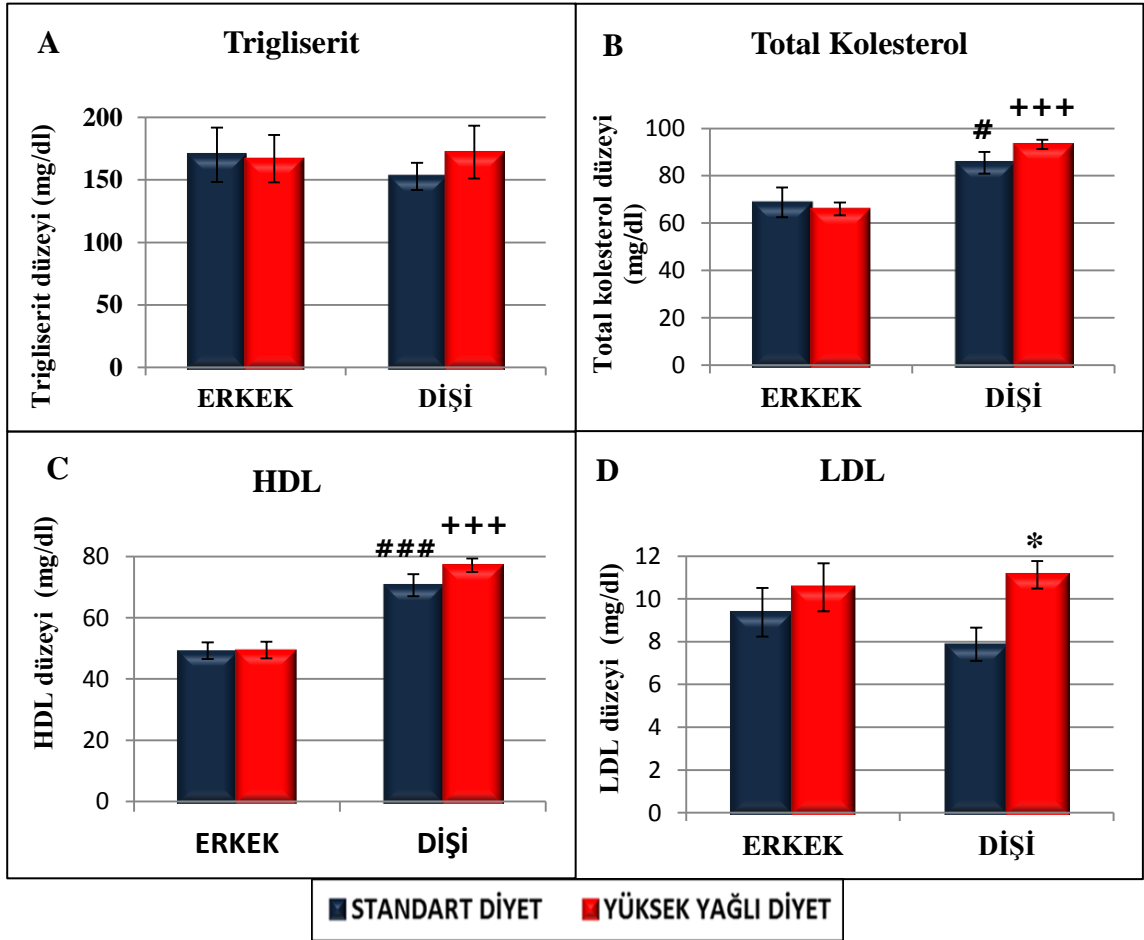
Tablo 21: SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki serum lipit düzeylerinin karşılaştırılması

SD ile BESLENEN SIÇANLARIN SERUM LİPİT DÜZEYLERİ (mm/dl)					
	Dişi	Erkek	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
Trigliserit	152.8	170.0	-17.25	p > 0.05	ns
Total Kolesterol	85.50	68.75	16.75	p < 0.05	*
HDL	70.63	49.25	21.38	p < 0.001	***
LDL	7.875	9.375	-1.500	p > 0.05	ns

Tablo 22: YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki serum lipit düzeylerinin karşılaştırılması

YYD ile BESLENEN SIÇANLARIN SERUM LİPİT DÜZEYLERİ (mm/dl)					
	Dişi	Erkek	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
Trigliserit	172.1	166.9	5.195	p > 0.05	ns
Total Kolesterol	93.25	66.00	27.25	p < 0.001	***
HDL	77.13	49.43	27.70	p < 0.001	***
LDL	11.13	10.54	0.5837	p > 0.05	ns

YYD ve SD ile beslenen sıçanlardaki serum lipit düzeylerine cinsiyetin etkisi iki yönlü varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldığında, cinsiyetin total kolesterol [F(1,28)=23.25; p<0.001] ve HDL [F(1,28)=65.06 p<0.001] seviyelerinde anlamlı bir farka neden olduğu gözlemlendi. Diğer taraftan diyetin de dişilerde LDL seviyeleri üzerinde anlamlı [F(1,28)=4.803; p<0.05] bir farka neden olduğu gözlemlendi (Şekil 38.).



Şekil 38. YYD veya SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki serum lipit düzeylerinin karşılaştırılması

(n=8). Grafikteki değerler ortalama ± standart hatayı göstermektedir.

*: p < 0.05; YYD ve SD ile beslenen dişi sıçanlar arasındaki farklılık

#: p < 0.05, ###: p < 0.001; SD ile beslenen erkek ve dişi sıçanlar arasındaki farklılık

+++ : p < 0.001; YYD ile beslenen erkek ve dişi sıçanlar arasındaki farklılık

4.6. Morris Su Labirenti Testi:

MSL testi'nde, dört günlük öğrenme süreci boyunca genel olarak tüm gruplarda platforma ulaşma sürelerinin giderek kısaldığı gözlemlendi. YYD veya SD ile beslenen dişi sıçanların kaçış süreleri karşılaştırıldığında, YYD ile beslenenlerin 2. gündeki platformu bulma süreleri SD ile beslenenlere göre anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde düşük bulundu (**Tablo 23**). YYD ve SD ile beslenen erkek sıçanlar karşılaştırıldığında ise; YYD ile beslenenlerin SD ile beslenenlere göre platformu daha kısa sürede bulduğu gözlemlendi. Ancak bu süreler arasında anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmadı (**Tablo 24**).

Tablo 23: SD ve YYD ile beslenen dişi sıçanların Morris Su Labirenti Testi'ndeki kaçış sürelerinin karşılaştırılması

DİŞİ SIÇANLARIN KAÇIŞ SÜRELERİ (sn)					
GÜN	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
1.	42.72±4.97	28.79±4.71	-13.93	$p > 0.05$	ns
2.	20.65±4.38	35.34±5.97	14.69	$p < 0.05$	*
3.	24.52±3.33	22.81±4.15	-1.719	$p > 0.05$	ns
4.	12.00±1.40	16.90±2.69	4.906	$p > 0.05$	ns

Tablo 24: SD ve YYD ile beslenen erkek sıçanların Morris Su Labirenti Testi'ndeki kaçış sürelerinin karşılaştırılması

ERKEK SIÇANLARIN KAÇIŞ SÜRELERİ (sn)					
GÜN	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
1.	44.85±7.73	32.96±5.07	-11.89	$p > 0.05$	ns
2.	30.52±4.65	20.14±4.71	-10.38	$p > 0.05$	ns
3.	19.36±3.64	22.75±3.58	3.385	$p > 0.05$	ns
4.	17.17±2.25	20.66±3.17	3.495	$p > 0.05$	ns

SD ve YYD ile beslenen sıçanların MSL testi'ndeki kaçış süreleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında, genel olarak dişilerin platformu erkeklere göre daha hızlı buldukları gözlemlendi. Bununla birlikte Bonferroni testi sonucunda platforma kaçış sürelerinde anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (**Tablo 25 ve Tablo 26**).

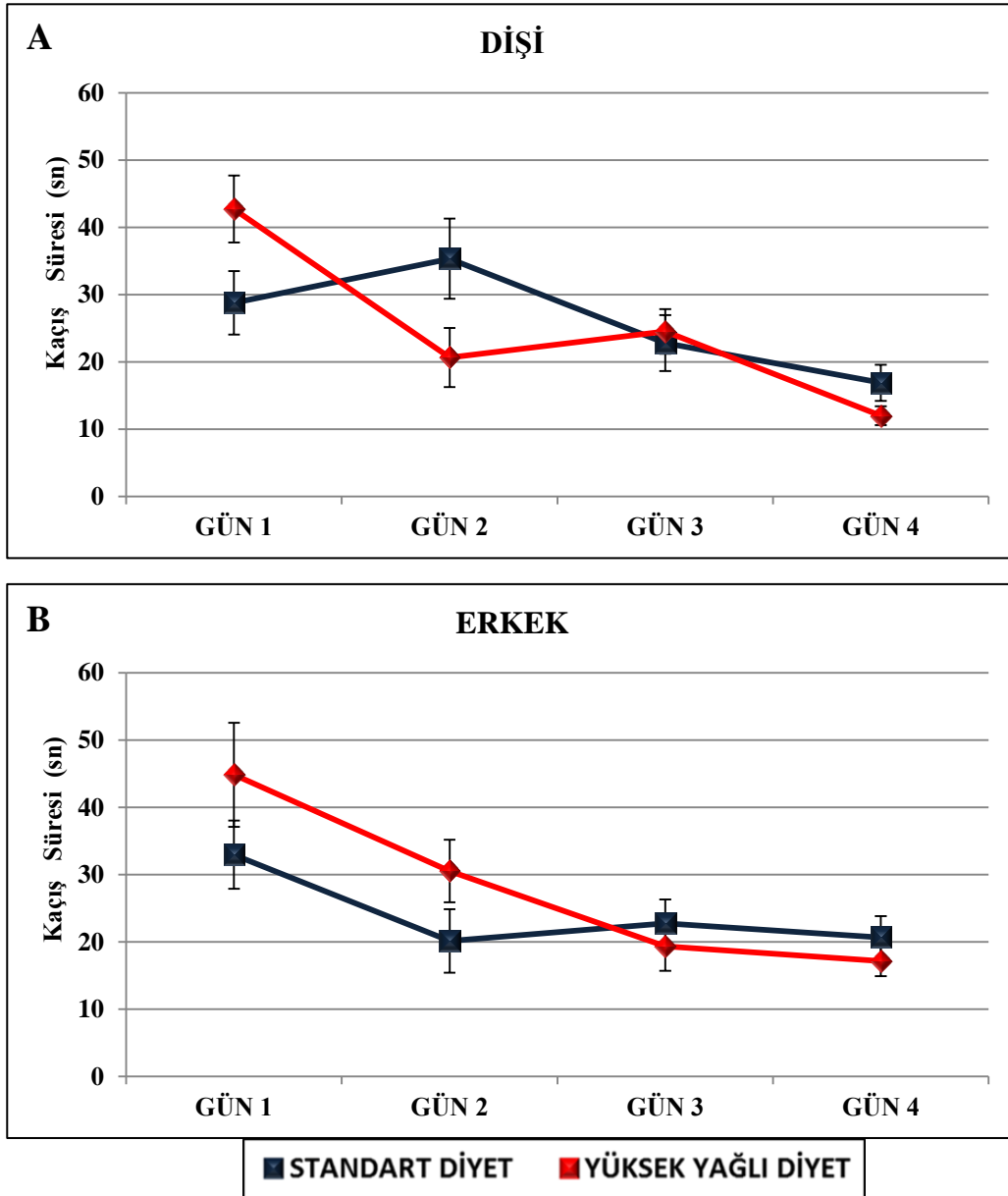
Tablo 25: SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanların hedef kadranda geçirdikleri sürelerin karşılaştırılması

SD ile BESLENEN SIÇANLARIN KAÇIŞ SÜRELERİ (sn)					
GÜN	Dişi	Erkek	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
1.	28.79	32.96	-4.167	p > 0.05	ns
2.	35.34	20.14	15.20	p > 0.05	ns
3.	22.81	22.75	0.06000	p > 0.05	ns
4.	16.90	20.66	-3.758	p > 0.05	ns

Tablo 26: YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanların hedef kadranda geçirdikleri sürelerin karşılaştırılması

YYD ile BESLENEN SIÇANLARIN KAÇIŞ SÜRELERİ (sn)					
GÜN	Dişi	Erkek	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
1.	42.72	44.85	-2.129	p > 0.05	ns
2.	20.65	30.52	-9.871	p > 0.05	ns
3.	24.52	19.36	5.164	p > 0.05	ns
4.	12.00	17.17	-5.169	p > 0.05	ns

YYD ve SD ile beslenen sıçanlardaki platforma kaçış süreleri üzerine günlerin etkisi tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldığında, diyetin ve cinsiyetin kaçış süreleri üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmedi. Ancak her iki grup ve cinsiyette de dört-günlük test periyodu boyunca platformu bulma sürelerinin anlamlı [$F(1,28)=14.34$; $p<0.001$] bir düşüş gösterdiği bulundu (Şekil 39.).



Şekil 39. YYD veya SD ile beslenen dişi(A) ve erkek(B) sıçanlardaki kaçış sürelerinin karşılaştırılması. Grafikteki değerler ortalama ± standart hatayı göstermektedir.

YYD veya SD ile beslenen dişi sıçanların Morris Su Labirenti Testi'nin 5. günündeki platformsuz yüzme denemelerindeki geri kazanım indeksleri (hedef kadranda geçirilen süre) karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı. Oysa YYD ile beslenen erkek sıçanların platformsuz denemelerindeki geri kazanım indeksleri SD ile beslenen sıçanlara göre anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde yüksek olarak bulundu (**Tablo 27**).

Tablo 27: Dişi ve erkek sıçanlarda diyetin geri kazanım indeksleri üzerindeki etkisinin karşılaştırılması

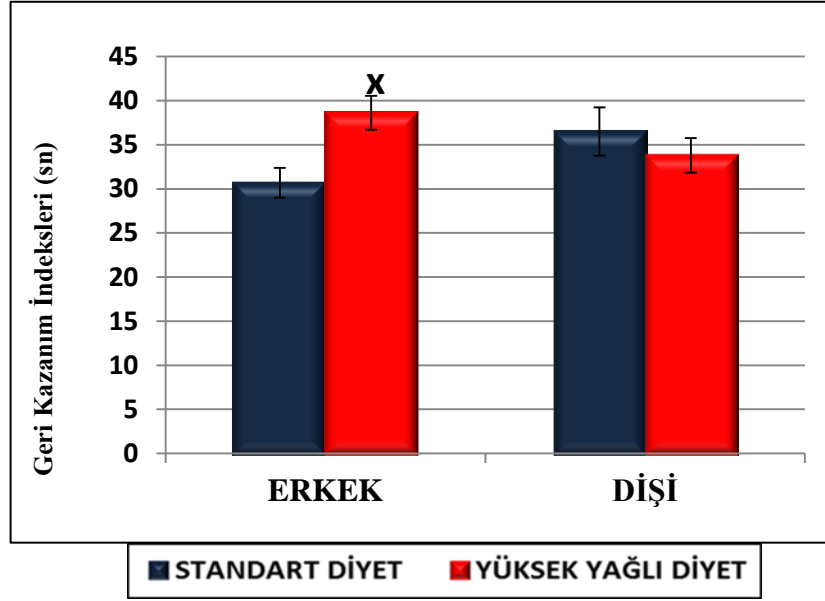
DIŞI ve ERKEK SIÇANLARIN GERİ KAZANIM İNDEKSLERİ (sn)					
	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
DIŞI	33.80±0.49	36.51±0.60	2.709	$p > 0.05$	ns
ERKEK	38.63±0.28	28.25±0.22	0.07500	$p < 0.05$	*

YYD veya SD ile beslenen sıçanların geri kazanım indeksleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı (**Tablo 28**).

Tablo 28: YYD veya SD ile beslenen sıçanlardaki geri kazanım indekslerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

YYD ve SD GRUPLARINDAKİ GERİ KAZANIM İNDEKSLERİ (sn)				
	Geri Kazanım İndeks	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
YYD-DİŞİ	33.80	-4.836	$p > 0.05$	ns
YYD-ERKEK	38.63			
SD-DİŞİ	36.51	5.809	$p > 0.05$	ns
SD-ERKEK	30.70			

Hedef kadranda geçirilen süre üzerine cinsiyet ve diyetin etkisi iki yönlü varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldığında, erkek sıçanlarda diyetin anlamlı [$F(1,28)=0.05$; $p<0.05$] bir farka neden olduğu gözlemlendi (Şekil 40.).



Şekil 40. YYD veya SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki hedef kadranda geçirilen sürelerin karşılaştırılması

(n=8). Grafikteki değerler ortalama \pm standart hatayı göstermektedir.

x: $p < 0.05$; YYD ve SD ile beslenen erkek sıçanlar arasındaki farklılık

YYD ve SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanların beyin ağırlıklarının vücut ağırlıklarına oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi (**Tablo 29**).

Tablo 29: Dişi ve erkek sıçanlarda diyetin beyin ve vücut ağırlığı oranları üzerindeki etkisinin karşılaştırılması

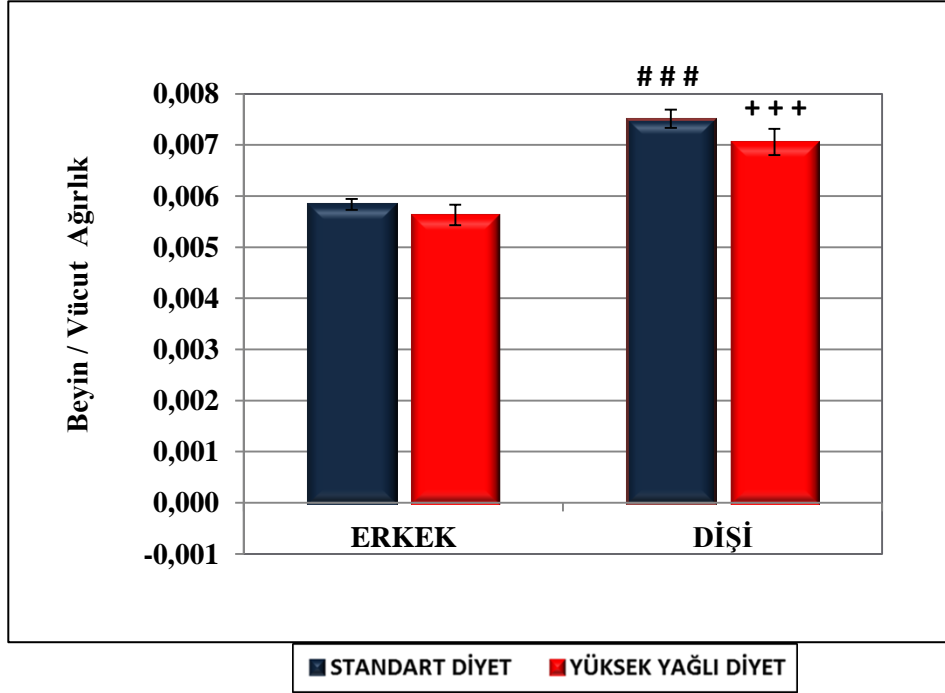
DİŞİ ve ERKEK SIÇANLARDAKİ BEYİN-VÜCUT AĞIRLIĞI ORANI					
	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
DİŞİ	0.00725± 0,000259	0.007625± 0,000181	0.0003750	p > 0.05	ns
ERKEK	0.005625± 0,0002019	0.005625± 0,000108	0.0	p > 0.05	ns

YYD veya SD ile beslenen sıçanlarda, beyin ağırlıklarının vücut ağırlıklarına oranları cinsiyete göre karşılaştırıldığında; hem YYD, hem de SD gruplarındaki dişilerin oranları erkeklere kıyasla anlamlı (p<0.001) düzeyde yüksek olarak bulundu (**Tablo 30**).

Tablo 30: YYD veya SD ile beslenen sıçanlardaki beyin ve vücut ağırlığı oranlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

YYD ve SD GRUPLARINDAKİ BEYİN-VÜCUT AĞIRLIĞI ORANI				
	Beyin/Vücut Ağırlık	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
YYD-DİŞİ	0.00725	0.001625	p < 0.001	***
YYD-ERKEK	0.005625			
SD-DİŞİ	0.007625	0.0020	p < 0.001	***
SD-ERKEK	0.005625			

YYD ve SD ile beslenen sıçanlardaki beyin-vücut ağırlığı oranı üzerine cinsiyetin etkisi iki yönlü varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldığında, anlamlı [$F(1,28)=66.15$; $p<0.001$] bir fark olduğu gözlemlendi (Şekil 41.).



Şekil 41. YYD veya SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki beyin-vücut ağırlığı oranlarının farklılıkları (n=8). Grafikteki değerler ortalama \pm standart hatayı göstermektedir. ###: $p<0.001$; SD ile beslenen erkek ve dişi sıçanlar arasındaki farklılık
+++ : $p<0.001$; YYD ile beslenen erkek ve dişi sıçanlar arasındaki farklılık

4.8. Hippocampal Alt Bölge Hacimlerinin Morfometrik Analizleri:

Dişi sıçanlarda hippocampus'taki gyrus dentatus ve piramidal hücre tabakalarının toplam hacimleri, YYD ve SD gruplarına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 31). Ancak erkeklerde, SD ile beslenen sıçanların piramidal hücre tabakası toplam hacmi YYD grubundakilere kıyasla anlamlı ($p<0.05$) düzeyde yüksek olarak bulundu (Tablo 32).

Tablo 31: YYD veya SD ile beslenen dişi sıçanlardaki gyrus dentatus ve piramidal hücre tabakalarının toplam hacimlerinin karşılaştırılması

DİŞİ SİÇANLARDAKİ HİPOCAMPAL ALT BÖLGE HACİMLERİ (mm ³)					
	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
Gyrus Dentatus	1.416±0,056	1.348±0,026	-0.06862	p > 0.05	ns
Piramidal Hücre Tabakası	2.446±0,077	2.363±0,111	-0.08325	p > 0.05	ns

Tablo 32: YYD veya SD ile beslenen erkek sıçanlardaki gyrus dentatus ve piramidal hücre tabakalarının toplam hacimlerinin karşılaştırılması

ERKEK SİÇANLARDAKİ HİPOCAMPAL ALT BÖLGE HACİMLERİ (mm ³)					
	YYD	SD	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
Gyrus Dentatus	1.262±0,070	1.378±0,049	0.1159	p > 0.05	ns
Piramidal Hücre Tabakası	2.199±0,126	2.606±0,132	0.4064	p < 0.05	*

Öte yandan SD (**Tablo 33**) veya YYD (**Tablo 34**) ile beslenen sıçanların gyrus dentatus ve piramidal hücre tabakalarının toplam hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir fark bulunmadı.

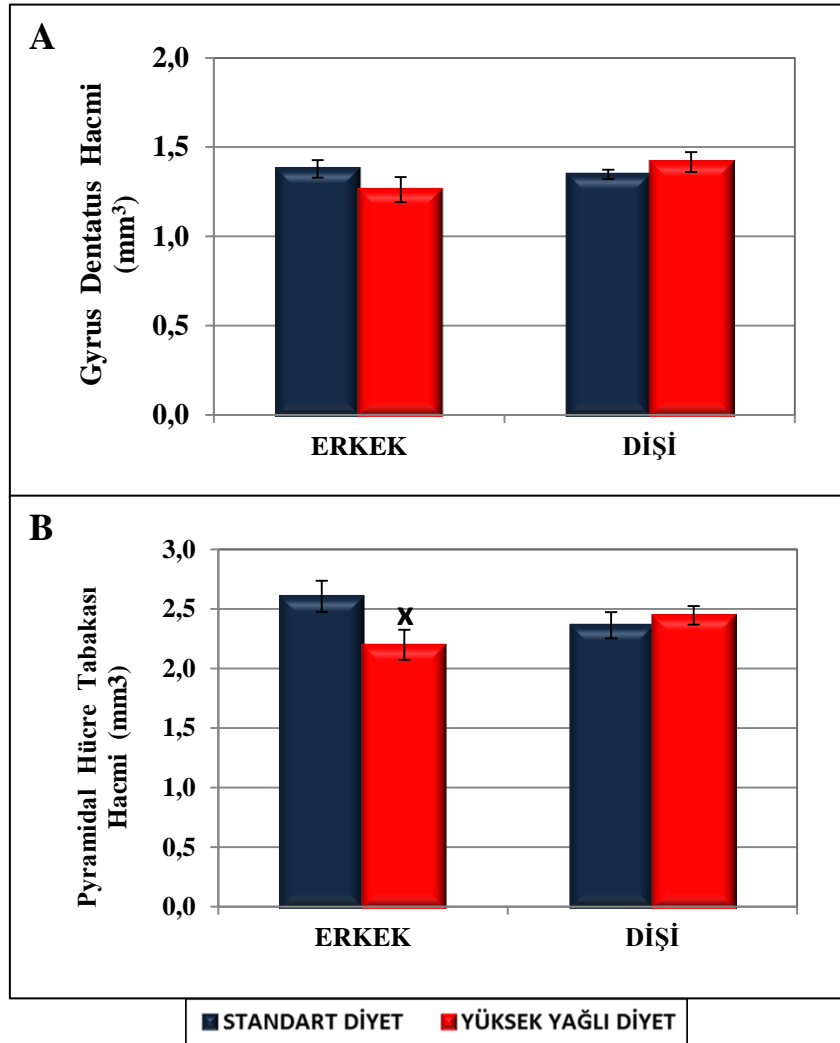
Tablo 33: SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki beyin/vücut ağırlık karşılaştırılması

SD GRUBUNDAKİ HİPOCAMPAL ALT BÖLGE HACİMLERİ (mm ³)					
	Dişi	Erkek	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
Gyrus dentatus	1.348	1.378	-0.03038	p > 0.05	ns
Piramidal Hücre Tabakası	2.363	2.606	-0.2432	p > 0.05	ns

Tablo 34: YYD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki beyin/vücut ağırlık karşılaştırılması

YYD GRUBUNDAKİ HİPOCAMPAL ALT BÖLGE HACİMLERİ (mm ³)					
	Dişi	Erkek	Ortalama Fark	P Değeri	Önemlilik
Gyrus dentatus	1.416	1.262	0.1541	p > 0.05	ns
Piramidal Hücre Tabakası	2.446	2.199	0.2464	p > 0.05	ns

YYD veya SD ile beslenen sıçanlardaki gyrus dentatus ve piramidal hücre tabakasının toplam hacmi üzerine diyet ve cinsiyetin etkisi iki yönlü varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı [$F(1,28)=1.774$; $p>0.05$, $F(1,28)=0.0002$; $p>0.05$]. Bununla birlikte Bonferroni testi ile yapılan karşılaştırmalarda YYD ile beslenen erkeklerdeki piramidal hücre tabakası toplam hacmi SD ile beslenenlerdeki hacme göre anlamlı ($p<0.05$) düzeyde düşük olarak bulundu (Şekil 42.).



Şekil 42. YYD veya SD ile beslenen dişi ve erkek sıçanlardaki gyrus dentatus (A) ve piramidal hücre tabakası (B) hacimlerinin karşılaştırılması (n=8). Grafikteki değerler ortalama \pm standart hatayı göstermektedir. x: $p < 0.05$ YYD ve SD ile beslenen erkekler arasındaki farklılık

TARTIŞMA

Bu çalışmada pre ve postnatal dönem boyunca YYD ile beslenen sıçanların büyüme parametrelerinin yanı sıra bilişsel performanslarının ve hippocampal morfolojilerinin, cinsiyete bağımlı bir şekilde karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır. YYD'nin etkinliği, gestasyon ve laktasyon dönemleri boyunca annelerin, süttten kesildikten sonraki 6 haftalık süre boyunca da yavruların hayvansal yağlarla doyunlaştırılmış yem pelletleri ile beslenmesi yoluyla gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde, enerjisinin %65'ini yağlardan elde eden bir YYD ile beslenen sıçanların haftalık vücut ağırlıkları takiplerinde, SD ile beslenen sıçanlara oranla anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Literatürde yapılan çalışmalarda, enerjinin %30 ve üzerindeki oranda yağlardan elde edildiği bir diyetle beslenen deney hayvanlarında çeşitli metabolik etkilerin ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bu çalışmalarda uzun süre YYD ile beslenmenin SD ile beslenmeye kıyasla vücut ağırlığı üzerinde %10 ila %20 oranında bir artışa neden olduğu bildirilmektedir (73, 85, 108). Cerf ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; gebeliğin 1., 2., 3. veya tüm haftaları boyunca enerjinin %40'ının yağlardan elde edildiği bir diyetle beslenen Wistar sıçanlarda vücut ağırlıklarının gebeliğin sonunda gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği ortaya konmuştur. Yeni doğanların vücut ağırlıkları incelendiğinde, gebeliğin ilk haftasında YYD ile beslenen annelerden doğan yavruların vücut ağırlıkları diğer gruplara göre daha düşük olarak gözlenmiştir. Ancak doğumdan sonraki dönemde 3 hafta süreyle YYD ile beslenmeye devam edildiğinde, yavruların vücut ağırlıklarının kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (24).

YYD ile beslenen annelerden doğan çocukların vücut ağırlığında meydana gelen değişiklikler, yavrular ergenlik dönemine doğru geldiklerinde daha belirgin hâle dönüşebilmektedir. Hatta vücut ağırlığı oranındaki artışlar ilk jenerasyonun yanında ikinci jenerasyonda da etkisini gösterebilmektedir (39).

Wu ve arkadaşları, 12 hafta süreyle yağlardan ya da karbonhidratlardan zengin bir diyet ile beslenen sıçanların vücut ağırlık ölçümlerini karşılaştırdıklarında; yağlardan zengin diyetle beslenen sıçanların vücut ağırlıklarını, karbonhidratlardan

zengin diyetle beslenenlere göre daha düşük olarak bulmuştur (151). Bu sıçanlarından doğan yavrularda da benzer sonuçlar gözlenmiştir. Bu nedenle maternal kaynaklı diyet içeriği de yavruların vücut ağırlığı üzerinde etkili olmaktadır.

YYD ile beslenmenin hem yavrularda hem de erişkinlerde vücut ağırlığı artışına neden olduğuna işaret eden başka çalışmalar olmakla birlikte (25), vücut ağırlığının değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (53). 7 ay süre ile YYD ile beslenen dişi sıçanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise; beslenme döneminin sonunda bir grup sıçanda obezite gelişmesine rağmen, diğer bir grupta obezitenin gelişmediği gösterilmiştir (22).

Beltrand ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da, hamilelik ve laktasyon dönemleri boyunca YYD ile beslenen sıçanların yavrularının vücut ağırlıkları cinsiyete bağlı olarak karşılaştırılmıştır. Maternal YYD'ye maruz kalan erkek yavruların doğum ağırlıkları kontrol gruplarına göre daha düşük olarak bulunurken; neonatal dönemin erken evrelerinde yavruların vücut ağırlıkları kontrol grubuna göre daha yüksek olarak gözlenmiştir. Ancak laktasyon döneminin ortasından sonra, YYD ile beslenen yavruların vücut ağırlıkları kontrol gruplarının vücut ağırlıklarına eşitlenmiştir (12). Yaptığımız çalışmada da erkek ve dişi yavruların vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, SD ile beslenen erkeklerin vücut ağırlıklarının süten kesildikten sonraki 4. haftadan itibaren dişilere oranla daha yüksek seyrettiği gözlenirken; YYD ile beslenen erkeklerde bu farklılığın ancak son haftada ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Cinsiyetin yanı sıra, diyetle başlama yaşı ve diyetin süresi de vücut ağırlığı üzerinde farklı etkilere neden olabilmektedir (73). YYD'nin vücut ağırlığı artışı üzerindeki etkisinin en az 2 hafta sonra ortaya çıkabildiğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, diyetle bağlı fenotipin ortaya çıkması için ortalama 4 haftalık bir süre gerektiği bildirilmektedir. Öte yandan diyetteki yağların içeriği ve yemin bileşimi de ortaya çıkan fenotip üzerinde kritik etkilere sahiptir.

YYD'yi anahtar kelime olarak kullanarak veri tabanlarında yapılan araştırmalarda, yüzlerce sayıda yayına ulaşılmakla birlikte; bunların hiç birisinde

YYD içeriğinin standart bir tanımlamasına rastlanamamaktadır. Bu yayınlarda ise yağlardan elde edilen enerji %20 ila %60 oranları arasında geniş bir varyasyon göstermektedir. Ancak bununla birlikte, temel yağ bileşenleri domuz veya sığır iç yağı gibi hayvansal yağlardan kaynaklı olabileceği gibi; mısır, ayçiçeği, zeytin veya aspirden yapılan bitkisel yağlardan da kaynaklı olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, Wistar sıçanlara 11 hafta boyunca enerjinin %42'sinin domuz yağı, zeytinyağı, balık yağı ve Hindistan cevizi yağı gibi farklı kaynaklardan elde edilen bir YYD veya %11'inin yağdan elde edildiği standart bir diyet uygulanarak, deney süresince hayvanların haftalık vücut ağırlıklarının takipleri yapılmıştır. Sonuç olarak, en çok vücut ağırlığı artışı domuz yağı içerikli diyet ile beslenen sıçanlarda, en az vücut ağırlığı artışı ise balık yağı içerikli diyet ile beslenen sıçanlarda görülmüştür (108).

Dikkat edilmesi gereken bir başka husus ise; bazı araştırmalarda, yağ bileşeninin karbonhidrat veya protein ile yer değiştirerek yeniden tanımlanmış bir yem içeriğinin kullanılması, bazı araştırmalarda da sadece standart sıçan yemindeki yağ içeriğine fazladan yağ eklenmesi suretiyle oluşturulan bir yemin kullanılmış olmasıdır. Yağ, karbonhidrat ve protein içeriklerinin değiştirilmesi suretiyle hazırlanan diyetler, makro ve mikro ölçekte dengesiz bir beslenme kompozisyonuna yol açarak kan biyokimyasında farklı düzeylerde etkilere neden olmaktadır. Bu da kaçınılmaz olarak, büyüme parametrelerinde farklı etkilerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu nedenle YYD'nin etkilerinin araştırılmasında, kullanılan modellerin dikkatle irdelenmesi ve elde edilen sonuçların fenotipten mi, yoksa modelin özelliklerinden mi kaynaklandığının yorumlanması gerekmektedir.

Zaman ve arkadaşlarının, Wistar cinsi sıçanlarda 10 hafta süreyle enerjinin %65'inin yağlardan veya %65'inin früktozdan elde edildiği diyetlerle yapmış oldukları bir çalışmada, sıçanların vücut ağırlıklarının normal diyetle beslenenlere oranla bir farklılık göstermediği gözlenmiştir (155).

Diyetteki yağ içeriği bakımından yaptığımız çalışmayla benzerlik gösteren bu çalışmada, büyüme parametreleri verileri de uyumluluk göstermektedir. Öte yandan yapılan bazı çalışmalarda da Sprague-Dawley cinsi sıçanların bir kısmının, diyetle obezite oluşturulmasına karşı dirençli olduğu bildirilmektedir (44). Buna rağmen,

literatürdeki çalışmalarda diyetteki yağ içeriği düzeyine bağlı olarak obezite geliştirmeye en yatkın türler olarak Wistar ve Sprague-Dawley cinsi sıçanların kullanıldığı görülmektedir. Cha ve arkadaşlarının Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, enerjinin %60, %48, %28 ve %12'inin yağlardan elde edildiği diyetlerle beslenen sıçanların vücut ağırlıkları karşılaştırılmıştır. İlk iki gruptaki yüksek yağ içerikli diyetle beslenen sıçanların vücut ağırlıklarında görülen artış, daha düşük yağ içerikli diyetle beslenen son iki gruptaki sıçanlara oranla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (25).

Bazı araştırmacılar da deney hayvanlarında balık yağı içerikli diyetlerin uygulanması sonrasında visseral yağ yastıklarında daha az hipertrofi görüldüğüne dikkat çekerek, bu yağ ile beslenme şeklinin obezite direncine neden olabileceğini bildirilmiştir. Bunun peroksizom proliferatör aktive edici reseptör düzeyini aktive etmek suretiyle artan lipit oksidasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (41, 73).

Doucet ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, vücut yağı ile yağdan gelen diyetsel enerji yüzdesi arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. YYD artmış enerji yoğunluğu ile karakterize edildiğinden dolayı, YYD ile beslenen hayvanlarda vücut ağırlığında artış beklenmektedir (110). Ancak bazı sıçan türlerinde, hipotalamik gen ifade edimindeki, leptin hassasiyetindeki, sempatik uyarılmadaki ya da epigenetik programlamadaki değişikliklere bağlı olarak fenotipik varyasyonlar görülebilmektedir (85, 141).

Yaptığımız çalışmada da vücut ağırlıklarında anlamlı bir farklılık göremeyişimizin temelinde kullandığımız deney hayvanının cinsi, YYD yapımında kullandığımız yağın özellikleri, alınan enerji yoğunluğunun farklılığı ve diyetin etkisinde kalınan sürelerdeki farklılıklar rol oynamış olabilir.

Beslenme şeklinin büyüme parametreleri üzerindeki etkilerini incelemek için tartımla elde edilen vücut ağırlıklarının, yaş ve cinsiyete göre, standartlarla karşılaştırılması uygundur. Ancak, ağırlığın boya göre değerlendirilmesi çok daha sağlıklı bir yöntemdir. Son on yıldan beri, obezite tanı ve takiplerinde VKİ hesaplanması, standart bir ölçüm yöntemi olarak benimsenmiştir. Bu nedenle bizim

çalışmamızda da yavruların nazo-anal uzunlukları ölçülerek, kilogram olarak vücut ağırlığının metrekaresi olarak boya bölünmesi yöntemiyle VKİ'leri hesaplanmıştır. Bunun sonucunda, YYD ile beslenen dişi sıçanların nazo-anal uzunlukları son haftada SD grubuna göre daha düşük olarak gözlenirken, erkeklerde anlamlı bir fark görülmemiştir. VKİ ölçümleri ise; hem dişi hem de erkeklerde, YYD grubunda SD grubuna göre son haftada anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu yaş grubunda vücut ağırlıklarında anlamlı bir fark olmadığı için, VKİ'lerinde görülen bu farklılığın nazo-anal uzunlukta görülen farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Öte yandan VKİ'nin, obezitenin çok önemli komplikasyonlarıyla ilişkili olan vücut yağ dağılımı hakkında bir fikir vermediği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Dunn ve Bale tarafından yapılan bir çalışmada, maternal YYD ile beslenme sonucunda birinci ve ikinci jenerasyondaki yavruların nazo-anal uzunluklarda artış olduğu bildirilmektedir (38). Bu çalışmada hamilelik ve laktasyon boyunca maruz kalınan YYD'in vücut uzunluğu üzerindeki etkilerine ek olarak, insülin duyarlılığını da bozduğu bildirilmektedir. Aynı araştırmacıların daha sonra yaptıkları çalışmalarında, gözlenen etkilerin epigenetik bir programlanmadan kaynaklanıp kaynaklanmadığını açıklığa kavuşturmak amacıyla, üçüncü jenerasyondaki etkiler de incelenmiştir. Bu nesilde sadece dişilerin nazo-anal uzunluklarında artış görülmesine rağmen, erkeklerde bir değişiklik görülmemesi genetik geçişin paternal yolla olduğuna işaret etmektedir (39). Nitekim dişi yavruların karaciğer dokularında yapılan genetik analizlerde, paternal kaynaklı genlerin ifade ediliminde dinamik bir artış olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan 3. jenerasyondaki yavruların insülin duyarlılığında bir bozukluk olmadığı gözlenmiştir. Dolayısıyla, gebelikte alınan besinlerden kaynaklanan metabolik değişiklikler ilk nesillerde etkili olmaktadır. Bu yavrularda, anneden plasentaya ulaşan serbest yağ asitleri, glukoz ve aminoasit miktarlarında artışa neden olmakta, fetustaki beta hücrelerini uyarmakta ve oluşan hiperinsülinizm de adipogenezisi arttırmaktadır (110).

YYD maruziyetinin glikoz toleransı ve diyabet gelişme riskini arttırdığı (65) ve kan glikoz seviyelerinin vücut ağırlığı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (96). Buna ek olarak, leptin düzeylerinin de VKİ ile pozitif bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (28).

Obez kişilerdeki serum leptin düzeylerinin normal kişilere göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Bunun etki mekanizmasında leptine karşı hipotalamik reseptörlerde gelişen duyarsızlığın rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, daha sonraki çalışmalarda YYD maruziyetinin yavrulardaki etkilerini değerlendirirken, serum leptin düzeylerinin de VKİ ile birlikte incelenmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızda intrakardiyak yolla alınan serum örneklerinde bakılan lipit parametrelerine, YYD ve SD grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, cinsiyet farklılıkları karşılaştırıldığında, YYD maruziyetinin dişilerde hem trigliserit hem de kolesterol düzeylerinde önemli düzeylerde artışa neden olurken, erkeklerde belirgin bir değişikliğe neden olmadığı dikkat çekmiştir. Bu nedenle, dişilerdeki total kolesterol ve HDL seviyeleri erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur.

Literatürde yapılan çalışmalarda, 11 ve 24 hafta süreyle YYD ile beslenen sıçanlarda total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı düzeylerde artış olduğu bildirilmektedir (7, 46, 74, 123). YYD ile beslenmenin SD ile beslenmeye kıyasla tüm serum lipitlerinin (trigliserit, total kolesterol ve LDL seviyeleri) arttırarak, dislipidemiye neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (5). Bunun yanı sıra; YYD ile beslenen sıçanlarda HDL düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmaların aksine (133); trigliserit, total kolesterol ve LDL seviyelerindeki artışa rağmen HDL seviyelerinde düşüş olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Yine 16 hafta boyunca YYD ile beslenen sıçanlarda; total trigliserit, LDL ve VLDL düzeylerinde yükselme gözlenirken, HDL seviyelerinde düşüş olduğunu gösteren bir başka çalışma daha mevcuttur (98). Diyetle alınan yağların türü de serum lipit düzeylerinde gözlenen farklılıklardan sorumlu olabilir. Örneğin, domuz yağının düşük kolesterol içeriği, bu yağla beslenen sıçanlarda plazma total kolesterol seviyelerinde anlamlı bir yükselme görülmeysiine neden olabilmektedir (155).

Sekiz hafta süreyle YYD ile beslenen sıçanlarda yapılan diğer bir çalışmada, serumdaki triaçilgliserol, total kolesterol, LDL ve aterojenik faktör düzeylerinin yükselmesine rağmen trigliserit düzeylerinin normal olduğu bildirilmiştir. Öte yandan, Sprague Dawley cinsi sıçanlara, 8 hafta boyunca kalorinin %18'inin yağlardan elde

edildiği bir YYD uygulaması sonucunda, yalnızca dişilerde plazma kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit seviyelerinde bir yükselme olmadığı gözlenmiştir (81).

Yüksek oranda doymuş yağ, trans yağ ve/veya kolesterolden zengin diyetle beslenmenin bir diğer olumsuz etkisi de, HDL ve LDL oranlarını değiştirmesidir. Doymuş yağ tüketiminin, doymuş yağ reseptörü olan rLDL'yi regüle ederek, HDL ve LDL düzeylerini yükselttiği tespit edilmiştir. Diğer yandan çoklu doymamış yağlar, rLDL aktivesini artırarak, kolesterol düzeyini korumaktadır (27).

Serum lipit düzeyleri genetik, diyet, ilaçlar, hormonal ve çevresel pek çok faktörden etkilenmektedir. Serum kolesterolundeki yükseklik, koroner kalp hastalıkları için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Yüksek yağ alımı plazma ve dokulardaki kolesterol ve trigliserit düzeylerini değiştirerek insan ve kemirgenlerde obezite ve hiperlipidemi gelişimine katkıda bulunabilmektedir (6). İnsanlarda serum kolesterol seviyelerinde ki %1'lik azalma, koroner kalp hastalıkları görülme oranında %2'lik azalmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle, serum total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürmek ve HDL düzeylerini yükseltmek suretiyle koroner arter hastalığı riskini azaltmak mümkün olabilmektedir (101).

Bizim çalışmamıza benzer olarak, maternal YYD maruziyetinin yavruların serum lipit düzeylerinde değişikliklere yol açtığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kalorisinin %60'ını yağlardan elde eden bir diyetle beslenen farelerde serum trigliserit seviyelerinin ilk iki nesil yavrularda yüksek olduğu bulunmuştur. Hatta 2. nesildeki yavruların trigliserit düzeylerinin, 1. nesile göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir (70).

Literatürde plazma trigliserit düzeyleri ile vücut ağırlığı arasında pozitif korelasyon olduğu yönünde yayınlar mevcuttur. Öte yandan, plazma HDL düzeyleri ile VKİ düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur. Elde edilen bu veriler ışığında; YYD ile beslenme sonucunda ortaya çıkan etkilerin, plazma lipit seviyelerindeki değişikliklerden bağımsız olarak da oluşabileceği anlaşılmaktadır.

YYD'in vücut üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar incelendiğinde; özellikle karaciğer, yağ ve kas dokusu üzerindeki etkiler ve bunlarla ilgili hücrenel mekanizmalar üzerinde yoğunlaşıldığı gözlenmektedir. Ancak, özellikle de maternal YYD maruziyetinin yavruların sinir sistemi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar göreceli olarak daha az sayıdadır. Oysa YYD ile beslenme, genel vücut yağlanmasına yol açmak suretiyle oksidatif hasara ve buna bağlı olarak da bilişsel fonksiyonlarda gerilemeye neden olabilmektedir (31).

Bu nedenle çalışmamızın son bölümünde, yavruların bilişsel performansları değerlendirilerek, hippocampal morfolojileri incelenmiştir. Bu amaçla öncelikle yavruların spontan lokomotor aktivite düzeylerinin tespit edilerek, YYD maruziyetinin sıçanların fiziksel hareketlilik düzeylerini etkileyip etkilemediği değerlendirilmiştir. YYD ile SD gruplarının hareket sayıları arasında anlamlı bir farklılık görülmemesi, MSL ile test edilen öğrenme ve bellek fonksiyonlarının sıçanların aktivite düzeylerinden etkilenmediğini göstermektedir.

Aktivitemetre ölçümleri; deney hayvanlarının lokomotor aktivitelerinin yanı sıra, emosyonel durumları hakkında da fikir vermektedir. Yeni bir çevreye giren hayvanın motor aktivitesindeki artış keşif davranışının yüksekliğine, emosyonel yanıtının ise düşükliğüne işaret ederken; motor aktivitesindeki azalma ise tam tersine artmış emosyonel yanıtı işaret etmektedir (134). Öte yandan hamilelik döneminin 3 hafta öncesinden başlayarak, 9 hafta süreyle YYD ile beslenen farelerin yavruları üzerinde yapılan bir çalışmada, spontan lokomotor aktivite ve araştırmacı davranış düzeylerinde bir değişiklik olmaksızın da anksiyete benzeri davranışlar gösterebileceklerine dikkat çekilmektedir (109).

Çalışmamızda sıçanların bilişsel ve mekânsal yeteneğini değerlendirmek amacıyla uygulanan MSL testi de; davranışlara dayalı bir test olup, deney hayvanının tepkilerini ölçmektedir. Bu nedenle de YYD ve SD gruplarındaki yavruların aktivite düzeylerinin farklılık göstermemiş olması, MSL testinde ölçülen parametrelerin güvenilirliğini arttırmaktadır. Testin ilk 4 günündeki ve 5. gündeki sürelerin ölçülmesi, öğrenme ve hafızanın farklı yönlerinin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (34, 78). YYD grubunda platformun yerinin öğrenilmesi ve bellekte

depolanması konusunda SD grubuna göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. İlk gün denemelerinde YYD ile beslenen sıçanlar platforma daha geç ulaşmakla birlikte, bu farklılık 2. günden itibaren kaybolmaktadır. Geri kazanım indeksinin değerlendirildiği platformsuz test sürecinde ise; YYD ile beslenen erkeklerin SD ile beslenenlere oranla platformun olduğu kadranda anlamlı düzeyde fazla zaman geçirdikleri gözlenmiştir.

Doymuş yağ ve karbonhidratlardan zengin diyetle beslenen erişkinler üzerinde yapılan araştırmalar, özellikle mekânsal ipuçlarına dayalı bilişsel testlerde, öğrenme ve bellek fonksiyonlarının bozulabildiğine işaret etmektedir. Kanoski ve arkadaşları, 90 gün boyunca enerjinin %40'ını yağdan alan diyetle beslenen sıçanlarda öğrenme ve hafıza bozuklukları olduğunu göstermiştir (77). Yehuda ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da, sıçanlarda 4 hafta boyunca enerjinin %56'sının yağlardan elde edildiği bir diyet tüketimini takiben vücut ağırlıklarında önemli bir artış gözlendiği ve bu hayvanların MSL testinde kötü performans sergilediği bildirilmektedir (153).

Molteni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 1 ya da 2 ay boyunca yüksek yağlı (%39)ve sukrozlu (%40) diyet ile beslenen sıçanlarda platformu bulma sürelerinin, düşük yağla birleştirilmiş karbonhidratlı diyet grubuna göre daha uzun olduğu bulunmuştur. Öğrenme performansındaki düşüşten hippocampus'deki BDNF düzeyinin düşüklüğünün sorumlu olabileceği gösterilmiştir (89).

Sütten kesildikten sonraki 3 aylık dönem boyunca kalorinin %40'ının yağdan gelen bir diyet ile beslenen sıçanlarda da öğrenme ve hafıza bozukluklarının ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek miktarda doymuş yağ asitleri ile beslenen sıçanların tekli ya da çoklu doymamış yağ asitleri ile beslenen sıçanlara göre daha kötü performans sergiledikleri gösterilmiştir (59).

Gestasyon ve laktasyon dönemleri boyunca YYD ile beslenen annelerden doğan erkek yavrular üzerinde yapılan bir çalışmada ise, yavrular sütten kesildikten sonra 8. haftadan başlayarak 20. haftaya kadar enerjinin %60'ının yağlardan sağlandığı bir diyetle beslenmiştir. Diyet döneminin sonunda uygulanan MSL testinin ilk 4 günlük performanslarında, bizim çalışmamızdakine benzer olarak, anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir. Gruplar arasında geri kazanım indeksleri bakımından

da bir farklılık görülmemekle birlikte, platforma ulaşmak için kat edilen mesafenin test günleri arasındaki farklılığı temel alınarak hesaplanan bilgi depolama indekslerinin YYD gruplarında daha düşük olduğu bulunmuştur (142).

Bir başka çalışmada ise; gestasyon ve laktasyon dönemleri boyunca enerjinin %60 veya %10'unun yağlardan elde edildiği yüksek veya düşük yağlı diyetle beslenen sıçanlar, süttten kesildikten sonra SD ile beslenmeye devam edilmiştir. Bu yavrular erişkin döneme geldiklerinde yapılan MSL testinde, platformu bulma süreleri her iki cinsiyette de YYD ile beslenen grupta daha iyi olarak gözlenmiştir. Kısa süreli geri kazanım indeksleri YYD ile beslenen erkek sıçanlarda daha iyi olmakla birlikte, uzun süreli geri kazanım indeksleri her iki cinsiyette de benzer olarak bulunmuştur. Yüzme hızı ve mesafe analizleri bakımından da YYD ile beslenen erkeklerin daha iyi bir performans sergiledikleri gösterilmiştir. Bu nedenle YYD ile beslenme, bilişsel fonksiyonlar üzerindeki farklı etkilere neden olabilmektedir.

Yüksek oranda yağ içeren kafeterya tarzı bir diyet ile beslenmenin, normal bilişsel fonksiyonların yanı sıra travmatik beyin hasarlanması sonrasındaki iyileşme süreci üzerinde de olumsuz etkilere neden olduğuna dair yapılmış çalışmalar mevcuttur. Travmatik beyin hasarı olan sıçanlarda 4 hafta süreyle yağlı diyet maruziyetinin, MSL testinde platformu bulma sürelerini uzattığı ve hippocampus'un CA3 bölgesi ile gyrus dentatus'daki BDNF mRNA seviyelerinde önemli düşüştürere sebep olduğu gösterilmiştir (150).

MSL 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. Ancak, kemirgenler doğal yüzücü canlılar olduğundan, yüzmenin sıçanlar için fazladan bir stres kaynağı teşkil etmediği ve öğrenme kapasitesini etkilemediği düşünülmektedir. Stewart ve Morris; uygun su derecesi ile stresin minimum düzeyde tutularak, tutarlı sonuçlar elde edilebileceğini önermektedir (91). Ayrıca su labirentlerinde, ışınal kollu ve diğer labirentlere kıyasla ipuçlarının su aracılığıyla kaybedilmesi mümkün olduğundan, MSL halen literatürde en yaygın, en etkin ve en güvenilir testlerden birisi olarak kullanılmaktadır.

MSL testinde sıçanlar önce çevreyi tanımaya çalışırlar ve sonra yine aynı ortama girdiğinde, platforma ulaşabilmek üzere öğrendiği rotayı hippocampus'un CA3 bağlantılarında depolamaya başlar. Uyku sırasında bu öğrenim tekrar çizilerek CA3 bağlantılarında kalıcı hâle gelir. Bu yüzden de hedef kadranın bulunabilmesi için CA3 bölgesi nöronlarına ihtiyaç vardır. CA1 bölgesi nöronları ise, mekânsal öğrenme ve bellek fonksiyonları için gereklidir. CA1 ve CA3 bölgesi nöronları arasındaki bağlantılar referans hafıza için şarttır. Referans hafızanın kullanıldığı platformsuz deneme süreci ile CA1 bölgesi nöronlarının sayısı arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır (91).

Hippocampus'un CA1, CA2, CA3 alt bölgelerinde piramidal nöronlar bulunurken; gyrus dentatus bölgesinde postnatal hayat boyunca yeni fonksiyonel nöronlar üretme kapasitesine sahip olan nöral progenitor hücreler bulunmaktadır. Çevresel faktörlerde meydana gelen değişiklikler piramidal ve granüler tabakalarda bulunan bu nöronlar üzerinde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açarak, bilişsel fonksiyonları etkileyebilmektedir. İlginç olarak, diyetle ilgili yapılan çalışmalarda; yetişkinlerde diyet kısıtlamasının hippocampal nörogenезisi arttırırken, YYD alımının nörogenезis üzerinde negatif etkilere neden olduğu belirtilmektedir (103).

Park ve arkadaşlarının 7 hafta süreyle YYD ile beslenen erişkin farelerde yapmış oldukları bir çalışmada; gyrus dentatus'da artmış lipid peroksidasyonu ve azalmış BDNF seviyelerine bağlı olarak yeni üretilen nöron sayılarında anlamlı bir düşüş olduğu bildirilmiştir (104).

Baran ve arkadaşları ise, yetişkin erkek sıçanlarda, 3 hafta süreyle YYD ile beslenmenin ve fizyolojik stresin etkilerini incelemiştir. Bu çalışmada, stres ya da diyetin tek başına dendritik morfoloji üzerinde bir etkisi olmazken; stresle birlikte YYD kombinasyonu, CA3 bölgesindeki nöronların apikal dendritlerinde atrofiye neden olmuştur (9).

Maternal nutrisyonun yavruların beyin gelişimi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar da gün geçtikçe artış göstermektedir. Gebelik ve gebelik öncesi dönemdeki YYD maruziyetinin hippocampal gelişim üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, gyrus dentatus'daki nöronal öncü hücrelerin proliferasyonunda ve farklılaşmasında azalma olduğu gösterilmiştir (97).

Tozuka ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da; gebelikten 6 hafta öncesinden başlamak suretiyle, %32'lik yağ oranı içeren bir diyetle beslenen annelerden doğan yavrularda, metabolik ve oksidatif değişikliklere bağlı olarak hippocampal nörogenezisin azaldığı belirtilmektedir (129). Yine aynı araştırmacıların yapmış oldukları bir başka çalışmada; maternal dönemde YYD ile beslenen yavrular, süttten kesildikten sonra SD ile beslenerek, hippocampal nöronlarının morfolojik özellikleri ve kognitif fonksiyonları değerlendirilmiştir. Bu yavruların genç erişkin dönemlerinde mekansal öğrenme fonksiyonlarında bozukluk olduğu tespit edilirken, geç erişkin dönemlerinde kognitif fonksiyonlarda anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Buna rağmen; gyrus dentatus'daki nöronların dendritik dallanmalarında kalıcı azalmalar olduğu ve BDNF düzeylerinin düşük olarak bulunduğu belirtilmektedir (130).

Bizim çalışmamızda, beyin ağırlıklarının vücut ağırlıklarına oranları karşılaştırıldığında YYD ve SD grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Hippocampus'un gyrus dentatus'unun stereolojik yöntemlerle hesaplanan toplam hacimlerinde de fark bulunmamıştır. Ancak, piramidal hücre tabakası toplam hacminin, YYD ile beslenen erkeklerde SD ile beslenenlere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir. Hippocampus'un alt bölgeleri arasında görülen bu hacimsel değişiklikler bu bölgelerde bulunan nöronların farklı anatomik ve fizyolojik özelliklere sahip olmasından kaynaklanabilir. Nitekim literatürde yapılan çalışmalarda, hippocampus'un piramidal hücre tabakasının farklı çevresel ajanlara karşı daha hassas olduğu, gyrus dentatus'un ise daha dayanıklı olduğu bildirilmektedir (3, 106, 132). Ayrıca piramidal nöronlarda meydana gelen değişiklikleri kompanse etmek amacıyla, gyrus dentatus'daki nöronların proliferasyon kapasitesinde bir artış olması da muhtemeldir.

Maternal YYD ile beslenen yavruların sütten kesildikten sonra 14 hafta daha benzer diyetle beslenmeye devam edilmesi sonrasında yapılan morfometrik analizlerde; piramidal hücre tabakası ve gyrus dentatus toplam hacimlerinde SD ile beslenenlere göre anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Buna rağmen, YYD maruziyetinin piramidal hücre tabakasındaki toplam nöron sayısında azalmaya neden olduğu bulunmuştur. Bu sıçanlarda anti hiperlipidemik bir ilaç olan simvastatin ile yapılan kronik tedavi sonrasında ise; nöron sayılarındaki azalmanın kontrol gruplarındakine benzer seviyelere döndürüldüğü bulunmuştur (21). Bu nedenle hippocampus'un alt bölgelerinin hacimleri üzerinde gözlenen etkiler, diyet maruziyetinin süresine göre değişiklik gösterebilmektedir. Ancak nöronların mikroskobik özelliklerinde, sinaptik bağlantıları ve moleküler düzeylerde meydana gelebilecek değişimlerin, hacimsel değişiklikler olmaksızın da meydana gelebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda kullanılan Cavalieri hacim hesaplama yöntemi sayesinde, hippocampus'de meydana gelen volumetrik değişiklikler, hata katsayıları ile birlikte ölçülerek tarafsız bir şekilde değerlendirilmiştir. Ayrıca, toplam hacim hesaplaması yöntemi için gerekli olan seri kesitlerin kullanımı sayesinde, vibratom ile elde edilen kesitlerdeki düzensiz yüzeylerden kaynaklanabilecek hataların da bertaraf edilmesi sağlanmıştır. Ancak, bundan sonra yapılacak çalışmalarda, farklı stereolojik yöntemler kullanılmak suretiyle hippocampus'un alt bölgelerindeki proliferen olan, apoptotik ve toplam nöron sayılarının da hesaplanması altta yatan mekanizmaların aydınlatılması bakımından önem arz etmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, erken gelişim dönemlerinden itibaren YYD ile beslenen sıçanların büyüme parametreleri, kognitif fonksiyonları ve hippocampus morfolojileri SD ile beslenen sıçanlarla cinsiyete bağımlı bir şekilde karşılaştırılmıştır. Deney sonunda elde ettiğimiz verilerin istatistiksel analizlerinde:

1. Vücut ağırlıkları ölçümlerinin, SD ve YYD gruplarında benzer şekilde periyodik olarak artış gösterdiği gözlenmiştir. Bu nedenle YYD maruziyetinin vücut ağırlığı değişimi üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. Ancak her iki grupta da, 4. haftadan itibaren erkeklerin vücut ağırlıkları dişilere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
2. Nazo-anal uzunluk ölçümleri sonucunda da, vücut ağırlığı ölçümlerine paralel olarak, YYD ve SD grupları arasında anlamlı kalıcı farklılıklar gözlenmemiştir. Cinsiyetin etkisi ise sadece YYD ile beslenen gruplarda gözlenmiştir. Bu gruptaki erkek sıçanların nazo-anal uzunlukları dişilere göre anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur.
3. VKİ ölçümlerinde, YYD ile beslenmenin etkisi her iki cinsiyette de sadece son haftalarda gözlenmiştir. Öte yandan cinsiyetin etkisi özellikle YYD ile beslenen gruplarda daha erkenden başlayarak tüm haftalarda gözlenmekte ve erkelerde dişilere oranla anlamlı düzeyde yüksek olarak seyretmektedir.
4. Spontan lokomotor aktivite düzeyleri üzerinde diyet maruziyetinin anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.
5. Serum lipit düzeyleri ölçümlerinde, YYD ve SD ile beslenen dişilerin total kolesterol ve HDL seviyeleri erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
6. MSL testinde her 2 gruptaki sıçanların bilişsel hafıza ve öğrenme yeteneklerinin birbirine benzer şekilde geliştiği gösterilmiştir. Hafıza düzeyini gösteren geri

kazanım indekslerinin ise, YYD ile beslenen erkek sıçanlarda SD ile beslenenlere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur.

7. YYD maruziyetinin, her iki cinsiyette de yavruların beyin/vücut ağırlığı oranları üzerinde bir farklılığa neden olmadığı gözlenmiştir.
8. Hippocampus alt bölgelerinin toplam hacim hesaplamaları sonucunda, gyrus dentatus hacimlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken; piramidal hücre tabakası hacimlerinde YYD ile beslenen erkeklerde anlamlı düzeyde bir azalma olduğu tespit edilmiştir.

Hamilelik süresince dengeli bir diyetle beslenme ile yeterli miktarda yağ asidi alınması, normal fetal gelişim açısından son derece önem arz etmektedir. Öte yandan yüksek yağ içerikli diyet maruziyeti ise; fetal ve postnatal gelişim dönemindeki metabolik ve endokrin fonksiyonları olumsuz yönde etkileyerek, kalıcı nörobiyolojik hasarlara neden olabilmektedir.

Şimdiye dek yapılan çalışmalarda YYD'in vücut parametreleri üzerindeki etkileri incelenmiş ve özellikle karaciğer, yağ ve kas dokularındaki metabolik etkileri üzerinde durulmuştur. YYD ile beslenmenin erişkinlerdeki etkilerinin yanı sıra, maternal maruziyete bağlı olarak yavrularda oluşabilecek etkileri de incelenmiştir. Ancak yavruların sinir sistemi üzerindeki etkilerini morfolojik açıdan inceleyen çalışmalar daha az sayıdadır.

Bu çalışmada pre ve postnatal dönem boyunca YYD ile beslenen yavruların MSL testi ile değerlendirilen öğrenme performanslarında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Ancak hafıza fonksiyonlarının YYD ile beslenen erkeklerde daha iyi olduğu dikkat çekmiştir. Öte yandan hippocampal morfolojilerinde de YYD gruplarındaki erkek sıçanların piramidal hücre tabakası hacimlerinin SD gruplarına kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, davranış parametreleri ile morfolojik değişiklikler arasında tam bir korelasyon olmadığına işaret etmektedir. Ancak, böyle bir sonucun teyit edilebilmesi için hücresel ve moleküler düzeyde çalışmaların yapılması gerekmektedir.

YYD'in sinir sistemi üzerindeki etkilerinin literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılabilmesi açısından diyetteki yağ içeriği ve dozajının standardize edilmesi büyük önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra diyet maruziyet süreleri, deneylerde kullanılan hayvanların türleri, cinsiyeti ve yaşları da farklı sonuçların ortaya çıkmasında rol oynamaktadır.

Bundan sonra yapılacak araştırmalarda; tüm bu faktörler göz önünde bulundurularak, modern plan tabanlı stereolojik ölçüm yöntemlerinin kullanılması ve YYD maruziyetinin hücresel düzeydeki etkileri ile moleküler mekanizmalarının açığa çıkarılmasının hedeflenmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Aaron M., White Ph.D. What happened? Alcohol, Memory Blackouts, and the Brain., Alcohol Research & Health,vol.27,No.2,2003.
2. Altunkaynak BZ, Ozbek E. Overweight and structural alterations of the liver in female rats fed a high-fat diet: a stereological and histological study. Turk J Gastroenterol. (2009) 20:93-103
3. Alzoubi KH, Abdul-Razzak KK, Khabour OF, Al-Tuweiq GM, Alzubi MA, Alkadhi KA. Adverse effect of combination of chronic psychosocial stress and high fat diet on hippocampus-dependent memory in rats. Behav Brain Res. 2009 Dec 1;204(1):117-23.
4. Amin KA, Kamel HH and Abd Eltawab MA. The relation of high fat diet, metabolic disturbances and brain oxidative dysfunction: modulation by hydroxyl citric acid.
5. Aprikian O, Busserolles J, Manach C, Mazur A, Morand C, Davicco M, Besson C, Rayssiguie Y, Remesy C and Demigne C. (2002) Lyophilized apple counteract the development hypercholesterolemia, oxidative stress and renal dysfunction in obese zucker rats . Nutr. 132(7): 1969-1976
6. Bahceci M, Tuzcu A, Akkus M, Yaldiz M, Ozbay A. The effect of high-fat diet on the development of obesity and serum leptin level in rats. Eat Weight Disord. 1999 Sep;4(3):128-32.
7. Barry M., Bannister L.H., Standring S.M. Nervous System. In: Williams PL, editor. Gray's Anatomy. (38th Edition). London: Churchill Livingstone,1121 -5, 1995.
8. Bayol SA, Farrington SJ, Stickland NC 2007 A maternal 'junk food diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for 'junk food' and a greater propensity for obesity in rat offspring. Br J Nutr 98:843– 851

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 9** Baran SE, Campbell AM, Kleen JK, Foltz CH, Wright RL, Diamond DM, Conrad CD. Combination of high fat diet and chronic stress retracts hippocampal dendrites. *Neuroreport*. 2005 Jan 19;16(1):39-43.
- 10** Barry M., Bannister L.H., Standring S.M. Nervous System. In: Williams PL, editor. *Gray's Anatomy*. (38th Edition). London: Churchill Livingstone, 1121 -5, 1995.
- 11** Bayol SA, Farrington SJ, Stickland NC 2007 A maternal 'junk food diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for 'junk food' and a greater propensity for obesity in rat offspring. *Br J Nutr* 98:843–851
- 12** Beltrand J, Sloboda DM, Connor KL, Truong M, Vickers MH. The Effect of Neonatal Leptin Antagonism in Male Rat Offspring Is Dependent upon the Interaction between Prior Maternal Nutritional Status and Post-Weaning Diet. *J Nutr Metab*. 2012;2012:296935.
- 13** Bilbo SD, Tsang V. Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring. *FASEB J*. (2010) 24: 2104-2115.
- 14** Blaskstad TW. Commissural connections of the hippocampal region in the rat, with special reference to their mode of termination. *J Comp Neurol* 1956; 105:417–537.
- 15** Boghossian S, Lemmon K, Park M, York DA. High-fat diets induce a rapid loss of the insulin anorectic response in the amygdala. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Nov;297(5):R1302-11.
- 16** Brodal, A. *Neurological Anatomy*, Oxford University Press. 1981; 3rd ed.
- 17** Bronen RA. Hippocampal and limbic terminology. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13:943–945.

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 18** Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, Wrede CE, Kunz-Schughart LA, Schölmerich J, Bollheimer LC. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *J Mol Endocrinol.* 2006 Jun;36(3):485-501.
- 19** Buettner AJ, Schölmerich J, Bollheimer LC. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity (2007)* 15:798-808.
- 20** Burke LM, Kiens B. "Fat adaptation" for athletic performance: the nail in the coffin? *J Appl Physiol.* 2006 Jan;100(1):7-8.
- 21** Can OD, Ulupinar E, Ozkay UD, Yegin B, Oztürk Y. The effect of simvastatin treatment on behavioral parameters, cognitive performance, and hippocampal morphology in rats fed a standard or a high-fat diet. *Behav Pharmacol.* 2012 Sep;23(5-6):582-92.
- 22** Cattaneo L, De Gennaro Colonna V, Zoli M, Müller EE, Cocchi D. Hypothalamo-pituitary-IGF-1 axis in female rats made obese by overfeeding. *Life Sci.* 1997;61(9):881-9.
- 23** Cecarini V, Gee J, Fioretti E, Amici M, Angeletti M, Eleuteri AM, Keller JN. Protein oxidation and cellular homeostasis: Emphasis on metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2007 Feb;1773(2):93-104.
- 24** Cerf ME, Williams K, Nkomo XI, Muller CJ, Du Toit DF, Louw J, Wolfe-Coote SA. 2005 May;288(5):R1122-8. Islet cell response in the neonatal rat after exposure to a high-fat diet during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*
- 25** Cha MC, Chou CJ, Boozer CN. High-fat diet feeding reduces the diurnal variation of plasma leptin concentration in rats. *Metabolism.* 2000 Apr;49(4):503-7.
- 26** Chang GQ, Gaysinskaya V, Karatayev O, Leibowitz SF 2008 Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. *J Neurosci* 28:12107–12119

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 27** Chong EW, Sinclair AJ, Guymer RH. Facts on fats. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006 Jul;34(5):464-71.
- 28** Coggeshall RE. Assaying structural changes after nerve damage, an essay on quantitative morphology. *Pain (Supplement)* 1999; 6: 21-5.
- 29** Cooksey RC, McClain DA. Increased hexosamine pathway flux and high fat feeding are not additive in inducing insulin resistance: evidence for a shared pathway. *Amino Acids.* 2011 Mar;40(3):841-6.
- 30** Cruz-Orive, LM, Weibel ER. Recent stereological methods for cell biology: a brief survey. *Lung. Cell Mol Physiol* 1990; 2: L148- L156.
- 31** 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.
- 32** Davidson TL, Kanoski SE, Walls EK, Jarrard LE. Memory inhibition and energy regulation. *Physiol Behav.* 2005 Dec 15;86(5):731-46.
- 33** Davis N, Katz S, Wylie-Rosett J. The effect of diet on endothelial function. *Cardiol Rev* 2007; 15: 62-66.
- 34** D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001 Aug;36(1):60-90.
- 35** Dong YM, Li Y, Ning H, Wang C, Liu JR, Sun CH. High dietary intake of medium-chain fatty acids during pregnancy in rats prevents later-life obesity in their offspring. *J Nutr Biochem.* (2010) Epub: November 24 2010.
- 36** Dr. İlker Mutafa Kara, Uzmanlık Tezi, Fekal Peritonite Bağlı Sepsiste Hipokampustaki Morfolojik Değişikliklerin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi, Bursa 2005
- 37** Drewnowski A, Popkin BM. The nutrition transition: new trends in the global diet. *Nutr Rev.* 1997 Feb;55(2):31-43.

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 38** Dunn GA, Bale TL. Maternal high-fat diet promotes body length increases and insulin insensitivity in second-generation mice. *Endocrinology* (2009) 150:4999-5009.
- 39** Dunn GA, Bale TL. Maternal High-Fat Diet Effects on Third-Generation Female Body Size via the Paternal Lineage. *Endocrinology* (2011) 152(6):2228-2236.
- 40** Duda MK, O'Shea KM, Lei B, Barrows BR, Azimzadeh AM, McElfresh TE, Hoit BD, Kop WJ, Stanley WC. Low-carbohydrate/high-fat diet attenuates pressure overload-induced ventricular remodeling and dysfunction. *J Card Fail.* 2008 May;14(4):327-35.
- 41** Duplus E, Glorian M, Forest C. Fatty acid regulation of gene transcription. *J Biol Chem.* 2000;275:30749 –52.
- 42** Dupret D, Revest JM, Koehl M, Ichas F, De Giorgi F, Costet P, Abrous DN, Piazza PV. Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis. *PLoS One.* 2008 Apr 9;3(4):e1959
- 43** Duvernoy HM. The human hippocampus: an atlas of applied anatomy. New York: Springer Verlag; Third Edition 2005.
- 44** Dyck DJ. Dietary fat intake, supplements, and weight loss. *Can J Appl Physiol.* 2000 Dec;25(6):495-523.
- 45** Edwards LM, Murray AJ, Holloway CJ, Carter EE, Kemp GJ, Codreanu I, Brooker H, Tyler DJ, Robbins PA, Clarke K. Short-term consumption of a high-fat diet impairs whole-body efficiency and cognitive function in sedentary men. *FASEB J.* 2011 Mar;25(3):1088-96.
- 46** Elmarakby AA, Imig JD. Obesity is the major contributor to vascular dysfunction and inflammation in high-fat diet hypertensive rats. *Clin Sci.* (2010) 118:291-301.
- 47** Faes C, Aerts M, Geys H, De Schaepdrijver L. Modeling spatial learning in rats based on Morris water maze experiments. *Pharm Stat.* 2010 Jan-Mar;9(1):10-20.

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 48** Fan L, Lindsley SR, Comstock SM, Takahashi DL, Evans AE, He GW, Thornburg KL, Grove KL. Maternal high-fat diet impacts endothelial function in nonhuman primate offspring. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Mar 27.
- 49** Forster MJ, Dubey A, Dawson KM, Stutts WA, Lal H, Sohal RS. Age-related losses of cognitive function and motor skills in mice are associated with oxidative protein damage in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 May 14;93(10):4765-9.
- 50** Francis HM, Stevenson RJ (2011). Higher reported saturated fat and refined sugar intake is associated with reduced hippocampal-dependent memory and sensitivity to interoceptive signals. *Behav Neurosci* 125: 943-55.
- 51** Freeman LR, Granholm AC (2011). Vascular changes in rat hippocampus following a high saturated fat and cholesterol diet. *J Cereb Blood Flow Metab* (in press).
- 52** 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. *Behav Neurosci*. 1993 Aug;107(4):618-26.
- 53** Gao J, Ghibaudi L, van Heek M, Hwa JJ. Characterization of diet-induced obese rats that develop persistent obesity after 6 months of high-fat followed by 1 month of low-fat diet. *Brain Res*. 2002 May 17;936(1-2):87-90.
- 54** Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med*. 2009;6 Suppl 1:60-75.
- 55** Giannattasio C, Zoppo A, Gentile G, Failla M, Capra A, Maggi FM and et al. Acute effect of high-fat meal on endothelial function in moderately dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 406-410.
- 56** Goldbart AD, Row BW, Kheirandish-Gozal L, Cheng Y, Brittan KR, Gozal D. High fat/refined carbohydrate diet enhances the susceptibility to spatial learning

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- deficits in rats exposed to intermittent hypoxia. *Brain Res.* 2006 May 23;1090(1):190-6.
- 57** Gómez-Pérez Y, Amengual-Cladera E, Català-Niell A, Thomàs-Moyà E, Gianotti M, Proenza AM, Lladó I. Gender dimorphism in high-fat-diet-induced insulin resistance in skeletal muscle of aged rats. *Cell Physiol Biochem.* 2008;22(5-6):539-48. Epub 2008 Dec 9.
- 58** Gómez-Pérez Y, Capllonch-Amer G, Gianotti M, Lladó I, Proenza AM. 2012 Feb 21;9:15. Long-term high-fat-diet feeding induces skeletal muscle mitochondrial biogenesis in rats in a sex-dependent and muscle-type specific manner. *Nutr Metab (Lond).*
- 59** Greenwood CE, Winocur G. Cognitive impairment in rats fed high-fat diets: a specific effect of saturated fatty-acid intake. *Behav Neurosci.* 1996 Jun;110(3):451-9.
- 60** Greenwood CE, Winocur G. High-fat diets, insulin resistance and declining cognitive function. *Neurobiol Aging.* 2005 Dec;26 Suppl 1:42-5.
- 61** Gundersen, HJG. Stereology of arbitrary particles. A review of unbiased number and size estimators and the presentation of some new ones in memory of William R Thomson. *J Microsc* 1986; 143: 3-45.
- 62** Gundersen, H.J.G., Bendtsen, T.F., Korbo, L., Marcussen, N., Moller, A., Nielsen, K., Nyengaard, J.R., Pakkenberg, B., Sorensen, F.B., Vesterby, A., West, M.J. Some new, simple, and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988; 96: 379-94.
- 63** Gundersen, HJG, Bagger P, Bendtsen TF, Evans SM, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sorensen FB, Vesterby A, West MJ. The new stereological tools: Disector, fractionator, nucleator, and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988; 96: 857-81.

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 64** Gundersen HJG, Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J Microsc* 1987; 147: 229-63.
- 65** Hansen PA, Han DH, Marshall BA, Nolte LA, Chen MM, Mueckler M, Holloszy JO. A high fat diet impairs stimulation of glucose transport in muscle. Functional evaluation of potential mechanisms. *J Biol Chem*. 1998 Oct 2;273(40):26157-63.
- 66** Helge JW, Watt PW, Richter EA, Rennie MJ, Kiens B. Fat utilization during exercise: adaptation to a fat-rich diet increases utilization of plasma fatty acids and very low density lipoprotein-triacylglycerol in humans. *J Physiol*. 2001 Dec 15;537(Pt 3):1009-20.
- 67** Hennig B, Toborek M, McClain CJ. High-energy diets, fatty acids and endothelial cell function: Implications for atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 97-105.
- 68** Hill JO, Melanson EL, Wyatt HT. Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. *J Nutr*. 2000 Feb;130(2S Suppl):284S-288S.
- 69** Howard CV, Reed MG. *Unbiased Stereology: Three dimensional measurement in microscopy*, Oxford, Bios Scientific Publishers, 1998.
- 70** Huang BW, Chiang MT, Yao HT, Chiang W. The effect of high-fat and high-fructose diets on glucose tolerance and plasma lipid and leptin levels in rats. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:120-126
- 71** Hwang IK, Kim IY, Kim DW, Yoo KY, Kim YN, Yi SS, Won MH, Lee IS, Yoon YS, Seong JK. Strain-specific differences in cell proliferation and differentiation in the dentate gyrus of C57BL/6N and C3H/HeN mice fed a high fat diet. *Brain Res*. (2008) 1241:1-6.
- 72** Jensen O. and John E. Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multiitem working memory buffer. *Lisman, Trends in Neurosciences Vol.28 No.2 February 2005*

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 73** Jump DB. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:155–64.
- 74** Kalaivanisailaja J, Manju V, Nalini N. Lipid profile in mice fed a high-fat diet after exogenous leptin administration. *Pol J Pharmacol.* 2003 Sep-Oct;55(5):763-9.
- 75** Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol.* 1997 Nov;42(5):776-82.
- 76** Kamara K, Eskay R, Castonguay T. High-fat diets and stress responsivity. *Physiol Behav.* 1998 Apr;64(1):1-6.
- 77** 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.
- 78** Khakpour-Taleghani B, Lashgari R, Motamedi F, Naghdi N. Effect of reversible inactivation of locus ceruleus on spatial reference and working memory. *Neuroscience.* 2009 Feb 18;158(4):1284-91.
- 79** Kier EL, Kim JH, Fulbright RK, Bronen RA. Embryology of the human fetal hippocampus: MR imaging, anatomy, and histology. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 525–532.
- 80** Killgore WD, Young AD, Femia LA, Bogorodzki P, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods. *Neuroimage,* (2003) 19:1381-1394.
- 81** Kirma C, Akcakoyun M, Esen AM, Barutcu I, Karakaya O, Saglam M, and et al. Relationship between endothelial function and coronary risk factors in patients with stable coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71: 698-702.

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 82** Krieg W.J.S Connections of the cerebral cortex. I. The albino rat. B. Structure of the cortical areas. *J Comp Neurol* 1946; 84: 277–324.
- 83** Lindqvist A, Mohapel P, Bouter B, Frielingsdorf H, Pizzo D, Brundin P, Erlanson-Albertsson C. High-fat diet impairs hippocampal neurogenesis in male rats. *Eur J Neurol*. 2006;13:1385–8.
- 84** 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.
- 85** 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.
- 86** Madsen AN, Hansen G, Paulsen SJ, Lykkegaard K, Tang-Christensen M, Hansen HS, Levin BE, Larsen PJ, Knudsen LB, Fosgerau K, Vrang N. Long-term characterization of the diet-induced obese and diet-resistant rat model: a polygenetic rat model mimicking the human obesity syndrome. *J Endocrinol*. 2010 Sep;206(3):287-96.
- 87** Mayhew TM. A review of recent advances in stereology for quantifying neural structure. *J Neurocytol* 1992; 21: 313-28.
- 88** Mayhew, T.M., Gundersen, H.J.G. If you assume, you can make an ass out of you and me: A decade of the disector for stereological counting of particles in 3D space. *J. Anatomy*, 1996 188:1-15.
- 89** 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.
- 90** Montague MC. The physiology of obesity. *ABNF J*. 2003 May-Jun;14(3):56-60.

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 91** Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*. 1984 May;11(1):47-60.
- 92** Morrison CD, Pistell PJ, Ingram DK, Johnson WD, Liu Y, Fernandez-Kim SO, White CL, Purpera MN, Uranga RM, Bruce-Keller AJ, Keller JN. High fat diet increases hippocampal oxidative stress and cognitive impairment in aged mice: implications for decreased Nrf2 signaling. *J Neurochem*. 2010 Sep;114(6):1581-9
- 93** Müller U. Learning in honeybees: from molecules to behaviour, *Zoology* 105313-320,2002.
- 94** Murase T, Mizuno T, Omachi T, Onizawa K, Komine Y, Kondo H, Hase T, Tokimitsu I. Dietary diacylglycerol suppresses high fat and high sucrose diet-induced body fat accumulation in C57BL/6J mice. *J Lipid Res*. 2001 Mar;42(3):372-8.
- 95** Murray AJ, Knight NS, Cochlin LE, McAleese S, Deacon RM, Rawlins JN, Clarke K. Deterioration of physical performance and cognitive function in rats with short-term high-fat feeding. *FASEB J*. 2009 Dec;23(12):4353-60. Epub 2009 Aug 10.
- 96** Nasu R, Seki K, Nara M, Murakami M, Kohama T. Effect of a high-fat diet on diabetic mother rats and their offspring through three generations. *Endocr J*. 2007 Aug;54(4):563-9.
- 97** Niculescu MD, Lupu DS. High fat diet-induced maternal obesity alters fetal hippocampal development. *Int J Dev Neurosci*. (2009) 27:627-633.
- 98** Noeman SA, Hamooda HE, Baalash AA. Biochemical study of oxidative stress markers in the liver, kidney and heart of high fat diet induced obesity in rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2011 Aug 3;3(1):17.
- 99** Nyengaard JR. Stereologic methods and their application in kidney. *Research J Am Soc Nephrol*, 1999; 10: 1100-1123 (9,11,12,13,14).

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 100** Odaci E, Sahin B, Sonmez OF, et al. Rapid estimation of the vertebral body volume: a combination of the Cavalieri principle and computed tomography images. *EJR*, 2003; 00:1-11 (9,11,12,13,14).
- 101** O'Keefe JH, Nguyen T, Nelson J. (1999). Potential beneficial effects of monounsaturated and polyunsaturated fats in elderly patients with or at risk of coronary artery disease. *Cardiol Elderly*. 3: 5-10.
- 102** Parekh PI, Petro AE, Tiller JM, Feinglos MN, Surwit RS. Reversal of diet-induced obesity and diabetes in C57BL/6J mice. *Metabolism*. 1998 Sep;47(9):1089-96.
- 103** Park HR, Lee J. Neurogenic contributions made by dietary regulation to hippocampal neurogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jul;1229:23-8
- 104** Park HR, Park M, Choi J, Park KY, Chung HY, Lee J. A high-fat diet impairs neurogenesis: involvement of lipid peroxidation and brain-derived neurotrophic factor. *Neurosci Lett*. 2010 Oct 4;482(3):235-9.
- 105** Patel J, Iyer A, Brown L. Evaluation of the chronic complications of diabetes in a high fructose diet in rats. *Indian J Biochem Biophys*. 2009 Feb;46(1):66-72.
- 106** Pawlak R, Skrzypiec A, Sulkowski S, Buczek W. Ethanol-induced neurotoxicity is counterbalanced by increased cell proliferation in mouse dentate gyrus. *Neurosci Lett*. 2002 Jul 19;327(2):83-6.
- 107** Paxinos, G.:The Rat Nervous System, Second Edition, Academic Press, San Diego, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto
- 108** Peckham SC, Entenmann C, Carroll HW. The influence of a hypercaloric diet on gross body and adipose tissue composition in the rat. *J Nutr*. 1962;77:187-97.
- 109** Peleg-Raibstein D, Luca E, Wolfrum C. Maternal high-fat diet in mice programs emotional behavior in adulthood. *Behav Brain Res*. 2012 Aug 1;233(2):398-404.

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 110** Picchi MG, Mattos AM, Barbosa MR, Duarte CP, Gandini Mde A, Portari GV, Jordão AA. A high-fat diet as a model of fatty liver disease in rats. *Acta Cir Bras.* 2011;26 Suppl 2:25-30.
- 111** Rajia S, Chen H, Morris MJ. Maternal overnutrition impacts offspring adiposity and brain appetite markers-modulation by postweaning diet. *J Neuroendocrinol.* (2010) 22:905-914.
- 112** Raygada M, Cho E, Hilakivi-Clarke L. High maternal intake of polyunsaturated fatty acids during pregnancy in mice alters offsprings' aggressive behavior, immobility in the swim test, locomotor activity and brain protein kinase C activity. *J Nutr.* (1998) 128:2505-2511.
- 113** Richard G.M. Morris. Morris water maze. *Scholarpedia* 2008;3(8):6315.
- 114** Rossato JI, Zinn CG, Furini C, Bevilaqua LR, Medina JH, Cammarota M, Izquierdo I. A link between the hippocampal and the striatal memory systems of the brain. *An Acad Bras Cienc.* 2006 Sep;78(3):515-23.
- 115** Royet JP. A method for analysing images. *Progres Neurobiol,* 1991; 37:433-74 (9,11,12,13,14).
- 116** Sandi C, Pinelo-Nava MT. Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural Plast.* 2007;2007:78970.
- 117** Schrauwen P, Schrauwen-Hinderling V, Hoeks J, Hesselink MK. Mitochondrial dysfunction and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Mar;1801(3):266-71.
- 118** Schrauwen P, Westerterp KR. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nutr.* 2000 Oct;84(4):417-27.
- 119** Shapiro A, Tümer N, Gao Y, Cheng KY, Scarpace PJ. Prevention and reversal of diet-induced leptin resistance with a sugar-free diet despite high fat content. *Br J Nutr.* 2011 Aug;106(3):390-7.

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 120** Sohal RS. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. *Free Radic Biol Med.* 2002 Jul 1;33(1):37-44.
- 121** Sullivan EL, Grayson B, Takahashi D, Robertson N, Maier A, Bethea CL, et al. (2010). Chronic consumption of a high-fat diet during pregnancy causes perturbations in the serotonergic system and increased anxiety-like behavior in nonhuman primate offspring. *Neurosci* 30:3826-30.
- 122** Songur A, Özen O. A, Sarsılmaz M, Hipokampus, *Tıp Bilimleri Dergisi.* 21:427-43,2001.
- 123** Song GY, Gao Y, Di YW, Pan LL, Zhou Y, Ye JM. High-fat feeding reduces endothelium-dependent vasodilation in rats: differential mechanisms for saturated and unsaturated fatty acids? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006 Aug;33(8):708-13.
- 124** Souza CG, Moreira JD, Siqueira IR, Pereira AG, Rieger DK, Souza DO, Souza TM, Portela LV, Perry ML. Highly palatable diet consumption increases protein oxidation in rat frontal cortex and anxiety-like behavior. *Life Sci.* (2007) 81:198-203.
- 125** Swanson LW. The hippocampus and the concept of the limbic system.in "Neurobiology of the hippocampus", Seifert W (ed), 1983; New York, Academic Press.
- 126** Taner D, Mefu press, Fonksiyonel Nöroanatomi; 226-22, 1998
- 127** Tannenbaum BM, Brindley DN, Tannenbaum GS, Dallman MF, McArthur MD, Meaney MJ. High-fat feeding alters both basal and stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the rat. *Am J Physiol.* 1997 Dec;273(6 Pt 1):E1168-77.
- 128** Teegarden SL, Scott AN, Bale TL 2009 Early life exposure to a high fat diet promotes long-term changes in dietary preferences and central reward signaling. *Neuroscience* 162:924 –932

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 129** Tozuka Y, Fukuda S, Namba T, Seki T, Hisatsune T. GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cells. *Neuron*. 2005 Sep 15;47(6):803-15.
- 130** Tozuka Y, Kumon M, Wada E, Onodera M, Mochizuki H, Wada K. *Neurochem Int*. Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. (2010) 57: 235-247.
- 131** Trottier G, Koski KG, Brun T, Toufexis DJ, Richard D, Walker CD. Increased fat intake during lactation modifies hypothalamic-pituitary-adrenal responsiveness in developing rat pups: a possible role for leptin. *Endocrinology* (1998) 139:3704-3711.
- 132** Tufan AC, Akdogan I, Turgut G, Adiguzel E. Increased tunel positive cells in CA1, CA2, and CA3 subfields of rat hippocampus due to copper and ethanol co-exposure. *Int J Neurosci*. 2008 May;118(5):647-56.
- 133** Uhley V, Zhong Si Guo F, Buisson A, Savona L, Watkins A and et al. Differential gender response produced by meal and ad lib feedings of a high-fat diet in Osborne-Mendel rats. *Physiol Behav* 1997;62:617-622
- 134** Uzbay IT, Wallis CJ, Lal H, Forster MJ. Effects of NMDA receptor blockers on cocaine-stimulated locomotor activity in mice. *Behav Brain Res* 108: 57-61, 2000.
- 135** Velkoska E, Cole TJ, Morris MJ. Early dietary intervention: long-term effects on blood pressure, brain neuropeptide Y, and adiposity markers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Jun;288(6):E1236-43.
- 136** Vorhees CV, Williams MT (2006). Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc* 1: 848-58.
- 137** Vucetic Z, Kimmel J, Totoki K, Hollenbeck E, Reyes TM. Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes. *Endocrinology*. 2010 Oct;151(10):4756-64.

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 138** Weibel ER. Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. *Int Rev Cytol* 1969; 26: 235-302.
- 139** West MJ. New stereological methods for counting neurons. *Neurobiol Aging* 1993; 14: 275-78.
- 140** West MJ, Slomianka L, Gundersen HJ. Unbiased stereological estimation of the total number of neurons in the subdivisions of the rat hippocampus using the optical fractionator. *Anat Rec.* 1991 Dec;231(4):482-97.
- 141** 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 Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:R1376–84.
- 142** White CL, Pistell PJ, Purpera MN, Gupta S, Fernandez-Kim SO, Hise TL, Keller JN, Ingram DK, Morrison CD, Bruce-Keller AJ. Effects of high fat diet on Morris maze performance, oxidative stress, and inflammation in rats: contributions of maternal diet. *Neurobiol Dis.* 2009 Jul;35(1):3-13. Epub 2009 Apr 15.
- 143** Widy-Tyszkiewicz E, Scheel-Krüger J, Christensen AV. Spatial navigation learning in spontaneously hypertensive, renal hypertensive and normotensive Wistar rats. *Behav Brain Res.* 1993 Apr 30;54(2):179-85.
- 144** Wilkes JJ, Bonen A, Bell RC. A modified high-fat diet induces insulin resistance in rat skeletal muscle but not adipocytes. *Am J Physiol.* 1998 Oct;275(4 Pt 1):E679-86.
- 145** Willett WC. Is dietary fat a major determinant of body fat? *Am J Clin Mntr.* 1998;67:556-62
- 146** Williams, P.L. (Ed.): *Gray's Anatomy, Thirteenth Edition*, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Tokyo, Madrid, Melbourne, (1995).

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 147** Winocur G, Greenwood CE. Studies of the effects of high fat diets on cognitive function in a rat model. *Neurobiol Aging*. 2005 Dec;26 Suppl 1:46-9.
- 148** Witter M.P., Van Hoesen G.W., Amaral D.G. Topographical organisation of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey. *J Neurosci* 9: 216-28, 1989.
- 149** Woods SC, D'Alessio DA, Tso P, Rushing PA, Clegg DJ, Benoit SC, Gotoh K, Liu M, Seeley RJ. Consumption of a high-fat diet alters the homeostatic regulation of energy balance. *Physiol Behav*. 2004 Dec 30;83(4):573-8.
- 150** 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.
- 151** Wu Q, Suzuki M. Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance. *Obes Rev*. 2006 May;7(2):201-8.
- 152** X Zhou, J De Schepper, D De Craemer, M Delhase, G Gys, J Smits and E L Hooghe-Peters. (1998) Pituitary growth hormone release and gene expression in cafeteria-diet-induced obese rats. *Journal of Endocrinology*. (159: 165-72
- 153** 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.
- 154** Yu Y, Wang Q, Huang XF. Energy-restricted pair-feeding normalizes low levels of brain-derived neurotrophic factor/tyrosine kinase B mRNA expression in the hippocampus, but not ventromedial hypothalamic nucleus, in diet-induced obese mice. *Neuroscience*. 2009;160:295–306.

KAYNAKLAR DİZİNİ Devamıdır.

- 155** Zaman MQ, Leray V, Le Bloc'h J, Thorin C, Ouguerram K, Nguyen P. Lipid profile and insulin sensitivity in rats fed with high-fat or high-fructose diets. *Br J Nutr.* 2011 Oct;106 Suppl 1:S206-10.
- 156** Zhang L, Bruce-Keller AJ, Dasuri K, Nguyen AT, Liu Y, Keller JN. Diet-induced metabolic disturbances as modulators of brain homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2009 May;1792(5):417-22.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Bengi YEĞİN
Doğum tarihi ve yeri : 11.01.1985/Beyoğlu
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekâr
İletişim adresleri : Ümit Mah. 2552. Sok. No: 7 Kermes Sitesi 6. Blok D: 12
Ümitköy-ANKARA
bengiyegin@gmail.com

Eğitim Durumu

2010-2012 : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomi Anabilim Dalı (Yüksek Lisans Tez Dönemi)
2003-2007 : Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü
1998-2002 : Çankaya Anadolu Lisesi
1990-1998 : Çankaya İlköğretim Okulu
Yabancı Dil : İngilizce

Mesleki Deneyim

2006 : GATA TIBBİ GENETİK ABD (Staj)

Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar

HADYEK

Yayımlar

Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler:

1. Can OD, Ulupinar E, Ozkay UD, **Yegin B**, Oztürk Y. The effect of simvastatin treatment on behavioral parameters, cognitive performance, and hippocampal morphology in rats fed a standard or a high-fat diet. Behav Pharmacol. 2012 sep;23(5-6):582-92)

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

Sözlü bildiri:

1. Ulupinar E, Can OD, Demir Ozkay U, **Yegin B.** The effect of simvastatin on hippocampal morphology of rats exposed to high-fat diet during pre and postnatal period. 4. ISCAA, Vol.6, O-05, S17, Ankara, 2012

Poster Bildiri:

2. Ulupinar E, Can OD, Demir Ozkay U, **Yegin B.** The effect of simvastatin treatment on morris water maze performance of rats fed a standard or a high-fat diet. 8th Fens Forum of Neuroscience, 91.35, 2847, Barcelona, 2012

3. **Yegin B,** Ulupinar E. The effects of perinatal high-fat diet exposure on the hippocampal functions and morphology. 4. ISCAA, Vol.6, P-65, S58, Ankara, 2012

4. **Yegin B,** Ulupinar E. The effects of perinatal high-fat diet exposure on growth parameters and serum lipid profiles of the offspring. 4. ISCAA, Vol.6, P-166, S58, Ankara, 2012

Bilimsel Etkinlikler

Projeler:

Erken gelişim dönemlerinden itibaren yüksek yağ içerikli diyetle beslenen yavrularda hippocampus morfolojisinin stereolojik yöntemlerle incelenmesi ve davranış parametreleriyle karşılaştırılması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi, 201211D02, 01.02.2012, Yrd. Araştırmacı, 2012.

Katılan Kongreler:

4. International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA), 28 June- July 2012, Ankara

X. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi (USK), 9-12 Nisan 2011, İstanbul

14. Ulusal Anatomi Kongresi (UAK), 28 Haziran-1 Temmuz 2012, Ankara

Joint Meeting of Anatomical Societies Kongresi 19-22 May 2011, Bursa

Katılan kurslar ve eğitim Programları :

ESOGÜ Deney Hayvanları Kullanımı Sertifikası, 2010, Eskişehir

Deneyel ve Klinik Çalışmalarda Nörostereoloji Kursu, 2011, İstanbul