

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**OBEZİTE VE EGZERSİZE BAĞLI
OLARAK BEYİNDE MEYDANA GELEN
FİZYOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN
ARAŞTIRILMASI**

**DOKTORA TEZİ
ZÜBEYDE ERCAN**

2017

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Sinan CANPOLAT

Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Emine KAÇAR



Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR



Prof. Dr. Ahmet AYAR



Prof. Dr. Selim KUTLU



Prof. Dr. Mete ÖZCAN



Yrd. Doç. Dr. Emine KAÇAR



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın yürütülmesine imkan sağlayan, desteğini esirgemeyen çok değerli Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR'a, çalışmama her şekilde destek olan Tez Danışmanım Sn. Yrd. Doç. Dr. Emine KAÇAR'a, Fiziyojji ve Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz Sn. Prof. Dr. Sinan CANPOLAT'a, Sn. Prof. Dr. Mete ÖZCAN'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. İhsan SERHATLIOĞLU'na,

Desteğini her zaman hissettiğim canım arkadaşım Sn. Yrd. Doç. Dr. Sermin ALGÜL'e, bana her türlü yardımlarıyla destek olan arkadaşlarım Sn. Arş. Gör. Nazife ÜLKER'e, Sn. Arş. Gör. Ahmet YARDIMCI'ya,

Fiziyojji yüksek lisans öğrencisi Sn. Fatih TAN'a, Fiziyojji yüksek lisans öğrencisi Sn. Sedef DOĞRU'ya, Fiziyojji doktora öğrencisi Sn. Özgür BULMUŞ'a, Sn. Gökçen Özdemir'e,

Tıp fakültesi Dönem 3 öğrencilerinden Sn. Lizge Kaya'ya ve Sn. Eyyüp Nurullah Koçak'a ve tüm Dönem 3 Öğrencilerine,

Bütün hayatım boyunca beni destekleyen, yanımda duran, çok sevdiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmamın yürütülmesi için 114S179 numaralı proje kapsamında gerekli desteği sağlayan TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
1. ÖZET	1
2.ABSTRACT	3
3.GİRİŞ	5
3.1. Obezite	5
3.1.1. Obezitenin Sınıflandırılması	6
3.1.1.1. İndirek Metotlar	6
3.1.1.1.1. Antropometrik ölçümler	6
3.1.1.1.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	6
3.1.1.1.3. Bel Çevresi	7
3.1.1.1.4. Kalça çevresi	7
3.1.1.1.5. Bel Kalça Oranı	7
3.1.1.1.6. Cilt Kıvrım Kalınlığı	8
3.1.1.1.7. Vücut Yağ Yüzdesi	8
3.1.1.1.8. Biyoelektriksel İmpedans Analizi	8
3.1.1.2. Direk Metotlar	8
3.1.1.2.1. Total Vücut Suyu	8
3.1.1.2.2. Total Vücut Sayımı ve Nötron Aktivasyonu	9
3.1.1.3. Diğer Yöntemler	9
3.1.1.3.1. Vücut Yoğunluğu	9
3.1.1.3.2. Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA)	9
3.1.1.3.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	10
3.1.1.4. Obezitenin Vücut Kompozisyon Tiplerine Göre Sınıflaması	10
3.1.1.5. Vücut Şekline Göre Sınıflama	11
3.1.2. Obezite Epidemiyolojisi	11

3.1.2.1. Türkiye’de Obezite	12
3.1.3. Obezite Etiyolojisi	12
3.2. Adipoz Doku	12
3.2.1. Beyaz Adipoz Doku	14
3.2.2. Kahverengi Adipoz Doku ve Termogenez	14
3.3. Vücut Yağ Dağılımı	15
3.4. Enerji Homeostazisi	16
3.4.1. Enerji Homeostazisinin Santral Düzenlenmesi	16
3.4.1.1. Hipotalamus	17
3.4.1.1.1. Arkuat Nükleus (ARC)	18
3.4.1.1.1.1. Nöropeptit Y (NPY)	20
3.4.1.1.1.2. Agouti-İlişkili Peptit (AgRP)	20
3.4.1.1.1.3. Proopiomelanokortin (POMC)	21
3.4.1.1.1.4. Kokain ve Amfetamin Düzenleyici Transkript (CART)	21
3.4.1.1.2. Lateral Hipotalamik Alan (LHA)	22
3.4.1.1.2.1. Melanin Konsantr Edici Hormon (MCH)	23
3.4.1.1.2.2. Oreksin	23
3.4.1.1.3. Paraventriküler Nükleus (PVN)	24
3.4.1.1.3.1. Oksitosin Nöronları (OXT)	25
3.4.1.1.3.2. Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH)	25
3.4.1.1.3.3. Kortikotropin Serbestleştirici Hormon (CRH)	26
3.4.1.1.4. Ventromedial Nükleus (VMN)	26
3.4.1.1.5. Dorsomedial Nükleus (DMN)	27
3.4.1.2. Parabrakial Nükleus (PBN)	27
3.4.1.3. Beyin Sapı	28
3.4.1.3.1. Nükleus Traktus Solitaryus (NTS)	29
3.4.1.4. Beslenmede Rol Alan Nöropeptitler	29
3.4.1.4.1. Serotonin	29
3.4.1.4.2. Histamin	30
3.4.1.4.3. Dopamin	31
3.4.1.4.4. Nesfatin-1	31
3.4.1.4.5. Beyin Derive Nörotrofik Faktör (BDNF)	32

3.4.1.4.6. Nosisseptin/Orfanin FQ ((N/OFQ)	32
3.4.1.4.7. Noradrenalin	33
3.4.2. Enerji Homeostazisinin Periferik Dzenlenmesi	33
3.4.2.1. Leptin	34
3.4.2.2. İnsülin	36
3.4.2.3. Grelin	36
3.4.2.4. Adiponektin	37
3.4.2.5. Rezistin	37
3.4.2.6. Peptit YY (PYY)	38
3.4.2.7. Glukagon-Benzeri Peptit 1 (GLP-1)	38
3.4.2.8. Kolesistokinin (CCK)	39
3.5. Beslenme Davranışı	39
3.5.1. Hazsal Beslenme	40
3.5.1.1. Ödül ve Ödül Bileşimleri	40
3.5.1.1.1. Ödül devresi ve Dopamin (DA)	41
3.5.1.1.2. Ödül Yolakları	42
3.5.1.2. Hazsal Beslenmeyle İlişkili Beyin Bölgeleri	42
3.5.1.3. Hazsal Besin Alımının Kognitif ve Yönetmel Kontrolü	43
3.6. Obezitenin Nöral Mekanizması	44
3.6.1. Anormal Besin Ödül Süreci	44
3.6.2. Tokluk Hormonlarına Karşı Direnç	44
3.6.2.1. Leptin Direnci	44
3.6.2.2. İnsülin Direnci	45
3.6.3. Beyinde İnflamasyon, Endoplazmik Retikulum Stresi, Otofaj ve Hipoksi	45
3.6.4. Hipotalamusta Sinaptik Plastisite	46
3.6.5. Hipotalamik Nörogenез	47
3.6.6. Glial Hücreler	47
3.7. Obeziteyle İlişkili Metabolik Değişiklikler ve Hastalıklar	48
3.7.1. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet	48
3.7.2. Aterojenik Dislipidemi	48
3.7.3. Kardiyovasküler Hastalıklar	49
3.7.4. Hipertansiyon	49

3.7.5. Metabolik Sendrom	49
3.7.6. Kanserler	50
3.7.7. Uyku Apnesi	50
3.8. Obezite ve Davranış İlişkisi	51
3.8.1. Obezite Öğrenme Ve Hafıza	51
3.8.2. Obezite ve Üreme Davranışı	52
3.8.2.1. Kisspeptin	53
3.8.2.2. Gonadotropin-İnhibitor Hormon (GnIH)	54
3.8.2.3. Ratlarda Cinsel Davranış	54
3.9. Obezite ve Tedavisi	56
3.9.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri (Beslenme, Fiziksel Aktivite/Egzersiz)	56
3.9.2. Farmakoterapi	56
3.9.3. Bariyatrik Cerrahi	57
3.10. Egzersiz	57
3.10.1. Egzersiz ve Enerji Metabolizması	58
3.10.2. Egzersiz ve Hormonal İlişki	60
3.10.2.1. Kan Akışının Yeniden Düzenlenmesi	61
3.10.2.2. Sempatik Sinir Sistemi	61
3.10.2.3. Gastrointestinal Motilite	61
3.10.2.4. İnterlökin-6 (IL-6)	61
3.10.2.5. Serbest Yağ Asit Konsantrasyonu	62
3.10.2.6. Kan Glikoz ve İnsülin Konsantrasyonları	62
3.10.2.7. Laktat	62
3.10.2.8. Vücut Sıcaklığı	63
4. GEREÇ VE YÖNTEM	65
4.1. Deney hayvanları:	65
4.1.1. Deney Gruplarının Belirlenmesi	65
4.1.2. Deney Hayvanlarının Bakımı ve Beslenmeleri	66
4.2. Deney Düzenegi	67
4.2.1. Obezite Çalışmaları	67
4.2.2. Egzersiz Çalışmaları	68
4.2.2.1. Egzersiz Düzenegi	69

4.2.2.2. Egzersiz Programı	69
4.3. Vücut Ağırlıklarının Belirlenmesi	70
4.4. Doku Ağırlıklarının Belirlenmesi	70
4.5. Davranış Testleri	71
4.5.1. Cinsel Davranış Testi (CDT)	72
4.5.2. Zorlu Yüzme Testi (ZYT)	74
4.5.3. Kuyruktan Asma Testi	75
4.5.4. Aydınlık-Karanlık Testi	75
4.5.5. Açık Alan Testi	76
4.5.6. Morris Su Labirenti Testi	77
4.6. İmmünohistokimyasal Çalışmalar	78
4.6.1. Beyin Kesitlerinin Hazırlanması	79
4.6.2. Floresan İmmünohistokimya	80
4.6.3. Antikorlar	81
4.7. Serum Örneklerinde Biyokimyasal Parametrelerin Analizi	82
4.8. Gerçek Zamanlı-Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Gen İfadesi Analizi	82
4.8.1. Total RNA izolasyonu	82
4.8.1.1. Yöntem	82
4.8.2. Spektrofotometrik RNA Ölçümü	83
4.8.2.1. Yöntem	83
4.8.3. Komplementer DNA (cDNA) Sentezi	83
4.8.3.1. Yöntem	83
4.8.4. Kantitatif Gerçek Zamanlı (Real Time)-Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile cDNA Çoğaltımı	84
4.9. İstatistiksel Analiz	86
5. BULGULAR	87
5.1. Vücut Ağırlıklarının Belirlenmesi	87
5.2. Doku Ağırlıklarının Belirlenmesi	89
5.3. Grupların Davranış Test Sonuçları	90
5.3.1. Cinsel Davranış Test Sonuçları	90
5.3.2. Zorlu Yüzme Test Sonuçları	91
5.3.3. Aydınlık-Karanlık Test Sonuçları	93

5.3.4. Açık Alan Test Sonuçları	94
5.3.5. Morris Su Labirenti Testi Sonuçları	95
5.4. İmmünofloresan Çalışmalar	96
5.5. Biyokimyasal Analiz Sonuçları	100
5.6. RT-PCR Yöntemiyle Gen İfadesi Analizi	101
6. TARTIŞMA	103
6.1. Doku Ağırlıkları	104
6.2. Davranış Testleri	104
6.2.1. Cinsel Davranış Testi	105
6.2.2. Depresyon Testleri	107
6.2.3. Anksiyete Testleri	110
6.2.4. Öğrenme Ve Hafıza Testi	115
6.2.5. Biyokimyasal Analiz	119
6.3. RT-PCR Gen İfadesi Analizi	122
7. KAYNAKLAR	151
8. ÖZGEÇMİŞ	172

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Sınıflaması	6
Tablo 2.	Bel Çevresi ve Kardiyovasküler Hastalık Risk İlişkisi	7
Tablo 3.	Kullanılan Normal Sıçan Yemin İçeriği	66
Tablo 4.	Yüksek Yağlı Yem İçeriği (Research Diet)	68
Tablo 5.	Sıçanlara Uygulanan Haftalık Egzersiz Programı	70
Tablo 6.	Davranış Test Programı	71
Tablo 7.	cDNA Karışım Miktarı	84
Tablo 8.	cDNA Sentezi için Uygulanan PCR Programı	84
Tablo 9.	RT-PCR Yöntemiyle Analiz Edilen Genlerin Listesi	85
Tablo 10.	RT-PCR İçin Her Bir Kuyucuğa Konan Bileşikler	86
Tablo 11.	Uygulanan RT-PCR Programı	86
Tablo 12.	Grupların 16. ve 22. Haftalardaki Ortalama Vücut Ağırlıkları	87
Tablo 13.	Grupların Ortalama Doku Ağırlıkları	90
Tablo 14.	Cinsel Davranış Test Sonuçları	91
Tablo 15.	Zorlu Yüzme Test Sonuçları	92
Tablo 16.	Kuyruktan Asma Test Sonuçları	93
Tablo 17.	Aydınlık-Karanlık Test Sonuçları	94
Tablo 18.	Açık Alan Test Sonuçları	95
Tablo 19.	Morris Su Labirenti Test Sonuçları	96
Tablo 20.	Arkuat Nükleustaki Kisspeptin İmmünoaktivitesi Gösteren Hücre Sayısı	97
Tablo 21.	Serum Örneklerinde Biyokimyasal Analiz Sonuçları	101
Tablo 22.	RT-PCR Yöntemiyle Gen İfadelerinin Hipotalamus ve Hipokampus Bölgelerinde Kat Artışı Olarak Gösterilmesi	101
Tablo 23.	RT-PCR Yöntemiyle Gen İfadelerinin Prefrontal Korteks ve Corpus Striatum Bölgelerinde Kat Artışı Olarak Gösterilmesi	102

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Sıçan Beyninde Besin Alımının Düzenlenmesiyle İlişkili Ana Hipotalamik Bölgeler.	18
Şekil 2.	Arkuat Nükleusta Enerji Homeostazisinin Kontrolü.	19
Şekil 3.	Hipotalamus, Beyinsapı ve Mezolimbik Ödül Devresi Arasındaki Etkileşim.	28
Şekil 4.	Erkek ve Dişi Cinsel Davranışında Seksüel Cevap Döngüsü.	55
Şekil 5.	Egzersiz İndüklü Santral ve Periferel Faktörlerin Santral ve Periferel Enerji Homeostazisiyle İlişkisi.	59
Şekil 6.	Sıçan Beyin Atlasında Arkuat Nükleusun Gösterilmesi.	81
Şekil 7.	Grupların 16. Hafta ve 22. Haftadaki Ortalama Vücut Ağırlıkları	88
Şekil 8.	Tüm Çalışma Boyunca Grupların Haftalık Ortalama Ağırlık Değişimleri	89
Şekil 9.	Zorlu Yüzme Testi	92
Şekil 10.	Kuyruktan Asma Testi	93
Şekil 11.	Aydınlık Karanlık Testi	94
Şekil 12.	Açık Alan Testi	95
Şekil 13.	Morris Su Labirenti Test Sonuçları	96
Şekil 14.	Arkuat Nükleustaki Kisspeptin İmmünoaktivitesi Gösteren Hücre Sayısı	98
Şekil 15.	Pozitif Kontrol (Orşidektomi) Grubunda Arkuat Nükleusta Kisspeptin İmmünoaktivitesi	98
Şekil 16.	Kontrol Grubunda Arkuat Nükleusta Kisspeptin İmmünoaktivitesi.	99
Şekil 17.	Egzersiz Grubunda Arkuat Nükleusta Kisspeptin İmmünoaktivitesi.	99
Şekil 18.	Obez Grupta Arkuat Nükleusta Kisspeptin İmmünoaktivitesi.	99
Şekil 19.	Obez+Egzersiz Grubunda Arkuat Nükleusta Kisspeptin İmmünoaktivitesi.	100

KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AgRP	: Aguti İlişkili Peptit
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARC	: Arkuat Nükleus
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BDNF	: Beyin Derive Nörotrofik Faktör
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CART	: Kokain Amfetamin İlişkili Transkript
CDT	: Cinsel Davranış Testi
CRH	: Kortikotropin Salıverici Hormon
DA	: Dopamin
DAPI	: Diamidin-2-Fenilindol Dihidroklorid
DMN	: Dorsomedial Nükleus
GABA	: Gamma Aminobitürik Asit
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptit-1
GnIH	: Gonadotropin İnhibitör Hormon
GnRH	: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IL-6	: İnterlökin-6
İCV	: İntraserebroventriküler
JAK-2	: Janus Kinaz-2
Kiss 1-R	: Kisspeptin Reseptör 1
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LHA	: Lateral Hipotalamik Alan
MC3R	: Melanokortin 3 Reseptör
MC4R	: Melanokortin 4 Reseptör
MCH	: Melanin Konsantr Edici Hormon
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

N/OHQ	: Nosiseptin/Orfanin FQ
NAC	: Nükleus Akkümbens
NPY	: Nöropeptit Y
NTS	: Nükleus Traktus Solitaryus
NUCB2	: Nükleobindin 2
ObRa, LRa	: Leptin Kısa Form Reseptörü
ObRb, LRb	: Leptin Uzun Form Reseptörü
OFC	: Orbitofrontal Korteks
OXT	: Oksitosin
PACAP	: Hipofizer Adenilat Siklaz Aktive Edici Peptit
PBN	: Parabrakial Nükleus
PBS	: Fosfat Tampon Solüsyonu
PFC	: Prefrontal korteks
POMC	: Proopiomelanokortin
PVN	: Paraventriküler Nükleus
PYY	: Peptit YY
RFRP	: RFamid ilişkili peptit
RT-PCR	: Gerçek Zamanlı -Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TC	: Total Kolesterol
TG	: Trigliserid
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TPH	: Triptofan Hidroksilaz
TRH	: Tirotropin Serbestleştirici Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VMN	: Ventral Medial Hipotalamus
VTA	: Ventral Tegmental Alan
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YYD	: Yüksek Yağlı Diyet
ZYT	: Zorlu Yüzme Testi
α-MSH	: α -Melanosit Stimüle Edici Hormon
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin (Serotonin)

1. ÖZET

Bu çalışmada, diyet indüklü obezite ve egzersiz ile beyinde enerji metabolizması ile doğrudan veya dolaylı olarak ilgisi olduğu kabul edilen nörotransmitterler ve nöropeptitler ve bunlara ait reseptörlere ilişkin gen ifadelerindeki değişiklikler araştırılmıştır. Yapılan davranış testleriyle de obezite ve egzersizin kognitif, afektif ve seksüel işlevler üzerindeki etkileri gözlenmiştir. Böylelikle obezite ve egzersizin etkilerinin altında yatan hücresel mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik çalışmaların yapılması amaçlanmıştır.

Çalışmada 40 adet erkek Sprague-Dawley türü sıçan sütün kesildikten sonra her grupta 10 hayvan olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrılmıştır: Grup I (Kontrol), Grup II (koşubandında egzersiz yaptırılan grup), Grup III (diyet indüklü obezite oluşturulan grup) ve Grup IV (egzersiz yaptırılan ve obezite oluşturulan grup). Obezite modeli için yağdan zengin diyet uygulanmıştır. Tüm gruplara çalışma süresince belli periyotlarda davranış testleri uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda, hayvanlardan biyokimyasal analiz için kan örnekleri, immünofloresan ve gen ifadesi analizi için de beyin örnekleri alınmıştır. Hipotalamusun arkuat nükleusunda (ARC) kisspeptin ekspresyonları immünofloresan yöntemle incelenmiştir. Ayrıca hipotalamus, hipokampus, prefrontal korteks ve corpus striatum bölgelerinde obezite ve egzersizle ilişkili gen ifadeleri Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemiyle (RT-PCR) analiz edilmiştir.

Yapılan davranış test sonuçlarına bakıldığında genel olarak yüksek yağlı diyet indüklü obez grupta öğrenme güçlükleri ile anksiyete ve depresyon semptomlarının diğer gruplara kıyasla arttığı gözlenmiştir. Cinsel davranış test sonuçlarına göre ise obez grupta cinsel performansın belirgin düzeyde azaldığı görülmüştür. Bu

hayvanlara egzersiz yaptırıldığında semptomların gerilediği gözlenmiştir. Bu çalışmada ilk kez gerçekleştirilen arkuat nükleusta kisspeptin ekspresyonlarındaki değişimler ve gen ifadesi analiziyle ortaya konulan sonuçlar davranış testleriyle gösterilen etkilerin altında yatan mekanizmaları açıklayıcı niteliktedir. Sonuç olarak obezite ve egzersizin enerji metabolizması, afektif, kognitif ve cinsel işlevlerdeki etkileri, yapılan biyokimyasal, gen analizi ve immünohistokimyasal çalışmaların neticesinde beyinde hücrel ve moleküler düzeyde meydana gelen değişiklikler ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, egzersiz, beyin, nörotransmitter, davranış

2. ABSTRACT

Investigation of Physiopathological Changes Caused by Obesity and Exercise in the Brain

In this study, changes by diet-induced obesity and exercise in gene expression of neurotransmitters and neuropeptides and their receptors, which are considered to be directly or indirectly related to energy metabolism in the brain, have been investigated. Through the behavioral tests, the effects of obesity and exercise on cognitive, affective and sexual functions were observed. Thus, it is aimed to elucidate the cellular mechanisms that underlie the effects of obesity and exercise.

In the study, 40 male Sprague-Dawley rats were divided into 4 groups with 10 animals in each group after they were weaned: Group I (Control), Group II (exercise trained with motorize treadmill), Group III (diet-induced obesity) and Group IV (diet induced obesity and exercise trained group). For the obesity model fat-rich diet were applied. Behavioral tests were applied to all groups during certain periods during the study. At the end of the study, blood samples were taken from the animals for biochemical analysis and brain samples were taken for immunofluorescence and gene expression analysis. Expression of kisspeptin in the arcuate nucleus (ARC) of the hypothalamus was examined with immunofluorescence method. In addition, obesity and exercise-related gene expressions in the hypothalamus, hippocampus, prefrontal cortex and corpus striatum regions were analyzed with Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR).

The behavioral test results showed that anxiety and depression symptoms generally increased in the high fat diet induced obese group compared to the other groups. Sexual behavior test results showed that sexual performance decreased

significantly in the obese group. It has been observed that when these animals are exercised, their symptoms are delayed. Changes in the expression of kisspeptin in the arcuate nucleus for the first time in this study and the results revealed by gene expression analysis are explanatory of the mechanisms underlying the effects shown by the behavioral tests. In conclusion, the effects of obesity and exercise on energy metabolism, affective, cognitive and sexual functions have been tried to explain with biochemical, gene analysis and immunohistochemical studies in the brain by the changes at the cellular and molecular level.

Keywords: Obesity, exercise, brain, neurotransmitter, behaviour

3. GİRİŞ

Obezite, enerji alımı ve enerji tüketimi arasındaki imbalanstan kaynaklanmaktadır. Enerji dengesini sürdürmek için periferik dokularla santral sinir sistemi (SSS) arasında sürekli bir iletişimin olması gereklidir ve bu iletişimin önemli bir parçasını beyin-bağırsak eksenini oluşturmaktadır. Beyin-bağırsak eksenini; gastrointestinal sistemi (gis), kalori alımına ve sonrasında besin alımını kontrol eden santral cevaplara hazırlamak için üretilen nöral, hormonal ve beslenme sinyallerinden oluşur. Böylelikle besinlerin kullanılması ve enerji tüketiminin düzenlenmesi için bir dizi kompensatuar mekanizma başlatılarak enerji homeostazisinin sürdürülmesi sağlanır (1).

3.1. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre obezite; vücut yağ yüzdesinin sağlık ve refahın bozulmasına neden olacak düzeyde artışıyla görülen bir durum olup, prevalansının endişe verici düzeylere çıkmasından dolayı "küresel bir salgın" olarak bildirilmiştir (2). Genetik, diyet alışkanlıkları, enerji tüketimi, yaşam tarzı, beslenme ve metabolik faktörlerle adipozite metabolizmasının kompleks etkileşimi sonucu oluşmaktadır (3). Gelişmiş toplumlarda her iki cinsten ve tüm yaş gruplarındaki en yaygın sağlık problemlerinden biri olan obezite WHO'ya göre; kanser, tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve daha birçok kronik hastalığın meydana gelmesinde önemli bir risk faktörüdür (2,4). Bu patolojinin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması, obezite ve buna bağlı olarak meydana gelen patolojilerin önlenmesinde, tedavisinde ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kritik öneme sahiptir (5).

3.1.1. Obezitenin Sınıflandırılması

Adipoz dokunun endokrin ve inflamatuvar rollerinden dolayı obezitenin, vücut ağırlığındaki artıştan ziyade, vücut yağ kompozisyonu ve dağılımı temelinde sınıflandırılması gereklidir (3).

3.1.1.1. İndirek Metotlar

3.1.1.1.1. Antropometrik ölçümler

Obezite göstergesi olarak kullanılan antropometrik ölçümler; vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, bel kalça oranı, cilt kalınlığı ve vücut yağ yüzdesidir (6).

3.1.1.1.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Günümüzde obezitenin sınıflamasında ve tanısında yaygın olarak WHO'nun belirlediği VKİ kullanılmaktadır (7). VKİ, kilogram olarak ağırlığın boyun metrekaresine bölünmesiyle hesaplanmaktadır (8,9) (Tablo 1).

Tablo 1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Sınıflaması

SINIFLAMA	Vücut Kitle İndeksi, kg/m ²
Zayıf	<18.5
Normal kilolu	18.5–24.9
Aşırı kilolu	25.0–29.9
Obez	
Sınıf I	30.0–34.9
Sınıf II	35.0–39.9
Sınıf III	≥40.0

VKİ, görece olarak yağlanmanın miktarını aritmetik olarak gösteren bir formüldür ve epidemiyolojik çalışmalarda hastalık riskini tahmin etmek ve değerlendirmek için kullanılmaktadır (3).

3.1.1.1.3. Bel Çevresi

Bel çevresi ölçümü, çıplak deride 10. kosta ile iliak krista arasındaki bölgenin orta noktasından yapılmaktadır (10). Bel çevresi, vücut yağ dağılımı ile kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmede kullanılmaktadır ve visseral adipoziteyi yansıtmaktadır (11). Bel çevresi değerlendirme ölçütleri Tablo 2’de verilmiştir (12). Sağlıklı ya da aşırı kilolu bireylerde dahi bel çevresi yüksek olduğunda obeziteyle ilişkili hastalık risklerinin arttığı gösterilmiştir (13).

Tablo 2: Bel Çevresi ve Kardiyovasküler Hastalık Risk İlişkisi

Bel çevresi	Yüksek risk
Erkek	> 102 cm (40 inç)
Kadın	> 88 cm (35 inç)

3.1.1.1.4. Kalça çevresi

Kalçanın en geniş yerinden ölçüm yapılan kalça çevresi, glütöfemoral bölgedeki yağ kitlesi, kas kitlesi ve kemik gibi vücut kompozisyonunun farklı kısımları hakkında fikir vermektedir (3).

3.1.1.1.5. Bel Kalça Oranı

Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle elde edilen ve vücuttaki yağ dağılımının belirlenmesinde kullanılan bir parametredir. Hem subkutanöz hem de abdominal yağ doku göstergesi olarak kullanılan bel kalça oranının erkeklerde 0,90 cm, kadınlarda ise 0,85 cm’den büyük olması metabolik hastalık risklerini önemli derecede artırmaktadır (14).

3.1.1.1.6. Cilt Kıvrım Kalınlığı

Kaliper denilen bir alet yardımıyla vücudun çeşitli bölgelerindeki subkutanöz yağ doku kalınlığını ölçen bir yöntemdir. Cilt kıvrım kalınlığıyla ilgili referans bölgeler triseps ve subskapular bölgelerdir (15).

3.1.1.1.7. Vücut Yağ Yüzdesi

Obezite sadece vücut ağırlığının fazla olması değil vücut yağ oranının da normalden fazla olmasıdır. WHO'ya göre vücut yağ yüzdesinin kadınlarda $>35\%$, erkeklerde $>25\%$ olması obezitenin göstergesidir (16).

3.1.1.1.8. Biyoelektriksel İmpedans Analizi

Biyoelektriksel impedans analizi, çok küçük alternatif elektrik akımına karşı vücut direncinin ölçülerek toplam vücut suyu, yağsız kitle ve yağ kitesinin analiz edildiği bir yöntemdir (15). Elde edilen impedans değerinin sabit denklemlerde yerine konulmasıyla vücut yağ yüzdesi, vücut yağ miktarı, yağsız vücut yüzdesi, yağsız vücut kitesi, vücut su yüzdesi, vücut su miktarı, VKİ gibi vücut kompozisyonları hesaplanmaktadır (17).

3.1.1.2. Direk Metotlar

3.1.1.2.1. Total Vücut Suyu

Su, vücutta en fazla bulunan moleküldür ve total vücut suyu hacmi izotop dilüsyon yöntemiyle ölçülmektedir. Su, yağsız kitleyle görece olarak stabil bir ilişki sürdürür bu nedenle normal bireylerde ölçülen su/izotop dilüsyon hacimleri yağsız kitle ve yağ doku miktarının tahmin edilmesine imkan verir. Ancak bu yöntemin obezlerde kullanımında bazı sınırlamalar vardır. Total vücut suyunun yağsız kitle içerisindeki oranı $\% 73$ 'tür ve bu oran $\% 67-80$ arasında değişir. Adipoz dokuda ise

bu oran %15-30 arasındadır ve bu oran obeziteyle birlikte artar. Bu oranlar kadınlarda erkeklere göre ve obezitede daha yüksektir ve bu da tahmin edilen yağsız kitlenin daha az, yağ miktarının ise daha fazla olmasına yol açar (15).

3.1.1.2.2. Total Vücut Sayımı ve Nötron Aktivasyonu

Total vücut sayımında, vücuttaki doğal radyoaktif potasyum 40 (40K) miktarı ölçülmektedir. Potasyum tüm hücre gövdelerinde bulunur ve potasyumun ölçümü yaklaşık vücut hücre kitlesini verir. Yağsız kitlede potasyumun sabit konsantrasyonda olduğu varsayılarak ve total vücut potasyumu bilindiğinden yağsız kitle tahmin edilebilir (15). Nötron aktivasyon tekniği ise vücut kompozisyonun belirlenmesinde kullanılan ve doğruluk oranı yüksek bir metottur. Bu teknikte vücuttaki karbon, nitrojen, sodyum ve kalsiyum gibi birçok element ölçülebilir. Vücuttaki protein miktarını tahmin etmek için nitrojen ölçümü yapılır ve yağsız kitle bileşimleri de analiz edilmektedir (15).

3.1.1.3. Diğer Yöntemler

3.1.1.3.1. Vücut Yoğunluğu

Hidrodansitometri (yaygın olarak 'su altı tartımı' olarak kullanılır) vücut ağırlığı, vücut hacmi ve rezidüel akciğer hacim ölçümleri kullanılarak vücut kompozisyonunun tahmin edilmesi yöntemidir (15).

3.1.1.3.2. Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA)

Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri, DEXA, total vücut kompozisyonunu değerlendiren bir yöntemdir. Bu yöntemde bir X-ray kaynağı olan tüm vücut tarayıcı ile kemik mineral düzeyi ve yağ kitlesinin ölçümü yapılmaktadır (18).

3.1.1.3.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde kullanılan popüler tekniklerdir (15). Doğruluğu ve hassasiyetleri yüksek olan bu yöntemler, VKİ değeri 35 ve üstündeki bireylerde kullanım zorluğu ve pahalı yöntemler olmaları, BT'nin de ayrıca çocuk ve hamilelerde radyasyon sebebiyle kullanılamaması bu yöntemlerin dezavantajlarındandır (19).

3.1.1.4. Obezitenin Vücut Kompozisyon Tiplerine Göre Sınıflaması

Günümüzde vücut yağ kompozisyonu ve dağılımına göre yaygın olarak dört obez fenotip tanımlanmıştır (3).

NWO; Normal Kilolu Obez. Normal VKİ (18.5-24.9 kg/m²) değerine sahip olup vücut yağ yüzdesi ile vasküler inflamasyon ve kardiyometabolik hastalık riskinin yüksek olduğu sınıftır (18, 20).

MONW; Normal Kilolu, Metabolik Olarak Obez. Bu bireyler normal kilo ve normal VKİ değeri olan ancak metabolik sendromun gelişme ihtimalini artıran metabolik karakteristiklere sahip olan bireylerdir (3).

MHO; Metabolik Olarak Sağlıklı Obez. Obez fenotipi olan fakat herhangi bir metabolik anormalliğin görülmediği tiptir (3).

MUO; Metabolik Olarak Sağlıksız Obez. Bu bireyler yüksek visseral yağ kitlesine sahip olup, tip 2 diyabet, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom gelişim riski yüksek bir tiptir (3).

3.1.1.5. Vücut Şekline Göre Sınıflama

Obezite vücut şekline göre 1947 yılında Professor Jean Vague tarafından 'android' ve 'jineoid' tip olarak sınıflanmıştır. Android obezite, yağ dokusunun tercihen üst vücut bölgesinde biriktiği ve diyabet ve kalp hastalıklarıyla yakından bağlantılı olan bir tiptir (9). Jineoid tip obezite ise tercihen kalça ve uyluk bölgelerindeki yağ doku birikimi olup kadın obezitesi olarak tanımlanmıştır ve bu tip obezitenin komplikasyonlarla daha az ilişkili olduğunu belirtmiştir (9). Android ve jineoid obezite için, sırasıyla "elma ve armut şekli" obezite kavramları da yaygın olarak kullanılmaktadır (9).

3.1.2. Obezite Epidemiyolojisi

Obezite 21. yüzyılda halk sağlığını tehdit eden en önemli problemlerden biridir. WHO'ya göre 1980 yılından bu yana obezitenin görülme sıklığı 2 kattan daha fazla artış göstermiştir (21). 2014 yılında 1,9 milyarın üzerinde 18 yaş ve üzeri yetişkinin aşırı kilolu ve bunların 600 milyonunun obez olduğunu bildirmiştir. Bu bireylerden 18 yaş ve üzeri bireylerin yaklaşık % 39'u aşırı kilolu, % 13'ü ise obezdir (21). 2030 yılında ise Amerikalıların % 86,3'ünün aşırı kilolu veya obez olabileceği tahmin edilmektedir (22). Obezitenin görülme sıklığı sadece yetişkinlerde değil aynı zamanda çocuklarda ve ergenlik dönemindeki bireylerde de gün geçtikçe artmaktadır (23). Çocuklardaki istatistikler ise endişe verici bir artış göstermektedir (24,25). 2010 yılında Dünya çapında 5 yaş altı yaklaşık 43 milyon çocuğun aşırı kilolu olduğu rapor edilmiştir (26). Obezite, gelişmekte olan ülkelerde de dikkatleri çekmektedir (27). Çin'de 2008 yılında 200 milyondan fazla insanın aşırı kilolu, 90 milyonun üzerinde de obez popülasyon olduğu açıklanmıştır. Bu sayının ilerleyen 10

yılda obezlerin 200 milyondan fazla ve aşırı kiloluların da 650 milyondan fazla olabileceği düşünülmektedir (28).

3.1.2.1. Türkiye’de Obezite

Ülkemizde de diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi obezite görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010” ön çalışma raporuna göre obezite görülme oranı; erkeklerde %20,5, kadınlarda % 41, toplam popülasyonda ise % 30,3 olarak rapor edilmiştir. Çocuk ve adolesanlarda yapılan çalışmada ise; 0-5 yaş grubunda obezite görülme oranı % 8,5, 6-18 yaş grubunda görülme oranı % 8,2 olarak gösterilmiştir. Obezite görülme oranı 2008 yılında % 15,2 iken, 2014 yılında bu oran % 31,1 artış göstererek %19,9’a ulaşmıştır. Artış oranı, kızlarda % 32,3, erkeklerde ise % 24 olarak belirlenmiştir (29).

3.1.3. Obezite Etiyolojisi

Obeziteye yol açan nedenler oldukça fazladır ve etiolojisi çok iyi bilinmemektedir. Günümüzdeki mevcut bilgilere dayanarak obezite etiolojisi genellikle kaloriden zengin yiyeceklerin fazla tüketimine ve fiziksel inaktiviteye dayandırılmaktadır (23, 24, 30). Bu gibi ana faktörlerin yanısıra, yaşam tarzı, yaş, cinsiyet, cinsiyet hormonları, genetik, etnisite, endokannabinoid sistem, büyüme hormonu, hipotalamo-hipofiz-adrenal eksen, stres, glikokortikoidler, fruktozdan zengin beslenme gibi faktörler de obezite etiolojisinde rol oynamaktadır (9).

3.2. Adipoz Doku

Adipoz dokunun ‘pasif enerji kaynağı’ olarak görüldüğü klasik bakış şimdilerde tüm vücut fizyolojisini düzenleyen, çeşitli hormonlar, büyüme faktörleri

ve sitokinler gibi birçok biyoaktif madde üreten oldukça aktif ve kompleks bir doku olduğu düşüncesine doğru kaymıştır (31,32).

Adipoz doku ağırlıklı olarak, deri altında (subkutanöz yağ doku) veya göğüs ile karın boşluklarında (visseral yağ doku) olmak üzere vücudun her tarafında yayılmıştır (21). Başlıca 2 tip adipoz doku bulunmaktadır: beyaz adipozitlerden oluşan beyaz yağ doku ve kahverengi adipozitlerden oluşan kahverengi yağ doku (21). Bu 2 tip yağ hücresinden başka ayrıca 'bej adipozit' denilen ve termojenik olarak indüklenebilen üçüncü bir adipozit tipi vardır (33). Adipoz dokunun yaklaşık 1/3'ü adipozit denilen yağ hücresinden, geri kalan 2/3'lük kısmı küçük kan damarları, konnektif doku matriksi, sinir doku ve gelişiminin çeşitli aşamalarında bulunan preadipozitler gibi stromal vasküler hücrelerden oluşmaktadır (32). Yağ dokusunun tüm bu bileşenleri, yemeklerden sonra adipozitlerde yağ asit depolanmasına ve öğünler arasında ise tüm vücuda enerjinin dağıtılmasına izin veren entegre bir birim gibi işlev görmektedir (32). Doğumdan sonra yağ dokusu, preadipozit hücre prekürsörlerinin proliferasyonu ve var olan yağ hücre boyutunun artmasıyla birlikte hızlı bir şekilde düzenlenir. Bundan sonra yaşam boyunca çevresel faktörlerin etkisiyle özellikle beslenme durumuna uygun bir şekilde yeni yağ hücreleri üretilir (34,35). Genel olarak, her iki cinsiyette tüm vücutta ortalama adipozit büyüklüğü adipozit seviyesiyle birlikte artar fakat aşırı obezlerde bir platoya ulaşır (9). Bu plato indirek olarak günlük diyetle alınan fazla yağın depolanması için büyük adipozitlerin varlığının yeni adipozitlerin üretimini tetikleyebildiğini göstermektedir (9). Diğer taraftan, yetişkinlerde adipozitlerin yaşıyla ilgili yapılan çalışmalarda yeni adipozitlerin düşük hızdaki üretimi adipoz dokunun hipertrofisiyle ilişkilirken, yüksek hızdaki üretimi hiperplazisiyle ilişkili bulunmuştur (36).

Obezitede yağ doku kitlesinin ve hücrel işlevlerin artması sadece adipozit sayısında ve boyutundaki artışla sınırlı değildir. Özellikle, obezite geliştikçe yağ dokusunda makrofajların ilerleyici bir infiltrasyonu gözlenir (37). Bu biriken makrofajlar esas olarak obez yağ dokuda Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α), İnterlökin-6 (IL-6) gibi inflamasyonla ilişkili genlerin artışına yol açar (38). Bu artış, obezitedeki yağ dokunun 'obezit' olarak tanımlanan proinflamatuvar durumuna yol açmaktadır (39).

3.2.1. Beyaz Adipoz Doku

Vücudun en büyük enerji kaynağı olan beyaz adipoz doku, total vücut ağırlığının yaklaşık % 50-60'ını oluşturan metabolik olarak en aktif dokulardan biridir (21). Beyaz yağ dokuyu oluşturan adipozitler, bir tane lipit damlacığı ile küçük bir sitozolik kısımdan oluşmuştur (21). Adipozitler enerjinin depolandığı ve salıverildiği hücreler olup değişik boyutlardadırlar (20-200 μ m çap) (40). Adipozitler aşırı kalori alımı olduğunda enerjiyi trigliserid şeklinde depolarlar ve enerji ihtiyacı doğduğunda serbest yağ asidi ve gliserol olarak salıverirler (41). Adipozitler aşırı trigliserid varlığında hacimlerini artırarak neredeyse sınırsız büyüme kapasitesine ulaşabilirler (42). Adipozitler ayrıca adipokin veya adipositokin olarak tanımlanan birçok biyoaktif protein sekrete etmektedirler (43). Sekrete edilen bu proteinler aracılığıyla adipoz doku depolarındaki hücreler birbirleriyle ve beyin, karaciğer ve kas gibi diğer organlarla iletişim kurarlar (44).

3.2.2. Kahverengi Adipoz Doku ve Termogenez

Kahverengi adipoz doku, multiloküler olup mitokondri içeriği yönüyle oldukça zengindir (21). Kahverengi adipozitler kemirgenlerde başlıca interskapular, perirenal ve abdominal bölgelerde bulunur ve burada zengin inervasyon ve

vaskularizasyona sahiptirler. Yetişkin insanlarda ise boynun alt kısmında ve supraklavikular bölgede bulunmaktadır (45). Kahverengi adipoz doku termogenezi özellikle kemirgen ve infantlarda soğuğa karşı vücut ısısını sürdürmede gerekli olup büyük önem taşımaktadır. Kahverengi adipozitler, yağ asitleri ve glikozu oksitleyerek ısı üretirler. Bağlanmamış protein 1 (UCP-1), spesifik olarak kahverengi adipozitlerde eksprese edilen mitokondrial bir proton kanalıdır, mitokondrial solunum ve oksidatif fosforilasyon ile adenosin trifosfat (ATP) üretilir ve yakıt yandığında ısı olarak dağılır (46).

3.3. Vücut Yağ Dağılımı

Obezitede sadece yağ kitlesinin miktarında değil aynı zamanda vücuttaki yağın bölgesel dağılımında da farklılıklar bulunmaktadır. Yağ doku dağılımı genel yağlanmaya göre metabolik ve kardiyovasküler risklerde daha önemli bir belirteçtir (3). VKİ kullanılarak bölgesel vücut yağ dağılımının heterojenitesi hesaba katılmadığında adipoz dokunun vücudun her yerinde eşit bir şekilde dağıldığı varsayılabilir (47). Shen ve arkadaşları insan adipoz dokunun anatomik lokalizasyonunu gösteren sistematik bir sınıflama yaparak tüm vücuttaki adipoz dokuyu genel olarak subkutanöz ve internal adipoz doku olmak üzere 2 ana bileşime ayırmışlardır. Subkutanöz adipoz doku; deri ile kasın fascia ve aponörozisleri arasında yer alan tabaka olup genellikle meme adipoz dokusunu da içerir (48). İnternal adipoz doku ise intratorakal ve intraabdominopelvik adipoz dokudan oluşur. İlki perikardial adipoz dokuyu içerirken, ikincisi intraperitoneal ve ekstraperitoneal adipoz dokuyu içerir. İnteraperitoneal adipoz doku, büyük omentum ve mezenter olmak üzere iki ana komponentten oluşur, retroperitoneal adipoz doku ise preperitoneal ve retroperitoneal adipoz dokuyu içerir (48). Yaygın olarak kullanılan

"visseral yağ dokusu" tanımına karşı gelen bölme, genellikle belirsiz olarak omentum, mezenter ve aynı zamanda ekstraperitoneal adipoz dokuyu içerir (48).

3.4. Enerji Homeostazisi

Obezite; enerji homeostazisinin kronik olarak bozulmasının bir sonucudur. Enerji homesotazisi; enerji alımıyla enerji tüketimi arasındaki dengenin sürdürülmesidir. Organizmalar homeostaziyi sürdürmede birçok mekanizma geliştirmişlerdir. Enerji elde etmek için karbonhidrat, yağ, protein olarak alınan besinler sindirim sisteminde parçalanır, absorbe olurlar ve ATP, karbondioksit, su ve ısı üretilir. Bu işlem enerji homeostazisini tanımlayan eşitliğin girdi tarafına eklenir. Homeostatik dengenin çıktığı tarafında ise bazal metabolizma hızı, termogenez, diyet indüklü termogenez ve fiziksel aktivite gibi birçok olay enerji tüketimine katkı sağlar. Beslenme davranışının düzenlenmesi ve enerji alımı, SSS'nin enerji dengesini etkilemesiyle gerçekleşir (46).

3.4.1. Enerji Homeostazisinin Santral Düzenlenmesi

Besin alımı ve enerji homeostazisi beyinde hipotalamus ve beyinsapındaki nöronal işlevler ile düzenlenmektedir. SSS; periferal, metabolik, endokrin ve nöronal sinyalleri hızlı bir şekilde değerlendirmekte, akut ve kronik ihtiyaçlara uygun olarak hem periferal metabolizmayı hem de davranışsal paternleri düzenlemektedir (49). Hipotalamus, özellikle enerji dengesinde insülin, leptin ve grelin gibi kısa ve uzun süreli değişiklikleri bildiren sinyaller gibi periferik metabolik bilgilerin işlendiği ve entegre edildiği ana beyin bölgesidir. Metabolik duruma bağlı olarak hipotalamik nükleuslardaki sinyal entegrasyonu esas olarak yemeği başlatmaya katkıda bulunur.

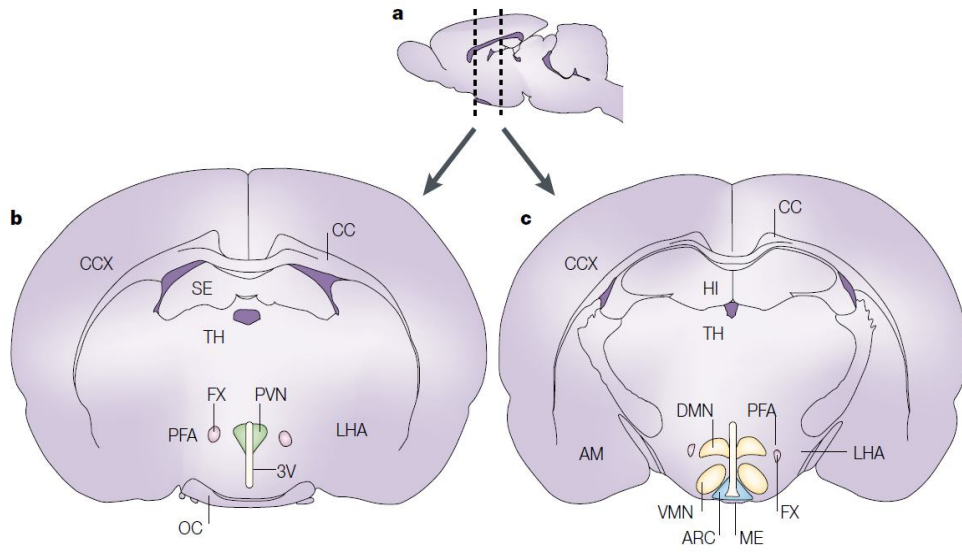
Beyinsapı ise, yemenin sonlandırılmasına katkıda bulunan esas olarak gastrointestinal traktustan gelen kısa süreli sinyalleri entegre etmektedir (50).

3.4.1.1. Hipotalamus

Hipotalamus, homeostazisi düzenleyen anahtar beyin bölgesidir. Hipotalamusta yerleşim gösteren enerji dengesinin düzenlenmesinden sorumlu homeostatik sistem; ince bağırsak, pankreas, karaciğer, yağ doku ve beyin sapından orjin alan hormonal sinyallerle birlikte besin sinyalleri ve nöral sinyalleri entegre etmektedir. Özellikle hipotalamusun spesifik bazı alanlarının beslenme davranışını kontrol ettiği düşünülmektedir (51).

Hipotalamus, total enerji kullanılabilirliği ve vücuttaki enerji rezervi hakkında bilgiler veren uzun süreli adipozite sinyallerini (örn; leptin, insülin) entegre eden anahtar bir bölge olup bu yönüyle uzun süreli enerji homeostazisi ve vücut ağırlığını kontrol etmektedir. Ayrıca hem kortikolimbik ödül devresinden hem de Nükleus Traktus Solitarius'tan (NTS) oldukça yoğun resiprokal sinaptik bağlantılar almaktadır. Hipotalamik çıkan ve inen bu projeksiyonlar iştah ve besin alımının homeostatik ve hedonik düzenlenmesini koordine eden anatomik bir yapı oluşturur (46).

Hipotalamus; Arkuat Nükleus (ARC), VMN, Dorsomedial Nükleus (DMN), LHA, Paraventriküler Nükleus (PVN) gibi anatomik olarak çok iyi tanımlanmış birkaç bölge içerir (46). Bu nükleuslar iştah, besin alımı, vücut ağırlığının homeostatik düzenlenmesindeki rolleriyle ilgili olarak yoğun resiprokal sinaptik bağlantılar içerirler (46). Sıçan beyninde besin alımının düzenlenmesiyle ilişkili ana hipotalamik bölgeler Şekil 1'de gösterilmiştir (52).



Şekil 1. Sıçan Beyninde Besin Alımının Düzenlenmesiyle İlişkili Ana Hipotalamik Bölgeler (52).

a: Sıçan beyninin longitudinal görünümü solda ön tarafta olfaktör bulbus, arkada ve sağda beyinsapı. **b,c:** Beynin kesitleri (a şeklinde kesikli çizgilerle gösterilen).

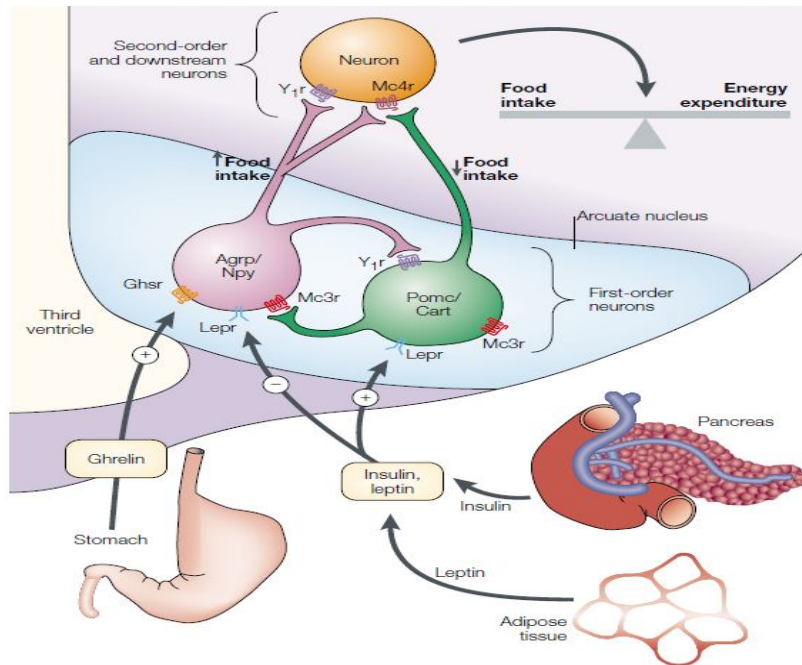
İlk sıra nöronlar hümorale sinyallere cevap verirler. Bu nöronlar arkuat nükleusta (turkuaz renkte) bulunurlar ve ön tarafta bulunan Paraventriküler Nükleus (PVN, yeşil), Perifornikal Alan (PFA), Fornix (FX, pembe) ve LHA bölgelerine projeksiyon gösterirler. Diğer bölgeler besin alımının kontrolünde rol alan VMN ve Dorsomedial Nükleusu (DMN) içerir.

Kısaltmalar: AM, amigdala; CC, korpus kallozum; OC, optik kiazma; SE, septum; TH, talamus; 3V, üçüncü ventrikül.

3.4.1.1.1. Arkuat Nükleus (ARC)

Arkuat nükleus (ARC), bazomedial hipotalamusta yer alan besin alımı ve enerji tüketimini düzenleyen önemli bir beyin bölgesidir. ARC’de, periferale sinyallerle SSS’nin ilk temas ettiği ve entegre edildiği ‘birinci sıra nöronlar’ bulunmaktadır (51). Burada yerleşmiş ve besin alımında zıt etkilere sahip 2 ayrı nöron grubu vardır: lateral kısmında anoreksijenik prekürsör peptit proopiyoumelanokortin (POMC) ve kokain amfetamin-ilişkili transkript (CART), medial tarafta ise Nöropeptit Y (NPY) ve Aguti ilişkili peptit (AgRP) gibi oreksijenik peptitler eksprese edilmektedir. ARC, hipotalamusun tabanında median eminense çok yakın olarak bulunan bir yapıdır. Median eminens kan beyin

bariyerinin bulunmadığı bir bölgedir bu nedenle ARC nöronları dolaşımdaki besinler, tokluk ve adipozite ile ilgili hormonlarla direk temas ederek, besin ve hormonal sinyalleri algılamaktadır. Periferal organlardan gelen bilgiler POMC/CART ve NPY/AgRP nöronlarına gelir. ARC hem ‘ikinci sıra nöronların’ bulunduğu intrahipotalamik (örn; VMN, DMN, LHA ve PVN), hem de ektrahipotalamik (mezolimbik ödül devresi ve NTS) bölgelere uzanır ve diğer beyin bölgelerine metabolik yakıt rezervi hakkında periferal bilgileri iletir (46, 52) (Şekil 2). POMC/CART ve NPY/AgRP nöronlarının büyük çoğunluğu leptin reseptörleriyle birlikte eksprese edilmektedir ve her iki nöron grubu leptin tarafından zıt mekanizmalarla düzenlenmektedir (50). Leptin, POMC/CART nöronlarını aktive ederken, NPY/AgRP nöronlarını inhibe etmektedir. ARC’de yüksek oranda insülin reseptörü eksprese edildiğinden NPY/AgRP üzerinde aynı inhibitör etki insülin ile de görülmektedir (50).



Şekil 2. Arkuat Nükleusta Enerji Homeostazisinin Kontrolü.

Ghr, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör; Lepr, leptin reseptörü; Mc3r/Mc4r, melanokortin 3/4 reseptör; Y1r, nöropeptit Y1 reseptör (52).

3.4.1.1.1. Nöropeptit Y (NPY)

Nöropeptit Y, NPY, ilk olarak 1982 yılında izole edilmiş 36 aminoasitten oluşan beyinde en fazla ve en yaygın olarak dağılmış nöropeptitlerinden biri olup beslenmenin en güçlü uyarılarından biridir (53). Bu peptit, ARC'deki nöronlarda bol miktarda eksprese edilerek hipotalamusta birçok bölgeye yoğun projeksiyon gösterir. Bu bölgeler arasında PVN, VMN ve perifornikal alan/LHA bulunmaktadır (53). NPY'nin etkilerine aracılık eden ve tümü G protein bağlı reseptör ailesine ait en az 5 ayrı reseptörü bulunmaktadır: Y1, Y2, Y4, Y5 ve Y6 (54). Ancak NPY'nin beslenme üzerindeki etkisi Y1 ve Y5 reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir. ARC'de NPY sentezleyen nöronlar, enerji eksikliği ve artan metabolik ihtiyaca karşı son derece duyarlıdır. Bu nöronların ekspresyonu besin yoksunluğu, egzersiz, soğuk ve hamilelikte uyarılır (53).

3.4.1.1.2. Agouti-İlişkili Peptit (AgRP)

Agouti ilişkili peptit, AgRP, 132 aminoasitten oluşan ve ağırlıklı olarak ARC'de eksprese edilen bir proteindir (55). Kronik olarak AgRP uygulanması NPY'ye benzer şekilde besin alımını artırır, oksijen tüketimi ve adipoz dokunun enerji tüketim kapasitesini azaltarak vücutta yağ birikimi ve leptin artışına yol açar (56). AgRP'nin ARC'deki ekspresyonu pozitif enerji dengesi ve artmış leptin düzeyiyle azalma göstermektedir (57). Melanokortin reseptörlerin (MC3/4R) endojen antagonisti olan AgRP nöronları; PVN, perifornikal alan/LHA gibi hipotalamus içerisinde birçok bölgeye projekte olmaktadır ve bu AGRP terminallerinin hepsi NPY içermektedir (58). Bu bölgelerde salıverilen AgRP, MC3R ve MC4R'ye bağlanarak etkilerini göstermektedir (57). AgRP nöronları bitişindeki POMC nöronlarını presinaptik GABAerjik (Gamma Aminobitürik Asit) inputlarla inhibe

etmektedirler (59). Bu inhibitör projeksiyonlar AgRP'nin beslenme davranışını uyarıcı etkisinde büyük önem taşımaktadır (60). AgRP de NPY gibi grelinin oreksijenik etkisine aracılık etmektedir (61). Bu iki peptitin paralel bir devrenin yedek bileşenlerini temsil ettikleri düşünüldüğünde, NPY eksikliği görülen ancak sağlam bir melanokortin sistemi olan farelerde, yeme davranışlarında ve leptin sinyalizasyonunda yalnızca küçük problemler meydana gelmektedir (62).

3.4.1.1.1.3. Proopiomelanokortin (POMC)

Pro-opiomelanokortin (POMC), 267 aminoasitten oluşan bir prekürsör protein olup ARC'de ve ön hipofizde sentezlenen anoreksijenik bir peptittir. POMC daha sonra çok farklı biyolojik aktivitelere sahip melanokortinler olarak adlandırılan bir grup peptite ayrılır. Ön hipofizde, öncelikle adrenokortikotropin salıverici hormona (ACTH) ve β -lipoproteine ayrılır. ARC'de ise ACTH; α -MSH oluşturmak üzere işlenirken, β -lipoprotein β -endorfine ayrılır (53). Bu peptitler biyolojik etkilerini en az 5 G-protein bağlı reseptör ile gösterirler ve bunlar arasında bulunan MC3 ve MC4 reseptörler besin alımının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (53). MC3-R hipotalamus ve limbik sistemde ve bol miktarda ARC'de POMC nöronlarında bulunurken, MC4-R beyinde yaygın olarak bulunmakla birlikte hipotalamusta ve özellikle PVN ve perifornikal hipotalamik alandaki nöronlarda eksprese edilmektedir (53).

3.4.1.1.1.4. Kokain ve Amfetamin Düzenleyici Transkript (CART)

Kokain ve amfetamin düzenleyici transkript (CART), hipotalamusta beslenmeyle ilişkili bölgelerde yaygın olarak eksprese edilmektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda CART peptitlerin hipotalamusta ARC, PVN ve

perifornikal/LHA gibi çeşitli nükleuslarda ekspresyonu gösterilmiştir (63). CART ekspresyonu leptinle düzenlenmektedir, leptin bozukluğu olan genetik obez farelerde CART ekspresyonu azalırken, leptin uygulandığında CART ekspresyonu uyarılmaktadır (53). CART, leptine benzer şekilde insülin ile de uyarılarak besin alımını inhibe etmektedir (53). ARC'de CART nöronlarının hemen hemen hepsi uzun form leptin reseptörleriyle birlikte POMC eksprese ederler (64). Melanokortin sistemle CART'ın yakın ilişkisinin termogenezi ve enerji tüketimini stimüle ettiği ve leptinin metabolik ve beslenmeyi inhibe edici etkisine aracılık ettiği gösterilmiştir (53).

3.4.1.1.2. Lateral Hipotalamik Alan (LHA)

Hipotalamusta ARC'den gelen projeksiyonlar ikinci sıra nöronların bulunduğu bölgelerden biri olan lateral hipotalamik alanda (LHA) sonlanmaktadır (65). LHA'da bulunan nöronlar oreksijenik melanin konsantre edici hormon (MCH) ve oreksin (hipokretin olarak da isimlendirilir) sekrete ederler. MCH ve oreksin eksprese eden nöronlar davranışsal cevaplardan hafızaya, öğrenme, motivasyon, duygu ve enerji durumundaki değişikliklerle ilgili motor cevaplara kadar birçok fonksiyonu düzenlemektedirler. Bu nöronlardan bazılarının ayrıca mezolimbik ödül sistemine projeksiyon gösterir ve besin alımının ödül yönünü düzenlerler. LHA, homeostatik devreyle hedonik devreyi birbirine bağlayan bir arayüz gibi işlev görmektedir (46). LHA, ARC'den hem NPY hem de α -MSH nöronlarından gelen projeksiyonlar alır ve VMN üzerinde GABAerjik inhibitör tonus gösterirler. Anoreksijenik VMN sinyalinin LHA'nın GABAerjik tonusuyla inhibisyonu kısmen LHA'nın oreksijenik etkisinden sorumludur (66).

3.4.1.1.2.1. Melanin Konsantre Edici Hormon (MCH)

Oreksijenik bir peptit olan melanin konsantre edici hormon (MCH), 19 aminoasitten oluşmuş bir nöropeptittir (53). MCH, santral olarak uygulandığında ratlarda besin alımını artırmaktadır (67). MCH'nin, Melanin Konsantre Edici Hormon 1 ve 2 (MCH1R ve MCH2R) olmak üzere iki reseptörü bulunmakla birlikte (68), özellikle MCH1R, MCH'nin oreksijenik etkilerine aracılık etmektedir ve MCH1R yokluğunun farelerde vücut ağırlığında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (69). Leptinin MCH ve MCH reseptör 1'i baskıladığı gösterilmiştir (53). MCH nöronları ayrıca NAC'ye de projeksiyon göstererek homeostatik iştah regülasyonu ve homeostatik olmayan besin ödül süreçleri arasında bağlantı oluşturur (46). MCHR1 nakavt farelerde yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenmede kontrol grubuna göre daha az kilo alımı görülmüştür ve bu durum lokomotor aktiviteye sekonder olarak termogenez ve metabolik hızdaki artıştan kaynaklanmaktadır (70). Bu farelerin besin alımında artış olmasına rağmen zayıflaması MCH'nin enerji tüketimi ve aktivite düzeyinde besin alımına göre daha önemli bir rol oynadığını göstermektedir (53).

3.4.1.1.2.2. Oreksin

Oreksin, hipokretin olarak da isimlendirilen oreksijenik bir nöropeptit olup Hipokretin A (Oreksin A) ve Hipokretin B (Oreksin B) olmak üzere 2 izoformda bulunur (71). Bu oreksin nöronları MCH üreten nöronlara bitişik olarak bulunmaktadır ve direk olarak oreksijenik MCH'yi uyarırlar (46, 53). Oreksin nöronları ARC ve PVN'yi içeren beyinde birçok bölgeye projeksiyon gösterir (72). Oreksin reseptörleri olan OX1R ve OX2R beyinde yaygın bir şekilde eksprese edilmektedir (71). Santral olarak uygulanan Oreksin A veya Oreksin B ratlarda besin alımını artırır (71). Oreksin nöronlarının beyinsapına da projeksiyonu gösterilmiştir

ve beyinsapındaki OX1R aktivasyonu besin alımını özellikle besin miktarını artırır (73). Oreksin mRNA'nın (mesajcı ribonükleik asit) düşük yağlı diyetle karşılaştırıldığında yüksek yağlı beslenmeyle uyarıldığı gösterilmiştir (74). Oreksin ekspresyonundaki bu artış dolaşımdaki trigliserid seviyeleri ile pozitif ilişki gösterir ve böylelikle oreksin ve diğer bazı peptitlerin kandaki lipidlere cevap veren bir "yağla uyarılan" peptit sınıfı oluşturdukları söylenebilir (74).

3.4.1.1.3. Paraventriküler Nükleus (PVN)

Paraventriküler nükleustaki (PVN) ikinci sıra nöronlar enerji dengesi, otonomik ve nöroendokrin fonksiyonlarla ilişki göstermektedirler. PVN'deki nöronlar LHA'ya göre zıt bir profil (anoreksijenik) gösterirler ve anoreksijenik özelliklere sahip kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), tirotropin serbestleştirici hormon (TRH), oksitosin (OXT) ve aynı zamanda hem MC3/4R hem de çeşitli NPY reseptörleri eksprese etmektedirler. Bu bölgeye LHA ve ARC'den input gelir (75). TRH ve CRH, ARC'deki her iki tip nöron grubundan input alır ve tiroid ile HPA eksen ve stres cevaplarını düzenlerler (76). PVN, diğer birçok hipotalamik alandan da projeksiyon almaktadır (46). ARC'deki AgRP nöronları inhibitör GABAerjik inputlarla PVN'yi inerve ederken POMC nöronları PVN'ye projeksiyon göstererek AgRP nöronlarının etkisine zıt etki meydana getirirler (76). PVN, NTS'ye de yoğun projeksiyonlar göndererek açlık/tokluk devresinin düzenlenmesinde rol alır ve bu rolü PVN'nin, önbeyinle beyinsapı arasındaki bağlantıyı sağlayan önemli bir anatomik bölge olduğunu göstermektedir (76).

3.4.1.1.3.1. Oksitosin Nöronları (OXT)

Oksitosin (OXT), ağırlıklı olarak PVN ve supraoptik nükleusta eksprese edilmektedir ve stres cevapları, analjezi, sosyal davranışlar ve enerji metabolizmasında rol oynar (77). Parvosellüler oksitosin nöronları beyin sapı (NTS, dorsal motor nükleusu ve Area Postrema (AP)), medial preoptik alan, VTA, NAC, stria terminalise uzanır (77). OXT'nin santral olarak uygulanması kemirgenlerde besin alımını inhibe etmektedir ve AgRP ile uyarılan besin alımını bloklar (77). OXT, NTS'ye projeksiyon gönderir ve NTS'nin tokluk sinyallerine hassasiyetini artırır. OXT nöronları hem nöronal hem de besinsel sinyallerle düzenlenmektedir. Gastrointestinal sistemden (Gis) gelen tokluk hormonları OXT ekspresyonunu ve salıverilmesini artırır (77). Leptin direk olarak OXT salıverilmesini uyarır ve OXT kısmen leptinin anoreksijenik etkisine aracılık eder (77).

3.4.1.1.3.2. Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH)

PVN'de bulunan Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH) nöronları hipotalamo-hipofiz-tiroid eksenini yoluyla metabolik hızı kontrol etmektedir (46). TRH, santral olarak uygulandığında besin alımını baskılamaktadır. TRH nöronları LHA'da oreksijenik MCH nöronlarına uzanır ve lokal GABAerjik inputları artırarak indirek olarak MCH nöronlarını baskılamaktadır (46). TRH nöronları tuberomamillar nükleustaki histaminerjik nöronları direk olarak inerve ederek uyarır. TRH'nin histaminin salıverilmesini artırması, TRH'nin anoreksijenik etkisine aracılık ettiğini düşündürmektedir (46). α -MSH nöronlarının da TRH nöronlarını aktive ettiği gösterilmiştir (77).

3.4.1.1.3.3. Kortikotropin Serbestleştirici Hormon (CRH)

Kortikotropin serbestleştirici hormon, CRH, PVN'nin medial parvosellüler kısmında bol miktarda bulunmaktadır. Hipofiz-adrenal eksenin kontrolünde rol olarak, ACTH ve glikokortikoidlerin salıverilmesinde güçlü düzenleyici etki göstermektedir (78). Fizyolojik çalışmalarda CRH'nin aşırı beslenme gibi pozitif enerji dengesiyle uyarıldığı gösterilmiştir (78). CRH'nin medial hipotalamusa veya PVN'ye akut enjeksiyonu spontan veya açlık indüklü besin alımını anlamlı düzeyde baskılamaktadır. Bu etki, sempatik çıkışı ve istirahat oksijen tüketimini uyararak, lipolizi, enerji tüketimini ve insülin sekresyonunu azaltarak kan glikozunu artırmaktadır (53).

3.4.1.1.4. Ventromedial Nükleus (VMN)

Hipotalamusun ventromedial nükleus'u 'tokluk merkezi' olarak tanımlanır. Kimyasal lezyon çalışmalarında enerji tüketimini artırdığı gösterilmiştir (79). Bu bölgede bol miktarda leptin reseptörü ve MC4R eksprese edilmektedir, ayrıca steroidojenik faktör 1 ve hipofizer adenilat siklaz aktive edici peptit (PACAP) içeren nöronlar da bulunmaktadır (80,81). Stereoidojenik faktör 1; VMN'de leptin reseptör ekspresyonunu ve enerji tüketimini modüle ederek enerji homeostazisini düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür (82). PACAP ise POMC nöronlarını aktive ederek ARC'de POMC mRNA ekspresyonunu artırmaktadır (83). PACAP ayrıca leptinin anorektik etkisine aracılık eder ve beyaz adipoz dokuda sempatik sinir aktivitesini artırır (84).

3.4.1.1.5. Dorsomedial Nükleus (DMN)

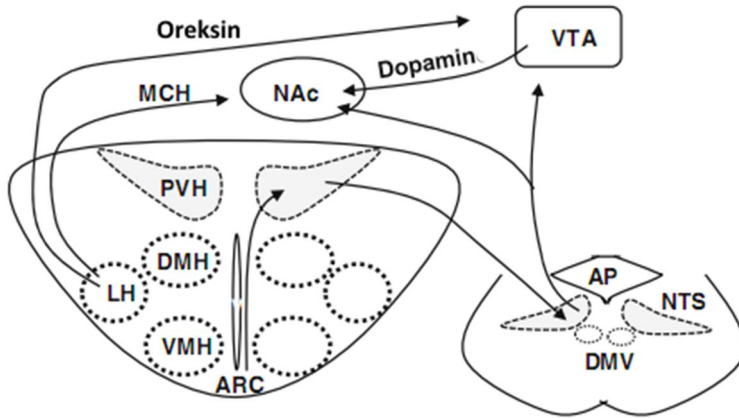
Dorsomedial nükleus (DMN); vücut ısısı, uyarılma, lokomotor aktivite, sirkadiyen ritim gibi fonksiyonlarla ilişkisinin yanında enerji dengesinin düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. DMN, bol miktarda oreksijenik NPY nöronları içerir ve NPY'nin DMN'deki ekspresyonu hiperfajik koşullarda (diyet indüklü obezite) artar (85). NPY, DMN'ye uygulandığında besin alımını artırır ve NPY'nin DMN'deki ekspresyonunun ratlarda besin alımı ve vücut ağırlığını arttırdığı gösterilmiştir (86). ARC'deki AgRP/NPY nöronlarından farklı olarak DMN'deki NPY nöronlarında leptin reseptör ekspresyonu yoktur (85). DMN'deki NPY nöronları kolesistokinin 1 reseptörü eksprese ederler ve kolesistokininin DMN'ye uygulanması besin alımını azaltır. Bu durum DMN'deki nöronların ayrıca tokluk ve adipozite sinyallerini entegre ettiğini, iştah ve vücut ağırlığının homeostatik düzenlenmesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (87).

3.4.1.2. Parabrakial Nükleus (PBN)

Parabrakial nükleus (PBN), superior serebellar pedinküle bitişik yerleşmiş pontin nükleus grubu olup iştahın baskılanmasında rol almaktadır (88). PBN, medulla oblongatada lokalize olan NTS nöronlarından postprandiya tokluk sinyalleri alır (89). PBN, beyinsapı ile önbeyin arasındaki önemli bir istasyondur ve PBN'nin glutamaterjik aktivasyonu besin alımını güçlü bir şekilde inhibe etmektedir (89). PVN ve beyinsapındaki PBN, POMC ve santral melanokortin sistemiyle birlikte anoreksijenik merkezler olarak kabul edilmektedir. PBN, VTA'daki dopamin nöronlarına da direk olarak projeksiyon göndererek ödül devresinde rol oynar (90).

3.4.1.3. Beyin Sapı

Beyinsapı, beyin ile vücudun diğer kısımları arasındaki bağlantıyı sağlayan anatomik bir yol olup enerji dengesinin düzenlenmesinde görev alan çok önemli bir bölgedir (65). Beyin sapında leptin ve insülin reseptörleri, glikoz algılama mekanizmaları ve nöropeptitlerin varlığı enerji dengesinin koordinasyonunda önemli rol oynadığını desteklemektedir (65). Beyinsapında uzun süreli homeostatik düzenlemeden ziyade kısa vadeli sindirim sinyallerine etkili yanıt alınmaktadır (65). Kısa süreli tokluk sinyalleri bu bölgede özellikle açlık ve tokluğun homeostatik düzenlenmesinde anahtar nöral bölge olan dorsal vagal kompleks'te işlenir ve entegre edilir (46). Dorsal Vagal Kompleks, AP ve vagusun dorsal motor nükleusu, kısa süreli sinyallerle besin alımının homeostatik düzenlenmesini gerçekleştirirler (Şekil 3) (46). Kısa süreli tokluk sinyalleriyle uzun süreli adipozite sinyallerini entegre eden nöral anatomik yolağı oluşturmak üzere ARC, PVN ve oradan da NTS'ye projekte olur. Hem NTS hem de LHA, VTA ve NAC'ye projeksiyon göstererek homeostatik devreyi hedonik devreyle birleştirir (46).



Şekil 3. Hipotalamus, Beyinsapı ve Mezolimbik Ödül Devresi Arasındaki Etkileşim.

3.4.1.3.1. Nükleus Traktus Solitaryus (NTS)

Nükleus Traktus Solitaryus (NTS) nöronları, vagal sinirlerle Gis'ten gelen duysal bilgileri alırlar. Rostral NTS, besinlerin lezzetiyle ilgili bilgileri beyne iletirken, kaudal NTS, visserosensoriyal sinyalleri entegre eder ve açlık ve tokluk durumlarını homeostatik olarak düzenlemektedir (91). Kısa süreli tokluk sinyalleri vagal afferent liflerle NTS'ye iletilir, NTS nöronlarıyla monosinaptik bağlantı yapar ve glutamaterjik geçiş ile NTS nöronlarını uyarır (91). Besinler alındığında hem gastrik mekanoreseptörlerle gastrik gerilme, hem de kısa süreli tokluk hormonlarının vagal sinirlerde eksprese edilen reseptörleri aracılığıyla vagal sinirler uyarılır (46). Bu nöronlar NTS ve kan beyin bariyerinin olmadığı AP'de, dolaşımdaki glikoz, lipidler, tokluk hormonları ve sitokinlerle direk olarak temas ederler. AP nöronları NTS nöronlarını direk olarak inerve eder ve tokluk sinyallerini NTS'ye iletirler. Ayrıca NTS, beyinde hipotalamus ve kortikolimbik sistemin diğer komponentlerinden inen çok sayıda projeksiyon alırlar. Bu anatomik özellikler NTS'nin gis'ten çıkan tokluk sinyalleri ve yüksek beyin bölgelerinden inen düzenleyici sinyalleri entegre ederek açlık ve tokluk durumlarını düzenlemede önbeyin ve beyinsapı arasında anahtar bir arayüz olarak fonksiyon görmesine olanak verir (46).

3.4.1.4. Beslenmede Rol Alan Nöropeptitler

3.4.1.4.1. Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin: 5-HT), santral sinir sisteminde yaygın olarak sentezlenen ve ayrıca gastrointestinal mukoza hücrelerinde ve kan plateletlerinde bulunan bir nörotransmitterdir (92). SSS'de serotonin nöron gövdesinde sentezlenir, triptofan aminoasidi, 5-HT prekürsör-hidroksitriptofana ve daha sonra da serotonine

(5-HT) hidroksile olur (93). Triptofandan 5-HT sentezi, triptofan hidroksilaz enzimine (TPH) bağılıdır ve 5-HT düzeyi, serotonin biyosentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olan TPH ile düzenlenmektedir (94). TPH; iki izoformda bulunur: TPH 1 ve TPH 2 (95). TPH 1 çoğunlukla epifiz bezi, dalak, timüs ve intestinal enterokromofin hücrelerinde bulunur. TPH 2 ise beyinsapında rafe nükleus gibi tamamen nöronal hücrelerde eksprese edilmektedir (95). TPH 1 nakavt farelerdeki periferik 5-HT, merkezi sinir sisteminde TPH 2 tarafından sentezlenen 5-HT ile değiştirilememektedir. Ayrıca periferde bulunan 5-HT, kan beyin bariyerini geçememektedir. Böylece 5-HT için biri SSS'de, diğeri periferal sistemde olmak üzere 2 tane birbirinden bağımsız sistem mevcuttur. 5-HT santral sinir sisteminde beslenme davranışı ve obeziteyi etkiler ve vücuttaki yaklaşık % 2 oranındaki serotonin burada depolanır. Diğeri taraftan % 98 oranında 5-HT ise periferdedir (95).

Serotonin, rafe nükleusta üretilerek beyinde birçok bölgeye dağılır. 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} ve 5-HT₆ reseptörlerinin serotoninin tokluk sağlayıcı etkisine aracılık ettiği tanımlanmıştır (96). Serotonin 5-HT_{1B} yoluyla AgRP/NPY üretimi ve salıverilmesini baskılamak, hipotalamusta CART/POMC nöronlarında yerleşik bulunan 5HT_{2C} reseptörlerinin uyarılması α -melanosit uyarıcı hormon salınımını artırarak besin alımını azaltır (97). Beyin sapındaki serotonerjik rafe nükleustan ayrıca VTA'ya güçlü bağlantılar olduğu gösterilmiştir (90). Depresyon gibi nörolojik ve psikolojik bozukluklarda ise 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} ve 5-HT₂ reseptörlerin fonksiyonlarında bozukluk tespit edilmiştir (98).

3.4.1.4.2. Histamin

Histamin üreten nöronlar posterior hipotalamusta tuberomamillar nükleusta yerleşmiştir. Bu nöronlar; homeostaz, motor davranış ve kognitif fonksiyonlarla

ilişkili birçok beyin bölgesine projeksiyon gösterirler (99). Histamin içeren nöronların hücre gövdeleri beyinde VMN, talamus ve serebral kortekste bulunmaktadır. 4 tip histamin reseptörü tanımlanmıştır: H1, H2, H3 ve H4. Bunlardan H1 ve H3 reseptörler beslenmenin düzenlenmesinde önemlidir. VMN ve PVN'deki H1 reseptörler özellikle iştahın nöronal düzenlenmesinde önemli rol oynar (100). H1 reseptör agonistinin farelerde santral olarak uygulanması besin alımını azaltır ve PVN'de c-fos benzeri immünoreaktiviteyi artırır. Buna zıt olarak H1 reseptör bozukluğu olan farelerde günlük besin alımının arttığı gözlenmiştir (101).

3.4.1.4.3. Dopamin

Dopaminin beslenme üzerindeki etkileri, eksprese edildikleri beyin bölgesine göre değişmektedir. Mezolimbik dopamin yolları lezzetli gıdaları tüketmenin "ödüllendirici" yönüne katkıda bulunurken aksine, hipotalamusta DMN ve ARC'de bulunan nöronlar yoluyla dopamin sinyalleri, besin alımını baskılamaktadır (50).

Dopamin saliverilmesi besinlerin tüketiminden sonra tokluk hissi oluşturur ve bu durum dopamin kimyasal olarak bloklandığında iştahın artışıyla da desteklenmiştir (102).

3.4.1.4.4. Nesfatin-1

Nesfatin-1; NEFA/nükleobindin 2 (NUCB2)'den derive bir aminoterminal fragmenttir (65). Oh I ve arkadaşları ratlarda yaptıkları çalışmada, beyinde ARC, PVN, LHA gibi beslenmenin santral olarak düzenlendiği bölgelerde NUCB2 mRNA protein ekspresyonu tespit etmişlerdir (103). α -MSH'in santral enjeksiyonu PVN'de NUCB2 gen ekspresyonunu artırır ve Nesfatin-1 ile sağlanan tokluk MC3/4R antagonistleriyle ortadan kalkmaktadır (104). Bu nedenle nesfatin-1'in hipotalamusta

melanokortin sinyalleriyle ilişkili tokluk molekülü olduğu düşünülmektedir. NUCB2/Nesfatin-1, oreksijenik peptit olan NPY ile direk etkileşim gösterir. In vitro ARC'ye nesfatin-1 uygulanmasının NPY pozitif nöronları hiperpolarize ettiği ve in vivo olarak da NPY ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir ve bu etkilerin nesfatinin anoreksijenik etkisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (105).

3.4.1.4.5. Beyin Derive Nörotrofik Faktör (BDNF)

Beyin derive nörotrofik faktör, BDNF, nörotrofin ailesine ait bir peptittir. Nörotrofinler genel olarak periferel sinir sisteminde nöronal hayatta kalma ve gelişimi sağlarlar. BDNF; hipokampal, striatal ve septal nöronlarda hayatta kalmayı sağlayarak öğrenmeyi artırmakta ve kognitif gerilemeyi önlemektedir (106). Nöronal hayatta kalma, sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza gibi iyi bilinen rollerinin yanısıra BDNF ayrıca enerji alımı ve metabolizmada önemli düzenleyici etkiler göstermektedir (107). BDNF, hipotalamik PVN ve VMN'de sentezlenerek iştahı baskılar, MC4R'de de melanokortinlerin anoreksijenik etkisine aracılık etmektedir (108).

3.4.1.4.6. Nosisseptin/Orfanin FQ ((N/OFQ)

Nosisseptin/Orfanin FQ (N/OFQ), 17 aminoasitten oluşan aynı zamanda NOP, OP4 veya LC132 olarak da bilinen G protein bağlı Opioid Reseptör Benzeri-1'in (ORL-1) doğal ligandı olarak keşfedilmiş bir peptittir (109). N/OFQ ve NOP, beyinde iştah ve metabolizmanın düzenlenmesiyle ilişkili hipotalamustaki önemli bölgelerde lokalize olmuşlardır. Kemirgenlerde hipotalamusta VMN'de yaygın olarak bulunurken, ARC ve PVN'deki ekspresyonları daha azdır. Birçok çalışmada NOP reseptör aktivasyonunun kemirgenlerde çok güçlü oreksijenik cevaplar ürettiği

gösterilmiştir (110). N/OFQ'nun icv verilmesi ile akut hiperfaji görülmüştür (109). N/OFQ'nun oreksijenik etkisinin oreksijenik yolakların aktivasyonundan ziyade anoreksijenik sinyallerin inhibisyonuyla gerçekleştiği düşünülmektedir. N/OFQ, yemeğin sonlandırılmasıyla ilişkili olarak ARC'de POMC nöronlarında c-fos ekspresyonunu inhibe etmektedir (111).

3.4.1.4.7. Noradrenalin

Noradrenalin; beyinsapında dorsal vagal kompleks ve lokus seruleusta sentezlenmektedir. Bu alanlar hem kaudalde spinal korda ve hem de rostralde hipotalamus, talamus ve kortekse uzanır. PVN'ye uzanan bu nöronlardan bazılarında noradrenalin NPY ile birlikte lokalize olur (50). NPY'ye benzer şekilde noradrenalinin PVN'ye enjeksiyonu besin alımını güçlü bir şekilde uyarır ve tekrarlı uygulandığında kilo alımını önemli derecede artırır. PVN'de noradrenalin artışının ob/ob farelerde gözlenmesi leptinin bu beyin bölgesindeki sinir terminallerinde noradrenalin salıverilmesini inhibe ettiğini göstermektedir ve bu olası durum in vitro rat hipotalamus çalışmalarında da gösterilmiştir. PVN ve diğer hipotalamik bölgelerde artan noradrenalin sinyalleşmesi, leptin bozukluğuna bağlı hiperfajiye katkıda bulunabilir ve bu hipotez noradrenalinin SSS'de enerji homeostazisinin kontrolünde anabolik efektör bir nörotransmitter olduğunu göstermektedir (50).

3.4.2. Enerji Homeostazisinin Periferik Düzenlenmesi

Enerji dengesinin düzenlenmesiyle ilişkili sinyaller 3 kategoride toplanabilir (65):

- 1) Yemeğin tüketilmesi sonucu üretilen besinle ilişkili sinyaller (örn; glikoz, serbest yağ asitleri, aminoasitler). Besinle ilgili sinyaller karbonhidrat ve lipit

metabolizmasının anlık durumuyla ilgili olarak, santral merkezleri direk olarak bilgilendirir.

- 2) Vücut yağ depolarıyla orantılı olarak sekrete edilen adipozite sinyalleri (örn; leptin, insülin).
- 3) Gastrointestinal tokluk sinyalleri (örn; kolesistokinin, glukagon-benzeri peptit-1) (65).

3.4.2.1. Leptin

Leptin; 1994 yılında keşfedilen 16 kDa ağırlığında ağırlıklı olarak beyaz yağ dokuda üretilen bir hormon olup enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (112). Leptin reseptörleri, leptinin etkilerine aracılık eden sitokin reseptör ailesine ait olup ilk olarak fare koroid pleksusunda tanımlanmıştır. Leptine yüksek affinite gösteren ve Ob-R olarak adlandırılan bu reseptörün daha sonra kısa (ObRa, LRa) ve uzun (ObRb, LRb) olmak üzere 2 ana formu tanımlanmıştır. Her iki form da, N-ucunda benzer ekstrasellüler leptin bağlama bölgelerine, fakat farklı intrasellüler C-ucuna sahiptir ve her birinin farklı sinyal iletim yetenekleri bulunmaktadır (113). Leptin reseptörleri hipotalamusu da içeren birkaç beyin bölgesinde ve periferde karaciğer, böbrek, Gis, adipoz doku, ovaryum gibi birçok dokuda eksprese edilmektedir (114). Leptin hipotalamusta bulunan reseptörüne bağlandığında, spesifik bir sinyal yolağı aktive ederek bazı anoreksijenik nöropeptitleri stimüle ederken bazı oreksijenik nöropeptitleri ise baskılamaktadır. (115). Obezlerde adipoz doku büyüklüğüyle orantılı olarak plazmada yüksek leptin konsantrasyonu görülmektedir fakat artan leptin sinyali, besin alımının azalması ve enerji tüketiminin artması gibi beklenen cevapları oluşturmamaktadır. Bu durum obezlerin endojen leptinin etkisine dirençli olduğunu göstermektedir. Bu direnç,

obezlere eksojen olarak verilen leptinin etkisiz kalmasıyla da ortaya çıkarılmıştır (115). Obezitede görülen leptin direncinin; leptinin beyne girişinde rol alan kan-beyin bariyeri leptin transfer sistemindeki limitasyonlar ve hipotalamusta leptine cevap veren sinyal yollarının inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (116). Bu transfer sistem, koroid pleksusta eksprese edilen leptinin kısa form reseptörünün (ObRa veya LRA) leptinin serebrospinal sıvıya geçişini sağlamasına aracılık etmektedir (117). ObRa, koroid pleksus ve birçok dokuda eksprese edilmektedir. Sitoplazmik protein kinaz olan Janus Kinaz 2'nin (JAK-2) bağlandığı kısa bir intrasellüler kısma sahiptir ve LRB'de bulunan sinyal iletimi için gerekli 3 tirozin fosforilasyon bölgesi bulunmamaktadır (113). Obezitede leptinin kan beyin bariyerini geçişini azaltan mekanizmalardan ilki, taşıyıcının yüksek serum leptin düzeyi ile doymuş olması ve ikincisi de kan beyin bariyerinin leptini taşıma kapasitesinin azalması olarak ileri sürülmüştür (112).

Leptin, kan beyin bariyerini LRA aracılığıyla geçtikten sonra hipotalamusta uzun form reseptörüne (ObRb veya LRB) bağlanır ve bu reseptörü aktive eder (118). Leptin uzun form reseptörü LRB'nin intrasellüler segmentinde JAK2'nin bağlandığı bir kısım ve 3 tirozin fosforilasyon motifi bulunmaktadır. Leptin LRB'ye bağlandığında konformasyonel değişiklik meydana gelir ve JAK2 aktivasyonu aracılığıyla 3 tirozin rezidüsü fosforile olur. Bu 3 tirozin rezidüsünün her biri Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktive Edici 3 (STAT-3), STAT-5 ve Sitokin Sinyal Baskılayıcı-3 (SOCS-3) gibi sinyal moleküllerini aktive etmektedir. Bu tirozin fosforilasyon motiflerinin leptinin fizyolojik etkilerinde ayrı fakat birbirleriyle örtüşen önemli rolleri bulunmaktadır (113, 119).

3.4.2.2. İnsülin

İnsülin, glikoz homeostazisinin sürdürülmesinde önemli rolü olan pankreatik bir hormondur. İnsülinin bilinen bu temel rolünün yanısıra vücut adipozitesi ve besin alımındaki kompensatuar değişiklikleri beyne ileten bir afferent sinyal olarak görev yaptığı ortaya konulmuştur (52). Bu etkisi, leptine benzer şekilde vücut yağ miktarıyla orantılı olarak insülinin kanda dolaşması ve icv olarak verildiğinde kemirgen ve diğer memelilerde besin alımı ve vücut ağırlığının azaldığını gösteren çalışmalarla da ortaya konulmuştur (52). ARC'de yoğun olarak bulunan insülin reseptörleri aracılığıyla açlıkla indüklenen AgRP/NPY mRNA artışı baskılanır. İnsülin, reseptörlerine bağlandığında İnsülin Reseptör Substrat (IRS) da dahil olmak üzere birçok ikinci habercinin aktivasyonuna yol açar (120).

3.4.2.3. Grelin

Grelin, preprogrelin prekürsör peptitten meydana gelen 28 aminoasitten oluşmuş bir peptit olup büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün (GHS-R) endojen ligandıdır (121). Esas olarak gastrik oksintik bezlerde üretilen grelin, az miktarda da bağırsaklar ve hipotalamusta eksprese edilmektedir (21). Plazma grelin düzeyinin ana düzenleyicisi kalori alımıdır. Grelin diüurnal ritm gösterir, leptinle uyumlu olarak plazma konsantrasyonu gece en düşük, sabah en yüksektir (122). Grelin, periferal oreksijenik sinyalleri vagal afferentlerle önce NTS'ye ordan da hipotalamustaki ARC'ye iletmektedir. Oreksijenik NPY ve AgRP nöronları grelin reseptörü eksprese ederler ve greline cevaben ateşleme hızlarını artırır (121). İcv grelin uygulanması besin alımını uyararak ve enerji tüketimini azaltarak vücut ağırlığını artırır (121). Grelinin plazma düzeyi yemekten önce yaklaşık 2 kat artar ve yemek yemeye başladıktan sonra hızlı bir şekilde düşer (21). Grelin gis hormonlarından iştahı ve

besin alımını artıran tek hormondur. Obezlerde açlık grelin düzeyi zayıf bireylere göre daha azdır ve yemeklerden sonra grelin sekresyonundaki baskılanma daha düşüktür (123). Obezlerde besin alımı grelin düzeyini baskılamada daha az etkili olmaktadır (123). Obezite olmaksızın yağdan zengin beslenmenin karbonhidrattan zengin beslenmeye kıyasla plazma grelin düzeyinde daha az baskılanmaya yol açması yüksek yağlı beslenmeden sonra görülen hiperfajiyi açıklamaktadır (124).

3.4.2.4. Adiponektin

Adiponektin, 30 kDa ağırlığında hemen hemen tamamen yağ dokudan eksprese edilen bir adipokindir (125). Adiponektin; antiinflamatuvar, antiaterojenik, anjiyojenik, insülin duyarlılığını artırıcı ve güçlü vasküloprotektif etkiye sahiptir (31). Adiponektin reseptörleri başlıca iskelet kası ve karaciğer gibi periferel dokularda ve ARC, PVN gibi bazı beyin bölgelerinde gösterilmiştir (126). Diğer adipokinlerden farklı olarak obezitede, adiponektin plazma düzeyi ve mRNA ekspresyonu azalır (127). Bu nedenle adiponektin VKİ ve yağ kitlesiyle ters orantı gösterir. Dolaşımdaki düşük adiponektin düzeyi visseral yağ depolarının göstergesi olup metabolik hastalıkların varlığını işaret etmektedir. İcv adiponektin uygulanması esas olarak enerji tüketimini artırarak vücut ağırlığını azaltır (128). Adiponektin bozukluğu insülin direnci, glikoz intoleransı ve hiperlipidemiyle ilişkilidir (65).

3.4.2.5. Rezistin

Rezistin, adipogenez sırasında indüklenen sistein bakımından zengin bir adipokindir. Rezistin, obezite ile tip 2 diyabet arasında bir bağlantı rolü oynadığı ve insülin direncine neden olan insülin sinyal yolağındaki birçok basamağı düzenlediği düşünülmektedir (129). Rezistine; insülin direncine yol açabilmesi nedeniyle bu isim verilmiştir. Kemirgenlerde rezistin düzeyi leptine benzer şekilde

düzenlenir; obezitede artar, açlıkta azalır ve yemek yenildiğinde tekrar artar (130). Rezistin lateral ventriküle akut olarak uygulanması sıçanlarda besin alımını azaltır. ARC, VMN ve hipokampüste rezistin mRNA ve protein ekspresyonu gösterilirken, santral etkisi hala bilinmemektedir (131).

3.4.2.6. Peptit YY (PYY)

Peptit YY, distal ileumda L hücrelerinde, kolonda ve rektumda üretilen bir tokluk sinyalidir (132). 36 aminoasitten oluşan peptit YY, N ve C uçlarında tirozin kalıntısı bulundurmasından dolayı Peptit Tirozin Tirozin olarak da adlandırılmaktadır (121). PYY, pankreatik polipeptit (PP) ve NPY'yi de içeren pankreatik polipeptit ailesine aittir. PYY, besin alımını takiben artar 1-2 saat içerisinde maksimum düzeyine ulaşır ve yemeyi sonlandırmasından ziyade tokluk faktörü olarak rol aldığından uzun süre yüksek düzeyde kalır (133). Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde dolaşımdaki PYY seviyesinin düştüğü, PYY nakavt farelerde ise hiperfaji ile birlikte visseral ve subkutanöz adipozitede artış meydana geldiği görülmüştür (21). Leptinden farklı olarak, PYY direncinin obez bireylerde olmaması PYY agonistlerinin anti obezitik ilaçlar lehine kullanılabileceğini düşündürmektedir (21).

3.4.2.7. Glukagon-Benzeri Peptit 1 (GLP-1)

Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1), bir bağırsak peptiti olup preproglukagondan derive edilmektedir. Periferal olarak distal intestinal L hücrelerinde ve santral olarak da NTS'de üretilen bu hormon, glikozla uyarılan insülin salınımını artıran inkretin ailesine ait bir peptittir (134). GLP-1 postprandiyal olarak insülin sekresyonunu artırır, gastrik asit sekresyonunu inhibe eder, gastrik motiliteyi azaltır. GLP-1'in intravenöz infüzyonu tip 2 diyabetli hastalarda kan glikoz düzeyini normalleştirir (135). Periferal ve santral olarak uygulandığında

hayvanlarda besin alımını azalttığı ve kronik uygulandığında ise vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (121). GLP-1 etkilerini santral sinir sisteminde ve periferik dokularda yaygın olarak bulunan (pankreas, hipotalamus, ARC, beyinsapı ve vagal sinirler) GLP-1 reseptörler (GLP-1R) üzerinden gösterir. NTS'de GLP-1 üreten nöronlar VTA ve NAC gibi mezolimbik ödül sistemini içeren enerji dengesinin düzenlenmesinde rol alan beyinde birçok bölgeye projeksiyon gösterir (134).

3.4.2.8. Kolesistokinin (CCK)

Kolesitokinin (CCK), beyinde ve ince bağırsağın proksimal kısmında özelleşmiş I hücrelerinden sekrete edilmektedir. Kolesistokinin besinlere cevaben salgılanan çok kısa yarı ömrü olan ve akut olarak etki eden bir sinyaldir. CCK'nın; safra kesesinde kasılma, pankreatik enzimlerin salınımı ve tokluk sağlama gibi majör etkileri bulunmaktadır (136). CCK dolaşıma girerek pankreas ve safra kesesinden sindirimi kolaylaştırıcı enzimlerin salıverilmesini uyarır (135). CCK'nın beyinsapı ve hipotalamusta bulunan başlıca reseptörleri CCK-1 ve CCK-2'dir. Farmakolojik ve genetik çalışmalar CCK-1 reseptörün CCK'nın anorektik etkisinden sorumlu olduğunu göstermiştir (21).

3.5. Beslenme Davranışı

Besin alımı, negatif geribildirime dayanan homeostatik düzenleyici mekanizma ve ödül sisteminin oluşturduğu hedonik düzenleyici mekanizmaların kompleks etkileşimiyle düzenlenir (121). Kişi acıktığı zaman besine ulaşmak için motive olur, açlık hissi daha sonra enerji ihtiyacına dönüşür. Açlık hissi organizmanın hedefe yönelik davranışa, besin aramaya ve tüketme yönünde harekete

geçirir ve böylece hayatta kalmasını sağlar. Bireyler açlık hissine karar veremezler fakat açlığı tatmin etmeye karar verebilirler (137).

3.5.1. Hazsal Beslenme

Gıdaların lezzetli olması ve haz duygusu yemek yeme motivasyonunu düzenleyen en güçlü belirleyicilerdendir (138). Bir besinin ödül değeri sadece o gıdanın lezzetli olmasıyla ilişkili olmayıp, aynı zamanda psikososyal, kişisel özellikler ve genetik farklılıkların da önemli etkisi vardır (139). Tat, koku ve gıdaların görünümüyle elde edilen ve beyin tarafından algılanan haz duygusu, pozitif enerji dengesi sinyallerine rağmen besin alımını artırabilir (140). Bu tip beslenme ‘homeostatik beslenme’den ayrı olarak ‘hazsal beslenme’ olarak tanımlanmaktadır. Hazsal beslenme; metabolik ihtiyaçtan kaynaklanan bir beslenme biçimi olmayıp özellikle lezzetli ve enerjiden zengin yiyecekler gibi besin tüketimiyle birlikte edinilen ödül deneyimi ile ilgilidir (141).

3.5.1.1. Ödül ve Ödül Bileşimleri

Hoşa giden bir uyarın sıklıkla ‘ödüllendirici uyarın’ ya da basitçe ‘ödül’ olarak adlandırılır. Bununla birlikte, gerçek ödül uyarıdan ziyade bir uyarana tepki gösteren beynin aktif süreçleriyle ilişkilidir. Ayrıca, ilk bakışta ödül üniter bir süreç olarak görülebilir, ancak nörobiyolojik mekanizmalara karşılık gelen psikolojik bileşenleri de içeren karmaşık bir süreçtir (142). Berridge ve arkadaşları ödülün ‘beğenme’, ‘isteme’ ve ‘öğrenme’ olmak üzere 3 psikolojik bileşimini tanımlamışlardır (143).

‘Beğenme’, ödülün gerçek haz komponenti veya hedonik etkisidir. ‘İsteme’, ödül için gereken motivasyonun sağlanmasıdır. Güdüleyici isteme süreci, muhakkak bilinçli olmayı gerektirmez ve bilinç, güdüsel veya kognitif hedeflerin elde edilmesi

için istek oluşturur. ‘Öğrenme’ ise geçmiş deneyimlere dayanarak gelecek ödüllerin tahmin edilmesi, sunumu ve bağlantılarıdır (142). Ödülün ‘beğenme’ bileşiminde opioid ve kannabinoid sistemin, öğrenme ve isteme bileşimlerinde ise dopaminin etkin rol oynadığı gösterilmiştir (144).

3.5.1.1.1. Ödül devresi ve Dopamin (DA)

Dopamin ve dopamin reseptör 2 (D2) mezokortikolimbik devrede ödül/hazza kodlayan hücresel haberci ve reseptördür (145). Yüksek yağlı ve yüksek şeker içerikli lezzetli gıdalar daha az lezzetli gıdalara kıyasla dopaminerjik yolağı daha fazla uyarırlar (146). Besin ve besinle ilişkili uyarılar NAC’de DA salınımını artırmaktadır. DA, reseptörüne bağlanarak sinyal iletimine yol açar, yemek yemek için ödül ve besin aramayı motive eder (147). YYD, memeliler için doğal bir ödüdür ancak, YYD’ye uzun süreli maruziyet ödül sisteminin besinlere karşı duyarlılığını azaltır ve böylece aşırı yemeye yol açabilir. Yapılan bir çalışmada YYD ile beslenen obez farelerde VTA ve NAC’de tirozin hidroksilazın ve NAC’de ise DA’nın azaldığı gösterilmiştir. Bu organizmanın ödül sisteminin uzun süreli YYD’ye maruziyetine karşı bir savunma mekanizmasıdır, böylece DA sentezi düşürülerek yağ alımının azaltılması sağlanabilir (148). Ancak DA azaldığında ödül sisteminin lezzetli gıda alımı yönünde reaktivitesine neden olur. Bu, obez bireylerde, özellikle daha önce yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde, gıda ödülü beklentilerini karşılamak için daha fazla yiyecek tüketmelerine yol açmaktadır (148). Düşük D2 reseptörü yüksek VKİ ile ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmacılar bu bulgulara dayanarak düşük D2 reseptör kullanılabilirliğinin bireylerde aşırı yemeye yol açabileceğini öne sürmüşlerdir (149). Bu sistemin hassaslaşması (örneğin aşırı ilaç kullanımı) beğenme olmadan hatta deklaratif farkındalık olmaksızın istemeye yol açar (150). Hazsal

deneyim itici olduğunda bile isteme meydana gelebilir; ratlarda lateral hipotalamusun elektriksel stimülasyonu sükröz alımının artışının yanında sükröze karşı hoşlanmama reaksiyonuna yol açar (151).

3.5.1.1.2. Ödül Yolakları

Ödül yolakları olarak bilinen mezolimbik ve mezokortikal yolaklar dopaminerjik bölgeleri de içererek dürtüsellik, self kontrol ve bağımlılık davranışlarıyla bağlantılı haz duygusuyla ve özellikle de güçlü bir şekilde obeziteyle ilişkili yolaklardır (102). Dopaminin obeziteyle ilişkisi VTA'dan NAC'ye uzanan mezolimbik yolakla ilişkilendirilmektedir. Bu alanlar ortabeyinde bulunup bilinçli kontrolümüzün dışındadır. Açlıkla ilgili hormon gibi uyanlara cevaben VTA'daki dopaminerjik nöronların aktivitesi artar (152). Mezokortikal yolak VTA'dan serebral korteksin ödül ve motivasyonun kontrolüyle ilişkili yüksek muhakeme merkezlerine gider. Bu iki yolak ödül mekanizmaları ve haz duygusu arasındaki yakın etkileşim nedeniyle birleştirilip mezolimbokortikal yolak olarak isimlendirilir (102).

3.5.1.2. Hazsal Beslenmeyle İlişkili Beyin Bölgeleri

Ödül devresinde ayrı hedonik bölgeler tanımlanmış olup bu bölgeler uyarıldıklarında haz benzeri reaksiyonların artışına yol açarlar (153). Bu bölgeler; prefrontal korteks (PFC), lateral ve medial orbitofrontal korteks (OFC), anterior singulat, insula, hipokampus, amigdala, NAC, ventral striatum, kaudat/putamen (dorsal striatum), ventral pallidum ve VTA'dır. NAC ve ventral pallidum hipotalamustan gelen homeostatik inputlar ile mezolimbik/kortikolimbik bölgelerden gelen hazsal sinyalleri entegre ederek beslenme davranışını etkilerler (154). Besinleri tercih etmedeki hedonik etkinin, PFC ve ventral striatum arasındaki bağlantı aracılı olduğu düşünülmektedir (138). OFC, besinlerin duyuusal ve ödül yönleriyle vücudun

içindeki durumu entegre eder. Dorsolateral PFC sağlık ve besinlerden beklenen tat ödülü gibi uzun vadeli özellikleri değerlendirir ve ventromedial PFC, bu bilgilerin hedef değerlerini hesaplar ve efektör devreye göndererek karar verilmesini sağlar (155).

3.5.1.3. Hazsal Besin Alımının Kognitif ve Yönetsel Kontrolü

Kognitif kontrol; düşünceyi ve iç hedeflerle uyumlu hareketleri yönetebilmedir (156). Her ne kadar ödül değeri yüksek besinlerin bol olduğu çevrede ödülün temel bileşimleri olan 'isteme' ve 'beğenme' olsa da bireyler etik motivasyonları, dini inançları ve sağlık ve fitness hedefleri çerçevesinde kendi hazsal alımlarını kontrol edebilirler. Burada önemli olan nokta uzun dönem hedefleri sürdürmek için kendi tüketimini kontrol altına alabilmektir (örneğin; hazır besin ödülüne direnç gösterebilmek) (157). Ödülün kortikolimbik mekanizması prefrontal korteksin idari kontrolü altındadır. Prefrontal korteks vücudun içinden ve dışından gelen duyuşsal bilgileri ve aynı zamanda limbik sistemden de emosyonel ve kognitif bilgileri alır ve motor planlama ve yönetmeyle ilişkili kortikal bölgelerle yakından bağlantı kurar (158). Sağ prefrontal korteks ödül üreten mekanizmaları kontrol altında tutarak davranışsal kısıtlama ve kendi kendini kontrol etmede kritik bir rol oynamaktadır. Sağ prefrontal korteksin hasar görmesi, risk almada artış ve aşırı besin alımı gibi problemlere yol açmaktadır (158). Son zamanlarda obezlerde yapılan yönetsel (idari) fonksiyon çalışmalarında yetişkin obezlerde genel bir yönetsel bozukluk olduğu bulunmuştur. İnhibitör kontrolün daha iyi olması (özellikle genç yaşta) ilerde bireyleri aşırı kilo alımına karşı korumaktadır (138).

3.6. Obezitenin Nöral Mekanizması

Obezite genetik ve çevresel risk faktörlerinin bileşiminin yol açtığı kronik enerji imbalansının sonucudur. Periferal dokulardaki bozulmuş metabolizma da obezitenin ilerlemesine katkıda bulunmaktadır(46). Obezitenin oluş mekanizmasında birçok faktör rol oynar. Bu faktörler şöyle sıralanmaktadır (46):

3.6.1. Anormal Besin Ödül Süreci

Obezite, besinlere cevaben subkortikal ödül devresinin hiperaktivitesiyle ilişkili olan bir bozukluktur (46). Obez bireyler, besinlere yönelik hedonik ayar noktasında allostatik değişiklikler gösterirler ve dolayısıyla gıdalara uygun olmayan ödül değeri verirler (139). Obezlerde, zayıf bireylere kıyasla yüksek yağlı ve yüksek şekerli gıdalara karşı daha güçlü yeme dürtüsü ve artmış haz duygusu görülür (159). Ödül hiposensivitesi, bozulan ödül sistemini düzeltmek için kompensatuar olarak aşırı yemeye yol açabilir. Obezite, ayrıca irade kontrolünde ve karar vermede rol alan kortikal inhibitör bölgelerin aktivasyonundaki azalmayla ilişkilidir. Bu bozukluk lezzetli gıdalara karşı kognitif kısıtlamayı etkileyerek hiperfajiye yol açar (46).

3.6.2. Tokluk Hormonlarına Karşı Direnç

Obezitede hem tokluk hormonlarının üretiminde hem de bu hormonlara cevapta bozukluk vardır. CCK ve PYY'nin dolaşımdaki konsantrasyonu obezitede daha düşüktür ve bu hormonların iştahı ve açlığı baskılama yeteneği azalmıştır (46).

3.6.2.1. Leptin Direnci

Leptin direnci, obezlerde yükselmiş plazma leptin düzeyine rağmen, beyindeki etkisinin azalması ve leptin ile farmakolojik tedaviye cevabın düşük olması ile ortaya konulmuştur (50, 160). Leptin direncine yol açan muhtemel birçok

faktör öne sürülmüştür. Bunlardan biri; dolaşımdaki leptinin beyinde leptin reseptörlerine bağlandığı interstisyel sıvıya girişindeki azalma, kan beyin bariyerindeki endotel hücrelerden geçişinin bozulması olarak gösterilmiştir (50). Obezlerde plazmaya göre serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyinin daha az olması bu hipotezi desteklemektedir (161). Leptin-reseptör sinyal iletiminin azalması da leptin direncine yol açan diğer bir muhtemel nedendir (162).

3.6.2.2. İnsülin Direnci

İnsülin reseptörleri hipotalamusu da içeren birçok beyin bölgesinde eksprese edilmektedir. İnsülin, ARC ve VMN'de Fosfotidilinozitol 3 Kinaz (PI3-kinaz) yoluyla K_{ATP} kanallarını aktive ederek glikoz-duyarlı nöronları hiperpolarize eder ve insülinin santral olarak uygulanması oreksijenik nöropeptitleri ve besin alımını inhibe eder. Sıçanlarda diyet indüklü obezitede insülinin beyne geçişi ve insülin duyarlılığı bozulmuştur. İnsülin direnci obezitenin ilerlemesine katkıda bulunur (46). Kilo alımı ve insülin direncinin altında yatan etyoloji oldukça kompleks olup adipoz hücre hipertrofisi, makrofaj birikimini ve sonrasında TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin sentezini uyarmaktadır. Sistemik TNF- α iskelet kasındaki reseptörüne bağlanarak, IRS-1 fosforilasyonuna ve Glikoz Taşıyıcı-4 (GLUT-4) translokasyonunun inhibisyonuna yol açar. YYD ile beslenmede beyaz adipoz dokudaki makrofajlar TNF- α 'nın ana kaynağıdır ve yapılan çalışmalarda iskelet kasındaki makrofajların da insülin direncine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (163).

3.6.3. Beyinde İnflamasyon, Endoplazmik Retikulum Stresi, Otofaj ve Hipoksi

Obezite kronik düşük düzey inflamasyonla ilişkilidir. Kemirgenlerde YYD ile beslenme obezite gelişmeden, ilk 3 gün içerisinde hipotalamusta mikrogial

proliferasyon ve aktivasyonla ortaya çıkan hızlı bir inflamasyona yol açar. YYD ile beslenmeden 1 hafta sonra, ARC'de gliozis ve hasar tespit edilmiştir (46). TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin beyinde özellikle hipotalamusta artışı iştah ve toklukta rol oynayan nöronlarda ölümlere yol açar. Bu durum iştahın kontrolünün kaybına yol açarak obeziteye neden olmaktadır (164).

Obezite beyinde leptin ve insülin direncini artıran hipotalamustaki endoplazmik stresle ilişkilidir. Hipotalamik nöronlarda otofajdaki bozukluk nöronal fonksiyonu bozar ve obeziteyle ilişkili hastalıkların gelişimine yol açar. Hipotalamik hipoksinin de obezitenin gelişimiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (46).

3.6.4. Hipotalamusta Sinaptik Plastisite

Beslenme durumu mediobazal hipotalamus ve PVN'de sinaptik gücü ve sinaptogenezi güçlü bir şekilde etkilemektedir (46). YYD ile beslenmede, diyet indüklü obez ratlarda POMC hücrelerinde sinaps kayıpları görülürken, diyet dirençli ratlarda bağlantıların daha iyi olduğu görülmüştür. Sinaps kayıplarının, gliaların POMC hücre gövdelerinin içine doğru çekilmesindeki artışla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu hayvanlardaki değişen sinaptik organizasyon, POMC tonusunu artırarak komşu NPY hücreleri üzerindeki uyarıcı bağlantılarını azaltmıştır. YYD ile beslenme reaktif gliozis ile ilişkili olup, kan beyin bariyerinin yapısını bozarak POMC ve NPY hücre gövdelerinin ve dendritlerinin kan damarlarına erişimini azaltmıştır. Bu çalışmada YYD'nin ARC'nin hücre mimarisini bozan majör bir etken olduğu ve bu değişikliklerin reaktif gliozis nedeniyle geri dönüşümsüz olabileceği ileri sürülmüştür (165).

3.6.5. Hipotalamik Nöroenez

Hipotalamik nöral devre özellikle ARC, apoptoz ve nöroenez özelliği nedeniyle araştırılmaktadır. Yetişkin farelerde AgRP nöronlarında hücre hasarı ve dejenerasyonu ile kaybedilen hücreleri kompanse etmek için rejenerasyon meydana geldiği gösterilmiştir (46). Hipotalamik nöral kök hücrelerin lateral ventrikülün duvarlarında, hipokampusün dentat girusunda ve aynı zamanda mediobazal hipotalamusta lokalize olduğu düşünölmektedir (166). Median eminente bulunan tanisitler de yeni hücre üretmede hipotalamik nöral kök hücre gibi etki göstermektedirler. YYD ile beslenme, yenidoğan nöronlarında apoptozu artırarak hipotalamik nöronal fonksiyonda azalmaya yol açar. YYD, ayrıca mediobazal hipotalamusta, hipotalamik nöral kök hücre popölasyonunu azaltır ve bu hücrelerin nöronal farklılaşmasını bozar (46).

3.6.6. Glial Hücreler

Glial hücreler enerji dengesinin ve vücut ağırlığının düzenlenmesi ve besinsel algılamaya aktif olarak katılır. Astrositler ve tanisitler farklı bölgeler arasında dolaşımdaki besinlerin beyine taşınmasında görev alırlar. Glikoz, astrositlerde kısmen oksitlenerek laktata dönüşür ve nöronların içine alınır ve nöronlar laktatı önemli bir metabolik yakıt olarak kullanır (167). Astrositler birçok nöroaktif molekül (nörotrofinler, sitokinler), taşıyıcılar ve enzimler üretir. Bu maddeler sinaptogenezi, sinaptik plastisiteyi ve nörotransmitterlerin ekstrasinaptik konsantrasyonunu düzenler. Yüksek yağlı diyetle beslenmede hipotalamik astrositler hipertrofi ve hiperplaziye (astroglizis olarak bilinir) uğrarlar ve çeşitli sitokinler üretirler (168). Leptin direk olarak özellikle hipotalamik astrositlerde birçok gen ekspresyonunu düzenler (168) ve böylece astrositlerin adipozite ve tokluk sinyallerini direk olarak

algılama hassasiyetini artırır. Üçüncü ventrikül tabanında bulunan tanisitler melanokortin sistemi uyararak anoreksijenik endozepin peptitler sekrete ederler (46).

3.7. Obeziteyle İlişkili Metabolik Değişiklikler ve Hastalıklar

3.7.1. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet

Vücuda alınan toplam enerjinin % 40'tan fazlasının yağ olarak alındığı durumlarda insülin reseptörlerinin azalmasının yanısıra karaciğerde ve kasta glikojen sentaz aktivitesi ve glikozun glikojen olarak depolanması da azalır. Artan adipoz doku ve endoplazmik retikulum stresi sitokin salınımını uyararak hücrelerin insüline duyarlılığını azaltır (169). İnsülin glikojen sentezini, glikolizisi ve glikoz oksidasyonunu uyarır, ancak YYD tüm bu intrasellüler glikoz yolağını bozar (170). Ravssin ve arkadaşları diyetle fazla miktarda yağ alındığında normal şartlarda yağ birikmeyen karaciğer, iskelet kası ve pankreatik beta hücrelerinde veya bu dokular etrafında yağ depolandığını göstermişlerdir (171). Bu durum, toksik reaktif lipit türlerinin aşırı mitokondrial üretimine, organ spesifik oksidatif hasar ve hücresel disfonksiyona ve ilerleyerek insülin direnci gelişimine ve glikoz metabolizmasının bozulmasına ve sonuçta diyabete yol açar (172).

3.7.2. Aterojenik Dislipidemi

Hipertrigliseridemi ve düşük düzey Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) kolesterol visseral obeziteyle ilişkili önemli iki kan anormalliği olarak gösterilmektedir. Obez hastalarda küçük ve yoğun Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) oranında ve HDL oranındaki artış, dislipidemik durumu gösterir. Yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol düzeyi, küçük yoğun LDL partikülleri

kombinasyonu ‘Aterojenik Lipid Triadı’ olarak tanımlanır ve bu obeziteyle birlikte kardiyovasküler hastalık riskini artıran önemli faktörlerden biridir (9).

3.7.3. Kardiyovasküler Hastalıklar

Obezite, lipit bozuklukları, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir risk faktörüdür (173). Kardiyak ektopik yağ birikimiyle kardiyak disfonksiyon arasında ilişki olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (174). Obezitede majör biyokimyasal parametre olan dolaşımdaki trigliserid ve serbest yağ asit düzeyinin kronik olarak yüksekliği kardiyak dokularda lipit birikimiyle sonuçlanır (175). İnsan ve obez hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda trigliseridlerin ve hidroliz ürünlerinin kalpte fazla birikimi oksidatif strese yol açar ve normal hücre sinyalleşmesi bozulur, hücresel disfonksiyona ve hücre ölümüne yol açarak kalp yetmezliği gelişimine neden olur (176).

3.7.4. Hipertansiyon

Obezlerde normal kilolulara göre hipertansiyon görülme oranı daha yüksektir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, intraabdominal ve intravasküler yağ miktarı, sodyum tutulumunda artış, renin anjiyotensin sistemde ve renal absorpsiyonda artışa yol açarak hipertansiyona neden olur (177). Yüksek yağlı diyetle kronik olarak beslenen ratlarda yüksek sistolik kan basıncı gözlenmiştir (178). Bu ratlarda endotelial disfonksiyon, aortada bozulmuş asetilkolin ve endotelial nitrik oksit relaksasyon ve aynı zamanda oksidatif stres görülmüştür (178).

3.7.5. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalığın gelişiminde önemli risk oluşturan abdominal obezite, insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve sistemik inflamasyon ile karakterize metabolik anormalliklerin

toplamıdır (179). Bazal sempatik sinir sistemi aktivitesinin artışı ve azalmış sempatik nöral duyarlılık metabolik sendrom ile birlikte görülen obezitenin karakteristiği olarak tanımlandığı gibi obez durumun bir sonucu olarak da gösterilmektedir (180).

3.7.6. Kanserler

Obezite, endometrium, kolorektum, özofagus, pankreas, böbrek ve postmenapozal göğüs kanseri olmak üzere birçok kanserin görülme riskini artıran faktörlerden biridir. Hormonal değişimler (örneğin; leptin, östrojen), insülin sinyal yolağının etkisi ve proinflatuar yolakların aktivasyonu gibi obeziteyle kanser arasındaki ilişkiye neden olan birkaç sebep ortaya konulmuştur (181). Vücutta fazla yağ birikimi immün hücrelerin polarizasyonuna neden olur ve proinflatuar sitokin ve kemokinlerin üretimine yol açar (182). Yüksek yağlı diyet intestinal geçirgenliği artırmaktadır ve koruyucu mün tabakasında antimikrobiyal peptitleri azaltmaktadır. Bu durum savunma sistemlerini etkileyerek kanser gelişim risklerini artırmaktadır (183).

3.7.7. Uyku Apnesi

Obezitede üst vücuttaki yağlanmaya bağlı olarak üst hava yollarında meydana gelen basınç veya azalmış göğüs kompliyansı nedeniyle obstrüktif uyku apnesi görülmektedir. Bu ilişki iki yönlüdür: bir yandan boyunda fazla yağ birikimine yol açan ektopik yağ depolanması obstrüktif uyku apnesi riskini artırırken, diğer yandan azalmış fiziksel aktivite düzeyi, azalmış uyku kalitesi ve artmış iştah ile birlikte görülen obstrüktif uyku apnesi, visseral yağ depolanmasına yatkınlığı artırır (9).

3.8. Obezite ve Davranış İlişkisi

Bireylerin yaşam kalitesini ve sağlığını negatif yönde etkileyen obezite, beyin fonksiyonlarını değiştiren ve aynı zamanda periferik organlarda meydana gelen değişikliklerle birlikte görülen duygu durum bozukluklarıyla ilişki göstermektedir (94). Obezitenin depresyon ve anksiyete görülme oranını artırdığı ve bunun da bozulmuş hipotalamo-hipofiz-adrenal eksenle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (184). YYD ile 12 hafta beslenen ratlarda plazma kortikosteron düzeyinin arttığı gösterilmiştir (185). YYD ile beslenmeden sonra özellikle prefrontal korteks ve amigdala fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler, emosyonel öğrenme, karar verme, bilişsel fonksiyonlardaki davranışsal kontrol gibi nörokognitif değişikliklerin altında yatan faktörlerden olduğu düşünülmektedir (186).

Kemirgen obez modellerde yapılan çalışmalarda, beyinde özellikle hipokampus veya korteks gibi hafıza formasyonu ve duygu durum düzenlenmesiyle ilişkili bölgelerinde inflamasyonun meydana geldiği gösterilmiştir (187,188). Bu bölgelerde artmış sitokin ekspresyonu emosyonel davranış ve kognitif bozukluklarda artışa yol açmaktadır (189). Obezite aşırı kortikosteron sekresyonuna yol açarak insülin direncine, plazma glikozunda değişikliklere ve hiperlipidemiye yol açar ve sonrasında depresyon gelişimini tetikler (190).

3.8.1. Obezite Öğrenme Ve Hafıza

Hafıza, kognisyonun en önemli bileşenlerinden olup fiziksel dünyaya ait yeni bilgilerin depolanmasını ve hatırlanmasını ifade etmektedir (191). Öğrenme, hem insanların hem de hayvanların davranışlarını ayarlamak için deneyimlerini kullanarak etraflarındaki çevreye uyum sağlamalarını sağlayan sinirsel bir süreçtir (192).

Ratlarda hipokampus lezyonunda Morris Su Labirenti Testi'nde öğrenme ve hafızada bozulmalar meydana geldiği gösterilmiştir (193). YYD'nin kognitif etkisi üzerine yapılan çalışmalarda en çok üzerinde durulan muhtemel mekanizmalar; periferik ve santral insülin ve leptin sinyalleşmesindeki değişiklikler, glikoz toleransı, oksidatif stres, BDNF düzeyindeki azalma ve kan beyin bariyerindeki fonksiyon bozukluğu olarak gösterilmektedir (194).

Sütten kesildikten itibaren yetişkinlik dönemine kadar olan süreçte YYD ile beslenmenin hem hipokampal plastisitede hem de hipokampus bağımlı hafızada önemli derecede bozulmalara yol açması özellikle juvenil dönemin YYD etkisine karşı daha hassas olduğunu göstermektedir (195). Kemirgenlerde obezitenin beyinde artmış proinflatuar sitokin seviyesiyle ilişkili olmasının, bu inflamasyonla direkt olarak hipokampus bağımlı hafızadaki bozuklukla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (195).

3.8.2. Obezite ve Üreme Davranışı

Üreme omurgalılarda tüm yaşam boyunca döllenme, gelişim, puberte, sosyal ve cinsel davranışlar, olgunlaşma ve yaşlanma gibi çeşitli fizyolojik olayları içeren önemli bir süreçtir. Üreme fonksiyonları hipotalamus-hipofiz-gonadal eksen tarafından kontrol edilmektedir (196). Erkeklerde abdominal obezite düşük testesteron ile ilişkili olup yaşla birlikte testesteron üretiminde büyük miktarlarda azalma görülür (197). Obez erkeklerde azalmış testesteron konsantrasyonu sperm üretimi ve fertilitate problemlerine yol açar. Obez erkeklerde düşük testesteron abdominal dokuda azalan lipolizin sonucu olarak visseral yağ birikimine katkıda bulunabilir böylece obeziteyi artıran bir döngü meydana gelir (197). Obez kadınlarda gebelik komplikasyonu (preeklampsi, gestasyonel diyabet, hipertansiyon ve

sezaryen, düşük) ve doğum defektleri (kardiyak ve nöral tüp) 2-5 kat daha yüksektir (198). Ayrıca konjenital olarak leptin bozukluğu olan bireylerde obezitenin erken başladığı, hiperfaji, hipogonadizm ve pubertenin gecikmesi gibi klinik özellikler görülmektedir. İnsanlarda uygun konsantrasyonlardaki leptin normal üreme fonksiyonu için gereklidir (198). Son yıllarda C terminali Arg-Phe-NH₂ olan nöropeptitlerin (RFamide peptitler) omurgalılarıdaki üreme üzerine etkileri üzerinde durulmaktadır. Özellikle 2 RFamid peptit: Kisspeptin ve Gonadotropin İnhibitör Hormon (GnIH) üremede önemli düzenleyiciler olarak ortaya çıkmışlardır (sırasıyla uyarıcı ve baskılayıcı) (199).

3.8.2.1. Kisspeptin

Kisspeptin, Kiss 1-Reseptör (Kiss 1-R) olarak da bilinen G protein bağlı reseptör GPR54'e bağlanarak üremenin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan bir peptittir (200). Kisspeptin geni ilk olarak insan melanom ve göğüs kanser hücrelerinde eksprese edilen tümör baskılayıcı gen olarak tanımlanmıştır (201). Karboksil ucunda arjinin-fenilalanin (RF) dizisinden dolayı kisspeptin, RF-amid peptit ailesinin bir üyesi olarak kabul edilmektedir. Kiss1 geni 145 aminoasitten oluşan bir prekürsör polipeptiti kodlar ve bu peptit kisspeptin-54 olarak isimlendirilen biyolojik olarak aktif bir proteine ayrılır. Kisspeptin-54 daha sonra kendisiyle benzer aktiviteye sahip daha düşük moleküler ağırlığa sahip kisspeptin-14, kisspeptin-13, kisspeptin-10 olarak aynı C terminal uç içeren aminoasitlere ayrılır (202). Kisspeptin, GPR54'e bağlandığında GnRH sekresyonunu stimüle eder, gonadotroplardan Follikülü Stimüle Edici Hormon ve Luteinizan Hormon salıverilmesini sağlar. Bu süreç gonadlardan seks steroidlerinin sentezini uyarır ve gametogenez stimüle edilir (203). Kisspeptin ve kisspeptin geni pubertenin

başlaması, üremenin kontrolü ve besinlerin tüketimiyle ilişkili bulunmuştur (204). Kisspeptin ve reseptörünün santral ekspresyonu ise kemirgenlerde ARC ve preoptik alanda anteroventral periventriküler nükleus (AVPV) olmak üzere hipotalamusta 2 ana nöronal popülasyonda gösterilmiştir (205).

3.8.2.2. Gonadotropin-İnhibitor Hormon (GnIH)

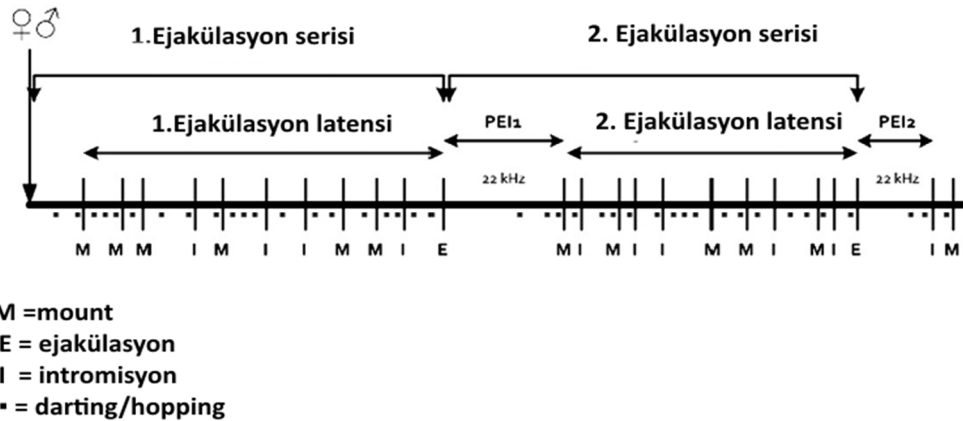
Gonadotropin-inhibitör hormon, GnIH, ilk olarak 2000 yılında kuşlarda keşfedilmiş olup gonadotropin salınımını inhibe eden bir hipotalamik RFamid peptittir (206). GnIH, memelilerde RFamid-ilişkili peptit (RFRP) olarak da isimlendirilmektedir (207). Memelilerde RFamid ilişkili peptit (RFRP) geni RFRP-1,-2,-3 peptitlerini kodlar ve bunlardan RFRP-1 ve RFRP-3 fonksiyonel olarak aktif peptitlerdir (208). RFRP peptitler, GPR147 (NPFF1R olarak da bilinir) G-protein bağlı reseptöre bağlanarak etkilerini göstermektedirler (209). GnIH nöronlar median eminense uzanır ve gonadotropin sentez ve salınımını gonadotropalarda eksprese edilen GnIH reseptör aracılığıyla inhibe eder (210). GnIH, GnRH nöronal aktivitesini inhibe ederek üreme davranışını etkilemektedir. Johnson ve arkadaşları RFRP-3'ün santral uygulanmasının erkek ratlarda cinsel davranışı anlamlı düzeyde baskıladığını göstermişlerdir (211).

3.8.2.3. Ratlarda Cinsel Davranış

Sıçan cinsel davranışı erkek ve dişi arasındaki etkileşim olup, hayvanların birbirini etkilemek ve seksüel heyecanı sağlamak için gösterdiği çeşitli davranışlardır. Temel olarak bu davranışlar bir döngü oluşturarak 3 faza ayrılır: başlangıç, (çiftleşme öncesi), çiftleşme, yürütme (erkeklerde ejakülasyon). Dişi ve erkek ratlar arasındaki etkileşim, cinsel kabulün feromonol işaretlerini anlamak için birbirlerine yaklaşma ve birbirlerinin anogenital bölgelerini koklama ile başlar. Bu

başlangıç fazını çiftleşme safhası izler, ösrtrustaki dişi ratlar çeşitli kompleks talepkar davranış sergilerler örneğin, kulak titretme, hopping, darting (212). Hopping davranışı; dişinin 4 ayağıyla yerden sıçrama davranışı olarak tanımlanır, darting; uzaklaşarak aniden durması ve erkek hayvanın mounting hareketi için vücudunu sunması olarak tanımlanır. Kulak titretme, başını hızlı bir şekilde sallaması olarak tanımlanır. Çiftleşme fazı erkek ratların tekrarlı intromisyon ve mount hareketlerinden oluşur. Mount; üzerine çıkma hareketidir. İntromisyon; pelvik itmeyle birlikte mount görülmesidir. Bu çiftleşme davranışlarına cevaben dişi ratlar lordosis veya reseptif davranış gösterir, erkeğin kendi vajinasına girişi için belini çukurlaştırır, kuyruğunu bir yana çevirir. Mount ve intromisyon serisinden sonra ejakülasyon gerçekleşir. Ratlarda ejakülasyona ulaşmak için genellikle kısa bir sürede (2-10 dk) 10-20 intromisyon gereklidir (212).

Ejakülasyondan sonra yaklaşık 5 dk süren post ejakülasyon interval (PEI) başlar bu safha yeni bir ejakülasyon periyodundan önceki dinlenme safhası olarak tanımlanır (Şekil 4) (212).



Şekil 4: Erkek ve Dişi Cinsel Davranışında Seksüel Cevap Döngüsü. 30 dk'lık periyottaki ejakülasyon serileri. Ejakülasyon latensi; 1 ejakülasyon serisindeki ejakülasyon ile erkeğin ilk davranışı arasında geçen süre (212).

3.9. Obezite ve Tedavisi

Diyet ve fiziksel egzersiz obezite tedavisinin temelini oluştururken, bariyatrik cerrahi şiddetli obezite tedavisinde tercih edilen, obezite komplikasyonlarının önlenmesinde etkili bir tedavi yöntemidir (213). Günümüzde obezite tedavisinde yaşam tarzı modifikasyonları, farmakoterapi ve bariyatrik cerrahi yaygın olarak kullanılan 3 ana tedavi yöntemidir.

3.9.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri (Beslenme, Fiziksel Aktivite/Egzersiz)

Yaşam tarzı değişiklikleri; fiziksel aktivitenin artırılması ve düşük kalorili yiyeceklerden oluşan sağlıklı diyeti içermektedir (214). Düzenli olarak yapılan egzersizin yararları, kalori kısıtlamasının yanında koruyucu olması ve yağsız kas kitlesini artırması olarak gösterilebilir. Özellikle visseral adipoz dokuyu azaltması ve bel çevresindeki azalma ile kardiyometabolik risk faktörlerine karşı koruyucu etki gösterir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile vücutta negatif enerji dengesine kayma olduğunda visseral yağ deposu (aynı zamanda karaciğer yağı) kolaylıkla mobilize olarak yararlı etki gösterir (215). Yaşam tarzı hedeflerinin gerçekleştirilmesinde en yararlı strateji bireyin kendi kendini kontrol etmesidir. Bireylerin tedavi boyunca kilo, besin alımı ve fiziksel aktivitelerini takip etmeleri tedavinin başarıya ulaşmasında etkili bir yöntemdir (216).

3.9.2. Farmakoterapi

Yaşam tarzı modifikasyonlarının etkili olmadığı durumlarda tedavide anti-obezitik ilaçlar düşünölmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) VKİ ≥ 30 kg/m² olan veya VKİ ≥ 27 kg/m² olup yüksek ek hastalık riski taşıyan bireyler için farmakoterapiyi onaylamıştır (217). Obezitede ilaç tedavisi, klinikte kullanılan ve geliştirilen bazı ilaçların istenmeyen yan etkilerinden dolayı oldukça zor bir süreçten

geçmiştir. İlaç tedavisindeki bu girişimlerin başarısız olmasının nedeni, beyin-bağırsak sistemlerinin oldukça kompleks bir yapıya sahip olması, birçok feedback mekanizmanın olması ve hedef sinyal molekülün birçok bölgeye dağılması gibi nedenler sayılabilir. Verilen ilaç belli bir bölgede belli bir reseptörü hedef alırken farklı bölgelerde istenmeyen sonuçlara yol açabilir (218). Daha önceki yıllarda sağlık otoriteleri tarafından kilo kaybı için onaylanan birçok ilaç çeşitli yan etkileri nedeniyle klinik kullanımlardan kaldırılmıştır (219). Doğru hasta için doğru ilaç seçilmeli ve bu bağlamda hastaların kiloyla başa çıkmadaki yöntemleri uygun bir şekilde seçilmelidir ve tek başına kilo kaybı sağlamadan ziyade tedavinin ana hedefi sağlığın korunması olmalıdır (9).

3.9.3. Bariyatrik Cerrahi

Bariyatrik cerrahi aşırı obez hastalarda mide hacmini küçültmek, besin emilimini azaltmak ve daha hızlı doyma sağlamak için yapılmaktadır. Bariyatrik cerrahi için birçok sağlık sisteminin kullandığı klinik ölçütler şunlardır: VKİ ≥ 40 kg/m^2 olan veya VKİ ≥ 35 kg/m^2 ve başka hastalıkların eşlik ettiği olması durumunda bariyatrik cerrahi uygulanmaktadır (213).

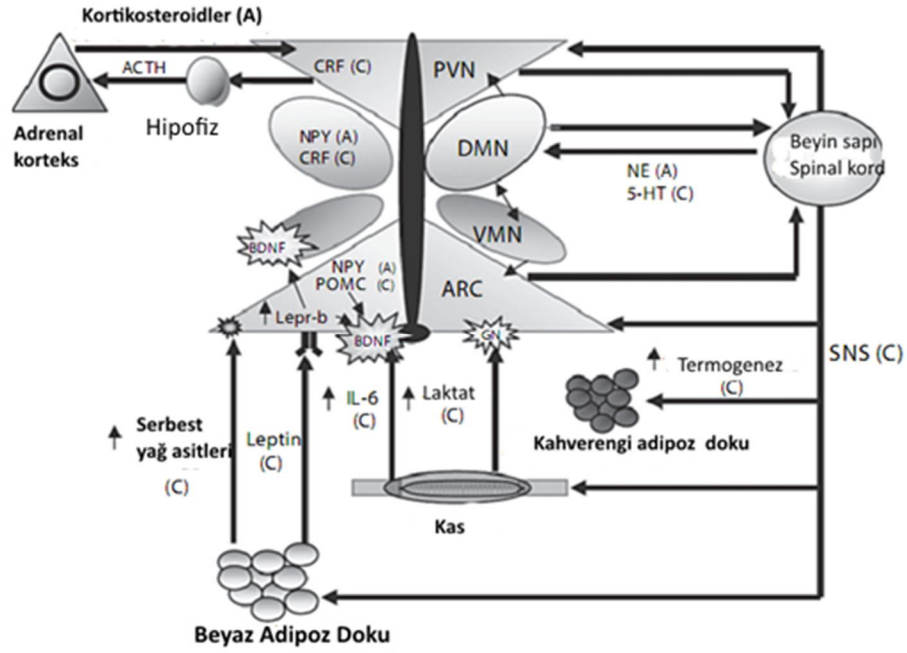
3.10. Egzersiz

Düzenli fiziksel aktivite, genel sağlığın önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. Kardiyorespiratuvar fitness, kan basıncında iyileşmeler sağlamakla birlikte enerji tüketimi ve enerji alımındaki etkileri aracılığıyla vücut ağırlığının düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (220).

3.10.1. Egzersiz ve Enerji Metabolizması

Egzersizle birlikte kilo kaybının sağlanması oldukça karmaşık bir konudur. Bazı çalışmacılar, egzersiz ile anlamlı düzeyde kilo kaybı ve enerji alımında azalma gösterirlerken, bazıları ise açlık hissine yol açması nedeniyle daha az kilo kaybı ve sonuçta enerji alımında artış göstermişlerdir. Egzersiz sadece enerji tüketimini artırarak değil aynı zamanda egzersizden sonraki saatler içerisinde tokluğun algılanmasını sağlayarak da kilo kaybına yardımcı olur. Bu etki algısal değişiklikler, kısmen enerji dengesi ve iştah düzenlenmesiyle ilişkili hormonlardaki egzersize bağlı dalgalanmalarla da açıklanabilir (220).

Egzersiz obez kemirgenlerde seçici olarak vücut ağırlığını ve adipoziteyi azalttığı gösterilmiştir (12). Egzersizin bu etkisi beyaz adipoz dokuda lipolizi ve sempatik aktiviteyi artırmasıyla meydana gelmektedir. Egzersiz indüklü adipoz dokunun kaybının plazma leptin düzeyini düşürmesi bu hayvanlarda besin alımını artırır. Ancak obez ratlarda böyle bir kompensasyon görülmemektedir. Egzersiz indüklü kompanse edilmemiş adipozite kaybıyla ilgili herhangi bir mekanizma henüz bilinmemektedir (12). Ayrıca yoğun egzersiz, ARC'de oreksijenik NPY mRNA ekspresyonunda artışa yol açar ve bu ratlar enerji depolarındaki kaybı besin alımındaki artışla bile kompanse edemezler (221).



Şekil 5. Egzersiz İndüklü Santral ve Periferal Faktörlerin Santral ve Periferal Enerji Homeostazisiyle İlişkisi (12).

Egzersiz indüklü santral ve periferal faktörler, santral ve periferal enerji homeostazisiyle ilişkili yollarda değişikliklere yol açmaktadırlar. Katabolik faktörler (C) besin alımını azaltıp, enerji tüketimini artırırken, anabolik faktörler (A) besin alımını artırıp, enerji tüketimini azaltırlar (12) (Şekil 5).

Leptin reseptörlerinin ARC'de uyarılması santral leptin sensitivitesini artırarak besin alımını azaltır ve enerji tüketimini artırır. Beyaz adipoz dokuda egzersize bağlı olarak sempatik aktivitenin artışıyla salıverilen serbest yağ asitleri, hipotalamik nöronlar tarafından algılanarak enerji homeostazisini değiştirmeleri yönünde muhtemel bir sinyal olarak etki ederler (12). Kastan derive IL-6, egzersiz sırasında büyük oranda plazmaya salıverilir egzersiz sonlandırıldığında bile bu artış devam eder. IL-6 beyinde ve plazmada egzersizi takiben artarak enerji tüketimini artırır ve enerji alımındaki azalmayla ilişkili olarak termogenezini artırır (12). IL-6 ve

α -MSH'nin ARC'den saliverilmesi, ARC ve VMN'de BDNF mRNA ekspresyonunu artırır. Egzersiz ayrıca plazma ve beyin laktat düzeylerini artırır ve hipotalamik nöronlar tarafından bu artış enerji depolarının fazlalığı olarak algılanır. Laktat, glikoza alternatif olarak laktatı kullanabilen glikoz duyarlı nöronlar üzerinde etki ederek besin alımını azaltır ve kendi ateşleme hızlarını değiştirir (Şekil 6) (12). Egzersiz kortikostreoid üretimini artırarak katabolik CRF ekspresyonunu değiştirir. Birkaç çalışmada egzersizin anorektik etkisinde CRF'nin rolü olduğu gösterilmiştir (12). BDNF'nin katabolik etkisinden dolayı egzersiz indüklü vücut ağırlığı düzenlenmesindeki değişikliklerde bir diğer muhtemel ajan olduğu düşünülmektedir (222).

3.10.2. Egzersiz ve Hormonal İlişki

Egzersizin grelin, PYY, GLP-1 ve PP gibi iştahı düzenleyen hormonlar üzerine etkisi dikkate değer bir konudur. Yapılan araştırmalarda egzersizden sonra kısa süreli iştah düzenlenmesinin muhtemelen grelinde azalma, PYY, GLP-1 ve PP'de artışla meydana geldiği gösterilmiştir. Egzersiz kaynaklı bu cevaplar egzersizin yoğunluğuna bağlı olabilir. Egzersiz yoğunluğu arttıkça oreksijenik sinyallerde daha büyük baskılanma, anoreksijenik sinyallerde ise daha büyük uyarılma gerçekleşmektedir (223). Egzersizin bu iştah düzenleyici hormon konsantrasyonlarını nasıl değiştirdiğinin anlaşılması önemli bir konu olup bununla alakalı muhtemel potansiyel mekanizmalar; sempatik sinir sistemi aktivitesi, gastrointestinal motilite, sitokinler, serbest yağ asit konsantrasyonu, laktat üretimi, kan akışının yeniden düzenlenmesi, plazma glikoz ve insülin konsantrasyonları olarak ortaya konulmuştur (223).

3.10.2.1.Kan Akışının Yeniden Düzenlenmesi

Egzersiz sırasında kan splanknik alandan uzaklaştırılarak aktif çalışan iskelet kaslarının artan ihtiyacını karşılamak için bu kaslara doğru yönlendirilir (224). Yüksek yoğunluktaki egzersizde bu oran % 80'e kadar azaltılabilir. Bağırsak dokusunda egzersiz indüklü hipoksi, açıl grelinin aktif forma dönüşümü için gerekli enzimin aktivitesini azaltır (223). Egzersiz sırasında kan akımının azalması hormonların dolaşıma geçişini azaltır ve diğer hormonlar (PYY, GLP-1) egzersizi takiben artar (223).

3.10.2.2.Sempatik Sinir Sistemi

Egzersiz sırasında sempatik sinir sistemi aktivitesi ve dolaşımdaki epinefrin, norepinefrin konsantrasyonu egzersiz yoğunluğuyla orantılı olarak artar (225). Artmış SSS aktivitesi, GLP-1 ve PYY sekresyonunu L hücrelerinde β reseptörlerin katekolaminler tarafından direk aktivasyonu ile uyarır (223).

3.10.2.3.Gastrointestinal Motilite

Egzersiz sırasında kan akımının splanknik alandan uzaklaşması egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak gastrik boşalmayı etkileyebilmektedir. Azalmış gastrik motilite, GLP-1 ve PYY sekresyonunu güçlü bir şekilde artırır. Egzersiz sırasında koşmaya bağlı olarak bağırsaklardaki aşağı yukarı hareketler gibi mekanik çalkantılar da gastrik motiliteyi yavaşlatabilir (223).

3.10.2.4.İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6, IL-6, kontraksiyon bağımlı olarak iskelet kasından salıverilmektedir ve egzersiz sonrası enerji alımındaki azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kemirgenlerde, treadmill koşusunu takiben sistemik IL-6'daki artış dolaşımdaki aktif GLP-1 konsantrasyonunda 2,5 kat artışla sonuçlanmıştır (226). IL-

6 nakavt farelerde, egzersizi takiben GLP-1'in yükselmemesi, egzersiz indüklü GLP-1 sekresyonunun IL-6'ya bağlı olabileceğini desteklemektedir (226).

3.10.2.5. Serbest Yağ Asit Konsantrasyonu

Gastrointestinal epitelyum boyunca çeşitli uzunluklarda serbest yağ asidine duyarlı birkaç G-protein bağlı reseptör tanımlanmıştır. Anoreksijenik sinyaller açısından, intestinal uzun zincir serbest yağ asidinin total PYY, PP saliverilmesini uyardığı, GLP-1 sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz ve aralıklı sprint koşusu dolaşımdaki katekolamin konsantrasyonu ve lipolizle ilişkili hormonları artırır ve yağların kullanımında uzun süreli artışa yol açar, bu durum egzersiz sonrası iştahı baskılayan sinyalleri açıklar (azalmış açıl grelin, artmış PYY, total GLP-1 ve PP) (223).

3.10.2.6. Kan Glikoz ve İnsülin Konsantrasyonları

Artmış kan glikozu ve insülin konsantrasyonu azalmış total grelin düzeyiyle ilişkilidir. Yüksek yoğunluklu egzersizi takiben plazma glikozundaki yükselme GLP-1 düzeyindeki artışa katkıda bulunur. GLP-1'de plazma glikozuna cevaben insülin sekresyonunu güçlü bir şekilde uyarır (228).

3.10.2.7. Laktat

İskelet kasında laktat üretimi egzersizin yoğunluğuna bağlı olarak katlanarak artar ve sonuçta üretim hızı atılım hızından yüksek olduğunda plazmada birikir (229). Bu birikme, (istirahattekinin 10 katı) yüksek yoğunluklu egzersizin iştahı düzenleyen hormonlar üzerindeki etkisinde önemli bir medyatör olabilir. Periferal olarak uygulandığında enerji alımını baskılayan laktat, santral olarak uygulandığında enerji alımını ve vücut ağırlığını azaltmaktadır (223).

3.10.2.8.Vücut Sıcaklığı

Egzersize bağlı meydana gelen ekstra ısının vücut sıcaklığında artışa yol açması ve tokluk sağlaması bazı araştırmacılar tarafından ‘besin alımının termostatik teorisi’ olarak tanımlanmıştır (230). Soğukta (8⁰C) yapılan egzersizde açıl grelin seviyesi artarken ılık havada yapılan (20⁰C) egzersizde açıl grelin konsantrasyonu azalır, total PYY artar (223). Sıcaklığın hormonlar üzerindeki etkisinin gastrointestinal kan akımıyla bağlantılı olması mümkündür. Egzersiz nötral sıcaklık ya da ılık havaya göre soğukta yapıldığında kanın deriye doğru yönleneceği daha az önemlidir (223).

Amaç: Literatürde obezitenin oluşmasında özellikle enerji metabolizması ile ilgili beyin bölgelerinde meydana gelen değişiklikler bazı oreksijenik ve anoreksijenik nöropeptitler yönünden incelenmiştir. Bu bölgelerdeki nörotransmitterlerle ilişkili değişiklikler ise yeterince araştırılmamıştır. Egzersizin ise santral nöropeptit sistemler üzerinde kilo artışına engel olacak fizyopatolojik değişiklikler meydana getirdiği bilinmektedir. Ancak bu değişikliklerin hücresel ve moleküler düzeydeki etkileri iyi bilinmemektedir.

Bu nedenlerle, beyinde negatif etkilere sahip olduğu bilinen obezite ile pozitif etkilere sahip olduğu kabul edilen egzersizin erkek sıçanlarda beyin belirli bölgelerinde oluşturduğu fizyopatolojik değişikliklerin, gen analizi ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak belirlenmesi amaçlandı.

Bu çalışmayla obezitenin beyinde hangi fizyopatolojik değişikliklere bağlı olarak meydana geldiğinin anlaşılmasına katkı sağlayacak bilgilere ulaşılması hedeflenmektedir. Ayrıca beslenmenin enerji metabolizması, kognitif, motivasyonel,

afektif ve cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkisinin davranış testleri ve biyokimyasal analizlerle ortaya konulması amaçlanmaktadır.

Egzersiz de, obeziteye bağlı olarak meydana gelebilecek değişiklikler üzerindeki muhtemel etkilerine aracılık eden mekanizmaların anlaşılması hedeflenmektedir.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Deney hayvanları:

Çalışmada 40 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar sütten kesildikleri 21. günde ayrı kafeslere alınarak günlük yem tüketimleri ve vücut ağırlıkları belirlendi. Su, ad libitum olarak verildi. Hayvanlar üzerinde yürütülen tüm çalışmalar için Fırat Üniversitesi Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alınmış olup, hayvanların bakımı ve kullanılmasına ilişkin etik kurallara uygun olarak hareket edildi.

4.1.1. Deney Gruplarının Belirlenmesi

Toplamda 40 tane deney hayvanı 21. günden sonra yaklaşık 40-50 gr iken alınarak ve her grupta 10 hayvan olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrıldı:

Grup 1 (Kontrol grubu): Kontrol grubu olarak belirlenen hayvanlar standart sıçan yemiyle beslendi ve çalışma süresince tüm davranış testlerine tabi tutuldu.

Grup 2 (Egzersiz grubu): Egzersiz grubundaki hayvanlar standart sıçan yemiyle beslendi ve çalışma süresince haftada 5 gün olacak şekilde treadmill'de egzersize tabi tutuldu.

Grup 3 (Obez grup): Bu gruptaki hayvanlar 21. günden itibaren % 60 yağ içeren yüksek yağlı diyetle beslendi ve obez olduktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Grup 4 (Obez+Egzersiz grup): Bu gruptaki hayvanlar da 21. günden itibaren % 60 yağ içeren yüksek yağlı diyetle beslendi ve obez olduktan sonra egzersiz ve davranış testlerine tabi tutuldu.

4.1.2. Deney Hayvanlarının Bakımı ve Beslenmeleri

Sıçanlar, FÜDAM'da; sıcaklığı 22-25°C, nem oranı % 40-55, ışık düzeni 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık (sabah 07.00 – akşam 19:00 arasında aydınlık) olacak şekilde, düzenli bir şekilde havalandırılan odalarda barındırıldı. 1. ve 2. gruptaki sıçanlar için Elazığ Yem Fabrikası'nda hazırlanan pelet halindeki özel sıçan yemleri kullanıldı (Tablo 3). 3. ve 4. gruptaki hayvanlar ise % 60 yağ içeren yüksek yağlı diyet (Research diyet) ile beslendi (Tablo 4). Hayvanların su gereksinimi ise; ad libitum olarak özel şişelerdeki çeşme suyundan sağlandı.

Tablo 3. Kullanılan Normal Sıçan Yemin İçeriği

Su	En çok (%) 12
Ham Protein	En az (%) 24
Ham Selüloz	En çok (%) 7
Ham Kül	En çok (%) 8
HCL'de Çözünmeyen Kül	En çok (%) 2,0
NACl (tuz)	En çok (%) 1,0
Kalsiyum	En az-en çok (%) 1,0-2,8
Fosfor	En az (%) 0,9
Sodyum	En az-en çok (%) 0,5-0,7
Metabolik Enerji Kcal/kg	En az 2,650

Kullanılan Maddeler: Buğday, Arpa, Soya Küspesi, Fındık Küspesi, Melas Mayası, Ayçiçeği Tohumu Küspesi, Pamuk Tohumu Küspesi, Mısır Proteini, Rasmol, Balık Unu, Tuz, Mermer Tozu, Melas, Tapiyoka, Sorgum, Kolza Küspesi, Sentetik Lisin, Sentetik Methionin, Premiksler, Kepek, Süt Tozu. (Elazığ Yem Fabrikası).

4.2. Deney Düzenegi

4.2.1. Obezite Çalışmaları

Sütten kesilmeyi takiben kontrol grubundaki hayvanlara standart sıçan yemi, deney grubuna ise yağdan zengin (Tablo 5) (D-12492, Research Diets, New Brunswick, NJ, USA) yem verildi. Hayvanların obez olup olmadığı Lee indeksi kullanılarak belirlendi. Hayvanlarda obeziteyi değerlendirmek için kullanılan Lee indeksi insanlardaki VKİ ile benzerdir. Bu indeks ilk olarak Lee tarafından 1929 yılında tanımlanmıştır ve daha sonra da birçok çalışmacı tarafından kullanılan bir indeks olmuştur (169, 231). Hayvanlara haftalık olarak Lee index ölçümü yapıldı ve kontrol grubuna göre Lee indeksi istatistiksel olarak anlamlı olan hayvanlar obez olarak kabul edildi. Lee indeksi: $\text{vücut ağırlığı (gr)}^{1/3} \times 1000 / \text{boy uzunluğu (cm)}$ olacak şekilde hesaplandı (231). Hayvanlarda burun ucundan anüse kadar olan mesafe boy uzunluğu olarak ölçüldü. Hayvanlar obez olduktan sonra çalışma başlatıldı.

Tablo 4. Yüksek Yağlı Yem İçeriği (Research Diet)

RESEARCH DİYET (% 60 YÜKSEK YAĞLI DİYET)		
	D12492	
	gm %	kcal %
Protein	26	20
Karbonhidrat	26	20
Yağ	35	60
TOPLAM		100
KCAL/GM	5.24	
İçerik	gm	kcal
Kazein, 30	200	800
L-Sistin	3	12
Maltodekstrin 10	125	500
Sükroz	68.8	275
Selüloz, Bw200	50	0
Soya Yağı	25	225
Domuz Yağı	245	2205
Mineral Mix	10	0
Kalsiyum Difosfat	13	0
Kalsiyum Karbonat	5.5	0
Potasyum Sitrat, 1 H ₂ O	16.5	0
Vitamin Mix v10001	10	40
Kolin Bitartrat	2	0
FD&C Mavi Boya	0.05	0
TOPLAM	773.85	4057
Kolesterol (mg)/4057 kcal = 216.4		

4.2.2. Egzersiz Çalışmaları

2. ve 4. gruptaki hayvanlara treadmill yardımıyla başlangıçta haftada 5 gün olacak şekilde ilk 20 gün düzenli bir şekilde egzersiz yaptırıldı. 20. günden itibaren davranış testleri uygulanmaya başlandı ve davranış testinin uygulandığı gün hariç diğer günlerde egzersize devam edildi.

4.2.2.1. Egzersiz Düzenegi

Egzersiz programı, May TME 0805 Treadmill Exerciser marka, aynı anda 5 hayvanın koşmasına izin verecek 5 kulvara sahip koşu bandı ile uygulandı. Çalışmada treadmill'de koşu egzersizinin seçilmesinin nedeni egzersizin yoğunluğunu ve süresini ayarlayabilme imkanının olmasıdır. Koşu bandı ayarlanabilir hız göstergesi, 1-6 kademe arası devamlı ya da manuel olarak kullanılabilen elektrik şoku anahtarına ve -5^0 - $+20^0$ eğim sağlayan mekanizmaya sahip bir düzendir. Koşu bandı her gün hayvanların egzersiz programından sonra düzenli olarak temizlendi.

4.2.2.2. Egzersiz Programı

Egzersiz programı; kronik olarak uygulanmış olup haftada 5, toplamda 45 gün olarak belirlendi (Tablo 6). Egzersizler sabah 09:00-10:00 arasında ve aynı sıra ile uygulandı. Koşubandının eğimi 0^0 olarak ayarlanarak deney süresince sabit tutuldu. Egzersiz grubundaki obez olmayan hayvanlarda egzersiz başlangıçta 15 m/dak'lık bir hızda başlatılmış olup, periyodik olarak artırılarak 25 m/dak'lık hızda sonlandırıldı. Obezite oluşturulan hayvanlarda da aynı hızda başlatılmış olup, daha sonra egzersiz yapabilme kapasiteleri göz önünde bulundurularak 20 m/dak'lık hızda sonlandırıldı. Her iki grupta da egzersiz süresi başlangıçta 15 dak uygulanmış olup periyodik olarak artırılarak 50 dakikaya kadar kesintisiz olarak çıkarıldı (232, 233, 234). Obez hayvanlarda ise uzun süreli egzersizi tolere edemediklerinden dolayı 30 dakikadan sonra aralıklı olarak devam ettirildi. HPA eksenin uyarılmasını ve herhangi bir psikolojik stresin etkisini önlemek için ayak şokunun verilmemesine dikkat edildi.

Tablo 5. Sıçanlara Uygulanan Haftalık Egzersiz Programı

		GÜNLER						
HAFTA		Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
1	Hız	15 m/dk	15 m/dk	15 m/dk	15 m/dk	15 m/dk	ARA	ARA
	Süre	15 dk	15 dk	20 dk	20 dk	20 dk	ARA	ARA
2	Hız	20 m/dk	20 m/dk	20 m/dk	20 m/dk	20 m/dk	ARA	ARA
	Süre	20dk	20dk	25 dk	25 dk	25 dk	ARA	ARA
3	Hız	20 m/dk	20 m/dk	20 m/dk	20 m/dk	20 m/dk	ARA	20 m/dk
	Süre	30 dk	30 dk	35 dk	35 dk	35 dk	ARA	40 dk
4	Hız	20 m/dk	25 m/dk	ARA	25 m/dk	25 m/dk	25 m/dk	ARA
	Süre	40 dk	40 dk	ARA	40 dk	40 dk	40 dk	ARA
5	Hız	25 m/dk	25 m/dk	25 m/dk	ARA	25 m/dk	25 m/dk	25 m/dk
	Süre	45 dk	45 dk	45 dk	ARA	45 dk	45 dk	50 dk
6	Hız	ARA	25 m/dk	25 m/dk	25 m/dk	25 m/dk	25 m/dk	25 m/dk
	Süre	ARA	50 dk	50 dk	50 dk	50 dk	50 dk	50 dk
7	Hız	25 m/dk	25 m/dk					
	Süre	50 dk	50 dk					

4.3. Vücut Ağırlıklarının Belirlenmesi

Sütten kesildikten sonra kontrol ve egzersiz grubundaki hayvanlar standart sıçan yemiyle beslenirken obez ve obez+egzersiz grubundaki hayvanlar yağlı yemle beslendiler. 16. Haftada Lee indeksine göre yağlı yemle beslenen hayvanların obez olduğu belirlendikten sonra deneysel programa başlandı. 16. hafta deney başlangıcı olarak belirlendi ve 22. haftaya kadar çalışma devam ettirildi. Grupların 16. haftadan 22. haftaya kadar olan haftalık ortalama ağırlıkları ölçüldü.

4.4. Doku Ağırlıklarının Belirlenmesi

Deney sonunda rompun (5mg/kg, 0,04 mg/ml) ve ketamin (60 mg/kg, 50 mg/ml) ile anesteziye alınan hayvanların beyin, testis, epididimis, prostat, seminal

vezikül, pankreas, böbrek ve karaciğer dokuları çevre dokulardan hızlı bir şekilde temizlenerek ayrıldı. Daha önceden daraları alınan alimünyum folyolar üzerine konularak hassas terazide tartıldı ve her bir dokunun ağırlığı kaydedildi.

4.5. Davranış Testleri

Yüksek yağlı diyetle oluşturduğumuz obezitenin davranışsal etkilerini incelemek ve bu etkilerde egzersizin rolünü araştırmak amacıyla tüm gruplardaki hayvanlara çalışmanın 20. gününden itibaren toplamda 6 davranış testi uygulandı. Her davranış testi arasında etkilenme olmaması için 3'er gün ara verildi. Egzersiz grubundaki hayvanlara ise davranış testinin olduğu gün egzersizin davranış testini etkilememesi ve yorgunluğun etkisini ortadan kaldırmak için egzersiz yaptırılmadı. Anksiyeteyi değerlendirmek amacıyla aydınlık-karanlık testi, açık-alan testi, depresyonu test etmek amacıyla kuyruktan asma testi ve zorlu yüzme testleri, öğrenme ve hafızayı değerlendirmek amacıyla da Morris su labirenti testi, ayrıca obezite ve egzersizin cinsel parametreler üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla da cinsel davranış testi gerçekleştirildi.

Tablo 6. Davranış Test Programı

Günler	Davranış Testleri
20. gün	Cinsel Davranış Testi
24. gün	Kuyruktan Asma Testi
28. gün	Aydınlık-Karanlık Testi
31.gün	Zorlu Yüzme Training Testi
32.gün	Zorlu Yüzme Testi
36.gün	Açık Alan Testi
40-44.gün	Morris Su Labirenti Testi

4.5.1. Cinsel Davranış Testi (CDT)

Çalışmanın 20. gününde saat 14:00-16.00 saatleri arasında ve normal ışık altında cinsel davranış testi gerçekleştirildi ve 30 dakika kayıt alındı. Hayvanlar deney öncesinde kayıt yapılacak odaya adaptasyon amacıyla 30 dk öncesinde alındı ve yine adaptasyon için kafes sistemine 10 dk önce bırakıldı. Otuz dakika süren CDT’de değerlendirilen temel parametreler şunlardır:

1. Mounting: İntromisyon olmadan erkek hayvanın yükselerek dişi hayvana arka taraftan yaklaşması ve ön ayaklarını dişinin sırtına koyma hareketidir. Daha sonra erkek geri çekilir (dismount) ve genital organını art arda yalar.

2. İntromisyon (Vajinal Penetrasyon): Bu hareket mount ile başlar ve erkek hayvan aniden pelvisini öne doğru iter ve birleşmeyi gerçekleştirir. Daha sonra erkek hayvan hemen geri çekilir ve genital bölgesini yalar.

3. Ejakülasyon: Bu davranış intromisyonla başlar vajinal penetrasyondan sonra pelvisini öne doğru güçlü bir şekilde iter ve 1-3 sn dişi üzerinde kalır. Erkek hayvanın arka abdomenindeki ritmik kasılmalar net bir şekilde görülebilir. Daha sonra erkek hayvan ön ayaklarını açarak yukarı kaldırır. Ejakülasyon gerçekleştikten sonra dişi sıçan erkekten uzaklaşır. Erkek hayvan ise yaklaşık 4-7 dk inaktif pozisyonda kalır (235). Bu 3 parametre video kayıt sistemi ile (Limelight system) sayısal veriler şeklinde kayıt altına alındı (236).

Bu temel parametrelerle birlikte değerlendirilen diğer parametreler ise şunlardır:

ML (Mount Latensi): Dişi sıçanın kafese bırakılmasından ilk mount temasına kadar geçen süre. Doğru olmayan oryantasyonlar (yanlara veya başa olan temalar) mount olarak kabul edilmedi.

IL (İntromisyon Latensi): Dişi sıçanın kafese bırakılmasından ilk intromisyona kadar geçen süre (vajinal penetrasyon).

EL (Ejakülasyon Latensi): İlk intromisyon veya mounttan ejakülasyona kadar geçen süre.

PEI (Post Ejakülatuar Latens): Ejakülasyondan sonraki ilk intromisyon veya mounta kadar geçen süre.

IR1 (İntromisyon Oranı): 1. Ejakülasyon serisindeki intromisyon frekansı ve mount frekansı toplamının intromisyon frekansına bölünmesiyle elde edilen bir parametredir ($IF1/IF1+MF1$).

III (İntromisyonlar Arası İnterval): Ejakülasyon latensinin intromisyon frekansına bölünmesiyle elde edilen bir parametredir.

IRT (Toplam Verimlilik): 30 dakika içerisindeki tüm intromisyon frekansı ve tüm mount frekansı toplamının tüm intromisyon frekansına bölünmesiyle elde edilen bir parametredir ($IFT/(IFT+MFT)$)(235).

CDT'de kullanılan dişi ratlara östrus evresi düzenlemesi için, testten 3 hafta önce ovariyektomi yapıldı. Susam yağında çözöürölen 10 µg östradiol testten 48 saat önce, 500 µg progesteron ise testten 6-7 saat önce 0.1ml hacminde subkutan olarak verildi. (237). Cinsel davranış testi uygulanan ovariyektomili dişi sıçanlar cinsel uyarım için belirtilen östrojen ve progesteron tedavisinden sonra erkek sıçanların bulunduğu kafeslere alındı. Kafese alınan dişilerden kulak titretme, darting, hopping gibi proseptif davranış göstermeyenler kafesten çıkarılarak proseptif davranış gösteren dişiler kullanıldı.

4.5.2. Zorlu Yüzme Testi (ZYT)

Duygusallık ve depresyon benzeri davranışları ölçmekte kullanılan bir yöntemdir (236). Çalışmada kullanılan düzenek 25 cm çapında, 40 cm'e kadar su (23-25°C sıcaklıkta) ile doldurulmuş 60 cm yüksekliğindeki pleksiglas silindir tanktan oluşmaktadır. Bu ölçüler sıçanın yan duvarlara tutunamaması ve sıçanın silindirin tabanına temas etmemesi için gereken optimal ölçülerdir (238). Hayvanların çevreden etkilenmemesi için silindir etrafına etrafi kapatacak boyutlarda siyah renkte tahtadan yapılmış aparat yerleştirilmiştir. Deneysel bölüm 2 kısımdan oluşmaktadır (239): 'Aalıştırma aşamasında'(training); hayvan su tankına bırakılarak, 15 dakika boyunca yüzdürülmektedir. 'Test aşaması'; alıştırma aşamasından 24 saat sonra gerçekleştirilmektedir ve hayvanlar 5 dk boyunca yüzdürülerek video kaydı alınır. Hayvanlar testin başlangıç periyodunda buldukları durumdan kurtulmak için aktif hareketler gösterirken, devamında 'davranışsal çaresizlik' denilen karakteristik immobil postür sergilerler (240). Toplam süre şu kategorilere göre sınıflanmaktadır:

1: Pasif/İmmobil Davranışlar; floating olarak da isimlendirilir, hayvanın su içinde hareketsiz kaldığı ve başını su üstünde tutmak dışında ilave bir hareketin olmadığı davranışlardır.

2. Aktif/Mobil Davranışlar; swimming olarak da adlandırılır; tankın her tarafında yaptığı genellikle yatay hareketlerdir.

3. Kaçma-Kurtulma Odaklı Davranışlar, climbing olarak da isimlendirilir, tankın bir kenarında ön ayaklarıyla yukarı doğru olan aktif güçlü tırmanma hareketleridir (241).

4.5.3. Kuyruktan Asma Testi

Bu test ilk olarak Steru ve arkadaşları tarafından antidepresan ilaçların etkinliğini test etmek için kullanılmıştır (242). Çalışmada her bir sıçan kuyruğundan 20 cm uzunluğundaki bant ile hazırlanan düzeneğe (yüksekliği 50 cm, metal çubuk) asılmış ve 6 dk süre ile yaptığı çırpınma hareketleri kaydedilmiştir (243). Normalde sıçanlar içinde buldukları bu stresli durumdan kurtulmaya ve metal çubuğa tırmanmaya çalışır. Bir süre sonra artık içinde bulunduğu ortamdan kurtulma ile ilgili derin bir ümitsizlik gelişir ve sıçan çırpınma gayretini bırakarak hareketsiz bir şekilde (immobilizasyon) asılı kalır. Bu hareketsiz kalma anı “umutsuzluk” olarak yorumlanır. Sıçanın “umutsuzluk” olarak adlandırılan immobilité süresi ölçülür (244). Bu süre depresyon benzeri davranış göstergesi olarak kabul edilmektedir (245).

4.5.4. Aydınlik-Karanlık Testi

Bu test ilk olarak 1980 yılında Crawley ve Goodwin tarafından kemirgenlerde bazı ilaçların anksiyolitik etkilerinin göstergesi olan araştırıcı davranışları değerlendirmek amacıyla uygulanmıştır (246). Aydınlik-karanlık testi, parlak ışıkla aydınlatılmış ortamdaki doğal kaçınma ve içgüdüsel anksiyete davranışıyla birlikte, yeni ortam, ışık gibi orta düzeydeki stresörlere karşı kemirgenlerin spontan araştırıcı davranışlarına dayanan bir testtir (246). Bu çatışma; keşfetmeye eğilim ile tanıdık olmayan ortamdaki kaçınma eğilimi arasında kalmayla oluşmaktadır (neofobi) (247). Aydınlik tarafta geçirilen süre ve geçiş sayısında artış anksiyolitik davranış olarak değerlendirilirken bu değerlerde azalma anksiyetik davranışları gösterir (247).

Çalışmamızda bir tarafı siyah renk diğer tarafı şeffaf pleksiglastan yapılmış 2 eşit bölmeden oluşan bir düzenek kullanıldı (248). 2 kısım arasında alt ortada

hayvanların geçişine imkan verecek büyüklükte bir açıklık bırakıldı. Karanlık tarafın üzerinde siyah renkte pleksiglastan yapılmış kapak varken (249) aydınlık taraf ise 60 w gücünde bir lamba ile aydınlatıldı. Deneyin başlangıcında, hayvan aydınlık tarafa yüzü açıklığa bakmayacak şekilde yerleştirilerek 5 dk boyunca keşif için serbest bırakıldı. Bir bölmeye geçiş; hayvanın 4 ayağının da oraya geçmesi olarak kabul edildi. Hayvanların her bir alanda geçirdikleri süre ve 2 bölme arasındaki geçiş sayıları kamera yardımıyla kaydedildi (250). Her bir hayvan arasında aydınlık ve karanlık taraflar % 70 alkol ile temizlendi ve kurulandı (251).

4.5.5. Açık Alan Testi

Açık alan testi; uzaysal keşif, lokomotor aktivite ve anksiyetik davranışları değerlendiren bir testtir (252). Prosedürde genellikle bir kemirgenin kullanıldığı, hiç bilinmeyen bir çevre ve hayvanın kaçmasına izin vermeyen yükseklikte duvarlarla çevrili bir sistemden yararlanılmaktadır (253). Hayvanın, 2 ile 20 dk süre içerisinde (genellikle 5 dk) geçtiği kare sayısı (horizontal hareketlilik), şahlanma frekansı (vertikal hareketlilik) ve grooming hareketleri (tüylerini uzun süreli temizlemesi) değerlendirilmektedir (254). Bu testte anksiyete davranışı 2 faktörle tetiklenmektedir: birincisi hayvanın sosyal grubundan ayrılıp bireysel olarak teste tabi tutulması, ikincisi ise agorafobidir (açık alan korkusu, hayvanın beslendiği veya doğal ortamına kıyasla çok daha büyük bir alana konulma durumunda yaşadığı korku). Locomotor hareketlerde artış, santral bölgedeki hareketlilik veya santral bölgede geçirilen zamanda artış ve dikey hareketlilikte artış, anksiyolitik benzeri etki olarak yorumlanmaktayken bunun karşıtı yani bu değişkenlerde azalma anksiyojenik etki olarak düşünülmektedir (254).

Çalışmamızda kullanılan açık alan test aparatı merkezde 9, periferde 16 olmak üzere toplamda 25 kareden oluşan yüksekliği 40 cm beyaz pleksiglass duvarlarla çevrili 80 cm eninde bir düzendir (252). Hayvanlar bireysel olarak merkezdeki kareye bırakıldı, bırakılmayı takiben video kaydı yapıldı. 10 dakika boyunca yapılan kayıta 4 temel parametre değerlendirildi: 1. toplam geçtiği kare sayısı (horizontal aktivite), 2. şahlanma sayısı (vertikal aktivite), 3. grooming süresi, 4. dışkılama sayısı. Toplam geçilen kare sayısı lokomotor aktivitenin bir ölçüsüdür. “Lokomotor aktivite” bir yerden başka bir yere geçme hareketini ifade etmek için kullanılır (252). Dışkılama sayısı hayvanın test süresi boyunca yaptığı dışkı sayısı olarak değerlendirildi. Her hayvandan sonra açık alan düzeneği % 70 alkol ile temizlendi.

4.5.6. Morris Su Labirenti Testi

Richard Morris tarafından 1980’li yıllarda geliştirilen su labirenti testi normal ve genetik olarak modifiye edilmiş kemirgenlerde uzaysal referans hafızayı değerlendirmek için kullanılan en yaygın testtir (255). Çalışmamız, loş ışıklı bir odada bulunan siyah dairesel bir tankta (120 cm çap, 50 cm derinlik) gerçekleştirildi (255). Tank 40 cm’e kadar su ile dolduruldu ve suyun sıcaklığı $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ ’de sabit tutuldu. Bu tank içerisine 10 cm çapındaki platform, su yüzeyinden 2 cm alta bırakılarak sıçanlar tarafından görünmesi engellendi (256). Labirent hayali olarak doğu, batı, güney ve kuzey şeklinde 4 tane kadrana bölündü (257). Tüm test 5 gün sürdü. Her bir denemede, platform tank içerisinde hep aynı rastgele seçilmiş bir yerde gizlendi. Tankın yerleştirildiği konum ve platform yeri deney süresince sabit tutuldu. Hayvan her bir denemede her bir kadrana duvarından suya bırakıldı ve 60 saniye boyunca yüzmesine ve platformu bulmasına izin verildi. Eğer hayvan 60 sn

süresince platformu bulamadıysa platform üzerine yerleştirildi ve orada 30 sn bekletildi. Her hayvan için 5 gün süreyle aynı denemeler yapıp deneklerin öğrenme yeteneği zaman olarak (sn) kaydedildi. 5. günün sonunda belleğin pekiştirilmesini test etmek için probe test uygulandı (258). Bu testte platform havuzdan çıkarıldı ve 60 sn boyunca hayvan tankın ortasından suya bırakılarak kayıt yapıldı. Yapılan birçok çalışmada Probe testinde genel olarak değerlendirilen parametreler şunlardır:

Kadranda Geçirilen Zaman Yüzdesi: hayvanın platformun bulunduğu kadranda geçirdiği süre.

Hedef Bölgede Geçirilen Zaman Yüzdesi: hayvanların platformun çevresindeki 20, 15 ve 10 cm çapındaki bölgelerde geçirdiği süre.

Geçiş Sayısı: platformun bulunduğu kadrandaki geçiş sayısı

Yakınlık Ölçüsü: 60 sn içerisinde cm olarak hayvanın platformun merkezine uzaklığının ölçüsü.

Bu değerlendirmeler veya bunların kombinasyonları, yayımlanan birçok çalışmada probe testi performansını ölçmek için kullanılmaktadır (255).

Bu parametreler, popülerlik bakımından farklılık göstermektedir ve kadranda geçirilen zaman yüzdesi en çok tercih edilen parametredir (255). Ancak bu farklılıkların deneysel etkiyi tespit edebilme açısından yakınlık ölçüsünün deneysel koşulların büyük çoğunluğunda daha doğru değerlendirme sağlayan bir parametre olduğu gösterilmiştir (255).

4.6. İmmünohistokimyasal Çalışmalar

Hipotalamusun ARC nükleusunda kisspeptin ekspresyonları immünohistokimyasal yöntemle incelendi (259). Orşidektomi yapılan hayvanlarda steroid hormonların negatif feedback etkisi ortadan kalktığı için arkuat nükleustaki

kisspeptin immunoreaktivitesi daha belirgin olduğundan 4 adet kastre sıçana ait 25 µm kalınlığındaki arkuat nükleus kesitleri immünohistokimyasal çalışmalarda pozitif kontrol olarak kullanıldı. Orşidektomili hayvanların arkuat nükleusundaki artmış olan kisspeptin immünoaktivitesi immünohistokimyasal analizlerin çalıştığının doğrulanmasında ve deney gruplarındaki beyin kesitlerindeki immünoaktivitelerin değerlendirilmesinde kullanıldı.

4.6.1. Beyin Kesitlerinin Hazırlanması

Sıçanlar ketamin/rompun ile anestezi altına alındı. % 4 paraformaldehit kullanarak transkardiyal yoldan sıçanların beyinleri sabitlendikten sonra sıçanların kafası giyotin yardımıyla kesildi ve hızlı bir şekilde sıçanların kafatası açılarak beyinleri çıkarılıp % 4 paraformaldehit içinde 4°C'de 5-6 saat bekletildi, daha sonra % 4 paraformaldehit solüsyonu, % 30 sükröz solüsyonu ile değiştirilip 24-48 saat 4°C'de beyinler sükrözle doygunluğa erişene kadar beklendi. Beynin sükröz solüsyonunun dibine çökmesi, sükrözle doygunluğun belirtisi olarak kabul edilmiştir. Beyinlerin morfolojisinin korunması ve kesitlerin daha kaliteli olabilmesi için beyin sükröz solüsyonuna alınmıştır. Sükröz solüsyonundan çıkarılan beyinler kuru buz yardımıyla dondurulduktan sonra kızaklı mikrotomun tablasına yerleştirildi. Mikrotomun tablasının etrafında bulunan kuru buz tepsiyi yardımıyla donmuş beyinlerin soğukluğu sabit tutuldu. Stereotaksik atlas yardımıyla, arkuat nükleusu içeren 25 µm kalınlığında koronal kesitler alındı ve arkuat nükleus kesitlerinde kisspeptin için immünohistokimyal analizler gerçekleştirildi.

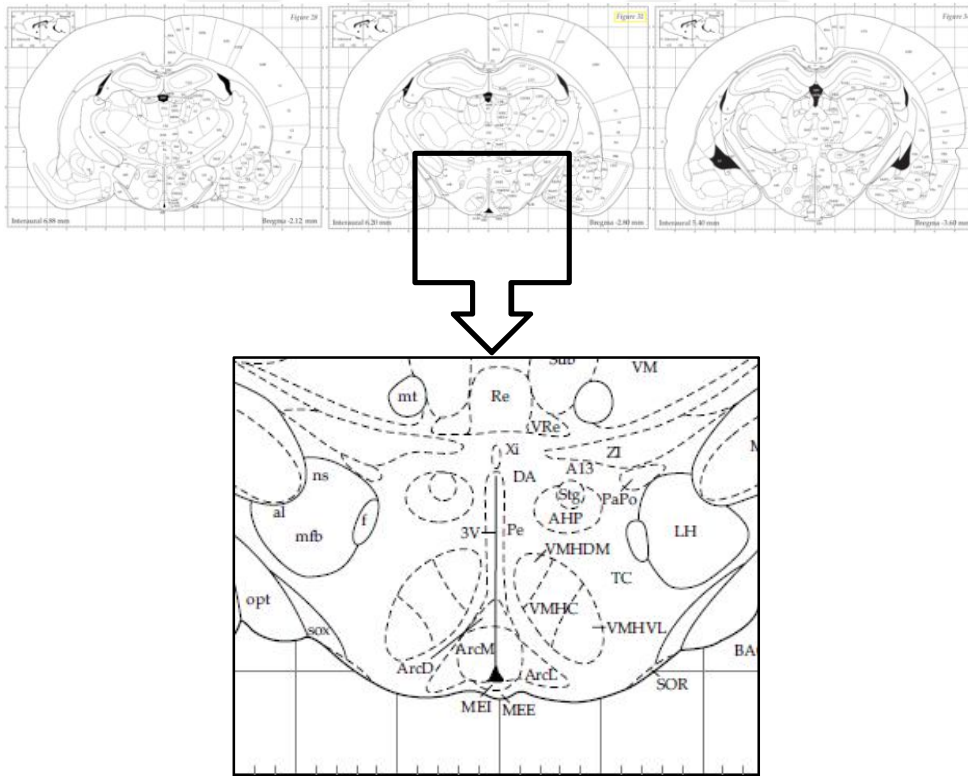
4.6.2. Floresan İmmünohistokimya

Kisspeptin floresan immünohistokimya deneyleri 25 µm kalınlığındaki hipotalamusun ARC nükleusunda gerçekleştirildi (Şekil 6). Kesitler içerisinde cyprotektan solüsyonu bulunan 6-well hücre kültür plateelerine alındı ve boyama işlemine kadar -20°C'de saklandı. Boyama aşamasında ARC bölgesinin bulunduğu kesitler, içerisinde 1 molar PBS (Fosfat Tampon Solüsyonu) bulunan yüksüklere aktarıldı ve oda sıcaklığında 1M PBS'te yıkandı (pH 7,4, 8x15 dakika), %3 hidrojen peroksitte 30 dakika inkübe edildi ve tekrar 1M PBS'te yıkandı (6x5 dakika). Kesitler 1M PBS içerisinde iken lamlara (Fisherbrand Superfrost Plus; Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) yapıştırıldı ve oda sıcaklığında kuruması beklendi. Dokunun etrafı panpen ile çizilerek üzerine 4°C'de % 5 normal at serumu (Vector Laboratories, Inc., Burlingame, CA), % 0.1 BSA ve % 0.3 PBS Triton X-100 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) içeren blok solüsyon çözeltisi eklendi. Gece boyunca çalkalayıcı üzerinde özgün olmayan bağlanmaları elimine etmek için inkübe edildi. Kesitler %5 Normal At Serumu çözeltisinde hazırlanan primer antikolar (1:200 kiss) ile 4°C'de 16 saat çalkalayıcı üzerinde (80 rpm) inkübe edildi ve daha sonra oda sıcaklığında 1 M PBS'te yıkandı (3x5 dakika). İmmünofloresanı tespit etmek için kesitler oda sıcaklığında, karanlıkta 1 saat PBS-at serumu çözeltisinde sekonder antikor (1:400 Cy3) ile inkübe edildi ve tekrar oda sıcaklığında 1 M PBS'te yıkandıktan (3x5 dakika) sonra çekirdek boyası (DAPI, Diamidin-2-Fenilindol Dihidroklorid) ile 2 dk muamele edildi. Çekirdek boyasından sonra 1 M PBS'te yıkandı (2x5 dakika) ve lamlar beyin dokularına değmeden kurutma kağıdı ile kurutuldu. Kesitler lam üzerinde karanlıkta kuruduktan sonra Gel/Mount akışkan koruyucu madde ile kaplanarak lamelle kapatıldı ve analizler yapılana kadar +4°C'de saklandı. İşlemlerin

doğruluğunu ve primer antikorun çalışıp çalışmadığını test etmek için negatif kontrol kullanıldı. Negatif kontrolde, kesitler bloklama çözeltisine maruz bırakıldı; birinci antikor atlandı, diğer tüm işlemler aynen uygulandı. Her bir bölgeden alınan kesitlerde immünopozitif kisspeptin nöronlarının dağılım paterni, sayısı manuel olarak analiz edildi.

4.6.3. Antikorlar

Kisspeptin (Tavşan, anti-Kisspeptin antikor, AB9754, Merck Millipore) antikoru primer antikor olarak kullanıldı. Cy3-konjuge AffiniPure eşek, anti-tavşan IgGs (Jackson Immuno Research Laboratories, Inc., West Grove, PA) sekonder antikor olarak kisspeptin immünoaktivitesini tespit etmek için kullanıldı.



Şekil 6. Sıçan Beyin Atlasında Arkuat Nükleusun Gösterilmesi (260).

4.7. Serum Örneklerinde Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Çalışmanın sonunda anestezi altında abdominal inferior vena kavadan alınan 5 ml kan EDTA içeren tüplere alınarak +4⁰C'de 4000 Rpm'de santrifüj (Hettich, Almanya) edildi. Üstte kalan serum kısımları ayrılarak her birinde 200 µl olacak şekilde ayrı ependorflara konuldu. Analizi yapılmaya kadar -20⁰C'de donduruldu. Bu örneklerde trigliserid (TG), total kolesterol (TC), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) gibi lipit profillerinin biyokimyasal analizi gerçekleştirildi. Ayrıca Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST) gibi hepatik fonksiyonu test eden parametreler de analiz edildi.

4.8. Gerçek Zamanlı-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) ile Gen İfadesi Analizi

Beynin hipotalamus, hipokampus, corpus striatum ve prefrontal korteks bölgelerinde obezite ve egzersizle ilişkili nöropeptidler ve nörotransmitterler ve bunlara ait reseptörlerin gen ifadesi analizi, Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.

4.8.1. Total RNA izolasyonu

4.8.1.1. Yöntem

Ependorf tüplere alınan yaklaşık 30 mg beyin dokusu üzerine 1 ml Trizol (İnvitrogen, Foster City, CA, USA) ilave edilerek 18 gauge enjektör ile pellet parçalandı ve 5 dk. oda sıcaklığında inkübe edildi. 200 µl kloroform (Trizol hacminin 1/5'i kadar) ilave edilerek 30 saniye vorteks yapıldı ve 2-3 dk. oda sıcaklığında bekletildi. +4 °C'de 10000 g'de 20 dk. santrifüj edildikten sonra en

üstteki sıvı kısım yeni ependorf tüplere aktarıldı. Eldeki sıvı kısım ile eşit hacimde izopropanol eklenerek vorteks yapıldı ve 10 dk. oda sıcaklığında bekletildi. RNA pelleti için +4 °C'de 10000 g'de 20 dk. santrifüj edildi ve üstteki sıvı kısım uzaklaştırıldıktan sonra 1 ml %75'lik etanol ile yıkama işlemi gerçekleştirildi. +4 °C'de 10000 g'de 5 dk santrifüj işleminin ardından bu yıkama işlemi tekrarlandı ve etanol tamamen uzaklaştırıldıktan sonra 30 µl Nükleaz-free su eklenerek kullanılana kadar -80°C'de saklandı.

4.8.2. Spektrofotometrik RNA Ölçümü

4.8.2.1. Yöntem

İşleme geçmeden önce DNAaz-RNAaz içermeyen steril su ile kör ölçüm yapıldı. BioSpec-nano (Shimadzu) cihazının ölçüm alanına 1 µl RNA konularak RNA miktarı ng/µl olarak ölçüldü. Bu işlem her bir örnek için tekrarlandı.

4.8.3. Komplementer DNA (cDNA) Sentezi

4.8.3.1. Yöntem

cDNA sentezi High capacity revers transcriptaz enzimi (İnvitrogen, Foster City, CA, USA) ile üretici firmanın protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi. 0,2ml'lik ependorf tüplerde toplamda 20 µl hacimde gerçekleştirilen cDNA sentezi için RNA örneklerinden 10 µl kullanılırken 2 µl 10xRT Buffer, 0,8 µl 25xdNTP mix, 2 µl 10xRT Random Primers, 1 µl Multiscribe™ Reverse Transcriptase ve 4,2 µl nükleaz-free su kullanıldı (Tablo 7). Termal döngü cihazına yerleştirilen örnekler; 25 °C'de 10 dk, 37 °C'de 120 dk, 85°C'de 5 dk ve 4 °C'de ∞ olacak şekilde cihazda bekletilerek sonunda oluşan cDNA örnekleri -20°C'de saklandı (Tablo 8).

Tablo 7. cDNA Karışım Miktarı

BİLEŞİK	HACİM (µl)
10x RT Tamponu	2.0
25x dNTP Karışımı (100mM)	0.8
Multiscribe™ Reverse Transkriptaz	1.0
10x RT Random Primer	2.0
Nükleaz İçermeyen H ₂ O	4.2
Karışımın Toplamı	10.0

Tablo 8. cDNA Sentezi için Uygulanan PCR Programı

	1. BASAMAK	2. BASAMAK	3. BASAMAK	4. BASAMAK
SICAKLIK	25 °C	37 °C	85 °C	4 °C
SÜRE	10 dk	120 dk	5 dk	∞

4.8.4. Kantitatif Gerçek Zamanlı (Real Time)-Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile cDNA Çoğaltımı

Revers transkripsiyon sonucunda elde edilen cDNA'lar spesifik primerlerin (Qiagene, Hilden, Germany, 330001) varlığında Real Time-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) ile çoğaltıldı. Tablo 9'da gösterilen genlerin ifadeleri analiz edildi.

Tablo 9. RT-PCR Yöntemiyle Analiz Edilen Genlerin Listesi

SEMBOL	GEN
Bdnf	Beyin Derive Nörotrofik Faktör
Drd1	Dopamin Reseptör 1
Drd2	Dopamin Reseptör 2
Glp1r	Glukagon-Benzeri Peptit 1 Reseptör
Kiss1r	Gpr54
Hrh1	Histamin Reseptör Tip 1
Kiss1	Kisspeptin
Lepr	Leptin Reseptörü
Mc4r	Melanokortin-4-Reseptör
Npy	Nöropeptit Y
Grin2a	NMDA Reseptör alt ünitesi, NR2A
Grin2b	NMDA Reseptör alt ünitesi, NR2B
Pomc	Pro-Opiomelanokortin
Htr2a	Serotonin Reseptör 2A
Htr2c	Serotonin Reseptör 2C
Npvf	RFRP-3

Gen ifadeleri arasındaki farklılıkların hesaplanmasında $2^{-\Delta\Delta CT}$ yöntemi kullanıldı.

Üç tekrarlı olarak gerçekleştirilen RT-PCR yönteminde plate hazırlanırken her bir kuyucuğa 1 µl cDNA örneği konuldu. Her bir örnek için 2 µl qPCR SYBR mix (Invitrogen, Foster City, CA, USA), 1 µl primer ve 6 µl DNAaz ve RNAaz içermeyen steril su ilave edildi (Tablo 10).

Tablo 10. RT-PCR İçin Her Bir Kuyucuğa Konan Bileşikler

BİLEŞİKLER	HACİM (µl) x ÖRNEK SAYISI
cDNA	1.0
qPCR Mix	2.0
Primer	1.0
Su	6.0
Toplam	10

Gen ifade düzeyleri Applied Biosystems 7500 Real Time PCR sistemi(Applied Biosystem, Foster City, CA, USA) ile belirlendi. Çalışmada kontrol gen (housekeeping) olarak GAPDH kullanıldı. Isı koşulları 1 kez 95 °C'de 15 dk ve 40 kez 95°C'de 15 sn-60°C'de 30 sn-72 °C'de 30 sn olacak şekilde ayarlandı (Tablo 11).

Tablo 11. Uygulanan RT-PCR Programı

DÖNGÜ BASAMAĞI	SICAKLIK	SÜRE	DÖNGÜ SAYISI
Başlangıç Aktivasyonu	95 °C	15 dk	1
Denatürasyon	95 °C	15 sn	40
Bağlanma	60-65 °C	30 sn	
Uzama	72 °C	30 sn	

4.9. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 22 Windows programı kullanılarak değerlendirildi. Veriler, ortalama±standart hata (ort±SH) değerleri ile belirtildi. Verilerin değerlendirilmesi ve gruplar arası farklılıklar için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Post-Hoc Tukey testi, grup içi farklılıklar için ise Paired Sample T Testi kullanıldı. Bütün testler için p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

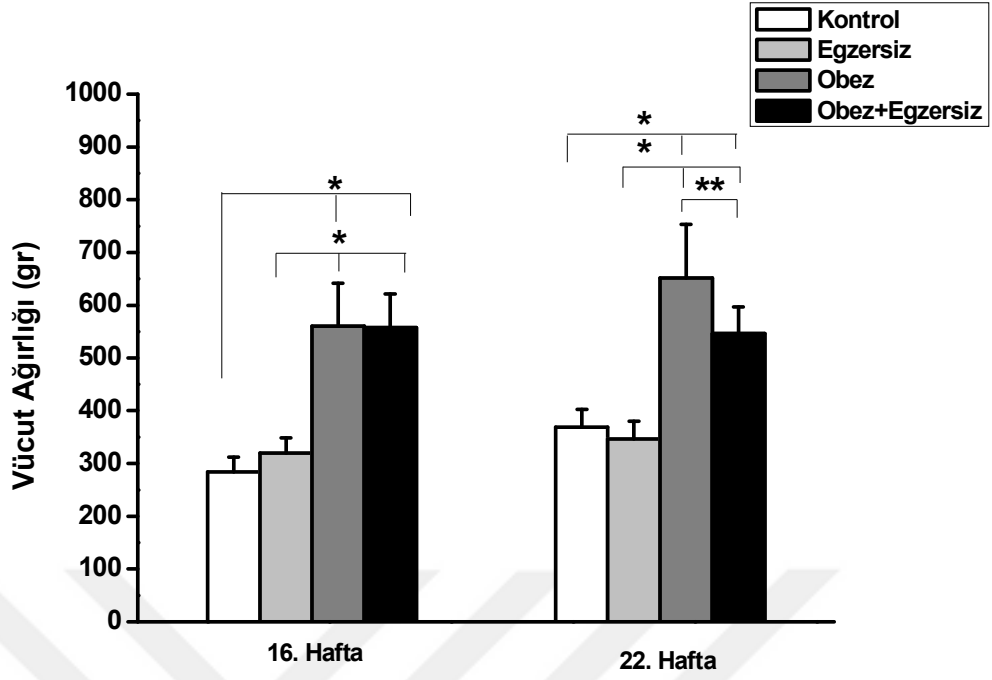
5.1. Vücut Ağırlıklarının Belirlenmesi

Tüm gruplardaki hayvanların deney başlangıcındaki ortalama ağırlıkları ve deney sonundaki kesim ağırlıkları gr olarak Tablo 12’de ve Şekil 7’de gösterilmiştir. Kontrol, egzersiz ve obez gruplarının deney başlangıcı ve deney sonundaki ağırlıkları anlamlı olarak farklılık göstermiştir ($p<0,001$). Obez+egzersiz grubundaki hayvanlarda başlangıca göre vücut ağırlığında azalma meydana gelmiştir fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Grupların başlangıç ağırlıkları kendi aralarında, kesim ağırlıkları da kendi aralarında kıyaslandığında kontrol ve egzersiz ile obez ve obez+egzersiz hayvanlarının başlangıç ağırlıkları arasında anlamlı bir fark yoktur. Ancak kontrol ile obez ve obez+egzersiz, egzersiz ile de obez ve obez+egzersiz grupların başlangıç ağırlıkları arasında anlamlı farklar bulunmuştur ($p<0,001$). Kesim ağırlıkları kıyaslandığında ise kontrol ve egzersiz grupları arasında anlamlı bir fark yokken diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklar bulunmuştur (Şekil 8).

Tablo 12: Grupların 16. ve 22. Haftalardaki Ortalama Vücut Ağırlıkları

Gruplar	Başlangıç(16.Hafta)	Kesim (22.hafta)
Kontrol	283.7±28.1	368.6±33.54*
Egzersiz	319.67±28.82	346.20±33.56*
Obez	560.3±81.1	651.4±101.9*
Obez+Egzersiz	557.3±64.1	545.8±50.6

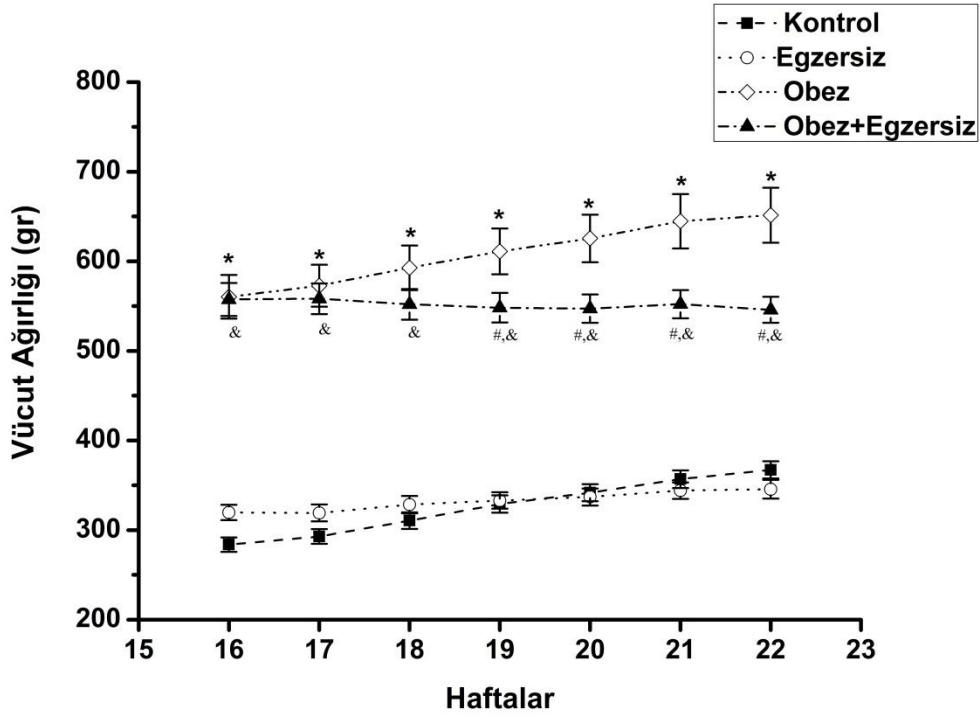
* 16. Haftayla kıyaslandığında $p<0,05$



Şekil 7: Grupların 16. Hafta ve 22. Haftadaki Ortalama Vücut Ağırlıkları

(* $p < 0,001$, ** $P = 0,001$)

Haftalık ağırlık değişimlerine bakıldığında ise 16. haftadan itibaren kontrol ve egzersiz gruplarla karşılaştırıldığında obez ve obez+egzersiz gruplarında çalışmanın sonuna kadar haftalık ortalama ağırlıklarda anlamlı oranda farklılık gözlenmiştir ($p < 0,001$). (Şekil 8). Obez ve obez+egzersiz grupları arasında ise 19. haftadan itibaren anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,05$).



Şekil 8: Tüm Çalışma Boyunca Grupların Haftalık Ortalama Ağırlık Değişimleri.

*,& Kontrol ve Egzersiz gruplarla karşılaştırıldığında ($p < 0.001$).

Obez grupla karşılaştırıldığında ($p < 0.05$).

5.2. Doku Ağırlıklarının Belirlenmesi

Tüm gruplara ait dokular alındıktan sonra hassas terazide tartılarak ağırlıkları belirlendi (Tablo 13). Gruplarda her dokunun ağırlığı için grubun ortalaması alındı (ortalama \pm SE). Obez gruplarda incelenen doku ağırlıkları, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 13: Grupların Ortalama Doku Ağırlıkları

Doku	Kontrol	Egzersiz	Obez	Obez+Egzersiz
Beyin	1,94±0,03	2,06±0,03 ^{a,b}	2,17±0,02 ^a	2,18±0,02 ^a
Testis	2,66±0,1	3,07±0,1	3,15±0,1 ^c	3,32±0,1 ^c
Epididimis	1,13±0,04	1,2±0,05	1,48±0,03 ^{d,e}	1,47±0,02 ^{d,e}
Prostat	0,86±0,04	0,73±0,03	1,37±0,18 ^{f,g}	1,44±0,14 ^{f,g}
Pankreas	0,53±0,05 ^h	0,55±0,03 ^h	0,86±0,16 ^h	1,26±0,03
EPD yağ	2,91±0,13	2,24±0,08	17,4±1,95 ^{i,j}	12,3±0,79 ^{i,i}
Seminal Vez.	0,88±0,02	1,01±0,07	1,05±0,07	1,19±0,07 ^k
Böbrek	2,78±0,14	2,59±0,09	3,55±0,15 ^{m,n}	3,9±0,17 ^{m,n}
Karaciğer	13,3±0,51 ^o	11,1±0,43 ^{o,ö}	17,6±0,84	14,9±0,49 ^o

^a Kontrol grubu ile kıyaslandığında p<0,05.

^b Obez+egzersiz grubuyla kıyaslandığında p<0,05.

^c Kontrol grubu ile kıyaslandığında p<0,05.

^d Kontrol grubu ile kıyaslandığında p<0,001.

^e Egzersiz grubu ile kıyaslandığında p<0,001.

^f Kontrol grubu ile kıyaslandığında p<0,05.

^g Egzersiz grubu ile kıyaslandığında p<0,05.

^h Obez+egzersiz grubu ile kıyaslandığında p<0,05.

ⁱ Kontrol grubuyla kıyaslandığında p<0,05.

^j Egzersiz grubu ile kıyaslandığında p<0,001.

^k Obez+egzersiz grubuyla kıyaslandığında p<0,05.

^l Kontrol grubu ile kıyaslandığında p<0,05.

^m Kontrol grubu ile kıyaslandığında p<0,05.

ⁿ Egzersiz grubu ile kıyaslandığında p<0,001.

^o Obez grup ile kıyaslandığında p<0,05.

^ö Obez+egzersiz grubu ile kıyaslandığında p=0,001.

5.3. Grupların Davranış Test Sonuçları

5.3.1. Cinsel Davranış Test Sonuçları

30 dakika süren cinsel davranış test sonuçları incelendiğinde, obezite oluşturulmuş olan hayvanlarda ejakülasyon frekansının önemli düzeyde azalma gösterdiği belirlenmiştir. Egzersiz uygulanması ejakülasyon frekansını kontrol grubuna yaklaştırmıştır. Obez hayvanlarda mount latensi (ML), ejakülasyon latensi (EL) ve intromisyon latensinde (IL) de önemli ölçüde uzama meydana gelmiştir (Tablo 14).

Tablo 14: Cinsel Davranış Test Sonuçları

Parametre	Kontrol	Egzersiziz	Obez+Egzersiziz	Obez
EF (#)	2±0 ^a	2,4±0,17 ^a	1,5±0,4 ^a	0,1±0,1
ML (s)	38,4±10,1 ^b	59,8±13,6 ^b	65,1±43,1 ^b	483±166,3
IL (s)	43,8±11,7 ^c	31,3±7,7 ^c	39,5±18,06 ^c	257±89,1
MF (#)	8,5±1,01	6,6±1,9 ^d	15,2±2,6	8,8±2,6
IF (#)	13,5±1,1 ^e	9,5±1,7 ^e	28,3±6,3	11,3±4,1 ^e
III (s)	23,1±0,9 ^f	25,2±2,2 ^f	18,8±4,9 ^f	78,9±22,6
EL (s)	619±51,6 ^g	456±67,3 ^g	845,7±172,6 ^g	1460
PEI (s)	416,1±23 ^h	402,8±18,9 ^h	258,6±66,5 ^{h,1}	0
IR1	0,61±0,02 ⁱ	0,61±0,04	0,62±0,04 ⁱ	0,39±0,1
MFT (#)	15,1±1,7	16,3±3,9	24,1±3,6 ^k	8,87±2,6
IFT (#)	23,3±1,2 ^m	19±1,9 ^m	41,9±5,8	11,3±4,1 ^m
IRT	0,61±0,02 ⁿ	0,56±0,03	0,63±0,04 ⁿ	0,39±0,1

Veriler ortalama ± S.E.M olarak verilmiştir. ML= mount latensi, IL= intromisyon latensi, MF= mount frekansı, IF= intromisyon frekansı, III=1.çiftleşme serisinde intromisyonlar arası interval, EL= ejakülasyon latensi, PEI= post ejakülasyon interval, EF=ejakülasyon frekansı, MFT=30 dakikalık testte toplam mount frekansı, IFT=30 dakikalık testte toplam intromisyon frekansı, IR1:IF1/IF1+MF1, IRT: IFT/(IFT+MFT).

^a obez grupla karşılaştırıldığında p<0,05.

^b obez grupla karşılaştırıldığında p<0,001.

^c obez grupla karşılaştırıldığında p=0,001.

^d obez+egzersiz grubuyla karşılaştırıldığında p<0,05.

^e obez+egzersiz grubuyla karşılaştırıldığında p<0,05.

^f obez grupla karşılaştırıldığında p=0,001.

^g obez grupla karşılaştırıldığında p<0,001.

^h obez grupla karşılaştırıldığında p<0,001.

¹ Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında p<0,05.

ⁱ obez grupla karşılaştırıldığında p<0,05.

^k obez grupla karşılaştırıldığında p<0,05.

^m obez+egzersiz grubuyla karşılaştırıldığında p<0,05.

ⁿ obez grupla karşılaştırıldığında p<0,05.

5.3.2. Zorlu Yüzme Test Sonuçları

Duygusalılık ve depresyon benzeri davranışları değerlendirmede kullanılan zorlu yüzme test sonuçları Tablo 15 ve Şekil 9'da verilmiştir. 5 dakika süren zorlu yüzme testinde climbing, swimming ve floating süreleri saniye olarak kaydedilmiştir. Bu sonuçlara göre obezite oluşturulan hayvanlarda floating (immobilité) süresinin önemli ölçüde uzadığı belirlenmiştir (p<0.001). Obez hayvanların egzersize tabi

tutulmasıyla immobilité süresinin kontrol ve egzersiz grupların ortalama değerlerine yaklaştığı görölmüştür. Depresif durumdan kurtulmanın göstergesi olan climbing süresi obez hayvanlarda kontrol ve egzersiz hayvanlarına göre azalmıştır (Tablo 16, Şekil 9).

Tablo 15: Zorlu Yüzme Test Sonuçları

Gruplar	Climbing	Swimming	Floating
Kontrol	79.6±5.3	185.1±5	35.3±0.8 ^d
Egzersiz	81.7±6.3	176.2±5.3	42.1±2 ^{d,e}
Obez	50.9±6.3 ^{a,b}	165.8±7.8	83.3±2.4
Obez+Egzersiz	62.7±5	193.1±4.7 ^c	44.2±1.3 ^{d,e}

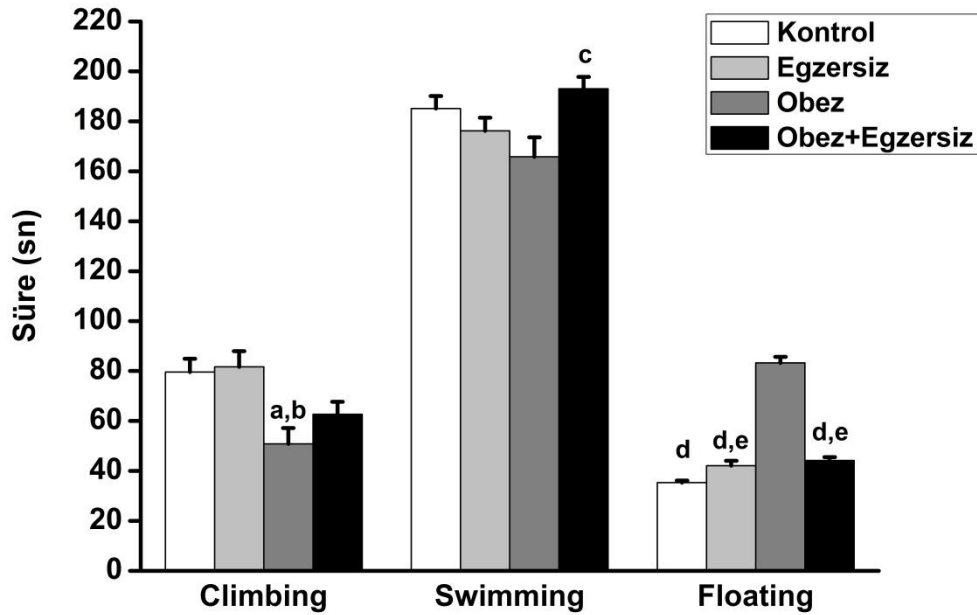
^a Kontrol grubu karşılaştırıldığında (p<0.05).

^b Egzersiz grubu karşılaştırıldığında (p<0.01).

^c Obez grupla karşılaştırıldığında (p<0.05).

^d Obez grup ile karşılaştırıldığında (p<0.001).

^e Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında (p<0.05).



Şekil 9: Zorlu Yüzme Testi

Kuyruktan Asma Test Sonuçları

Bu testte hayvanların hareketsiz kalma süreleri 'İmmobilité süresi' olarak ve bu durumdan kurtulmak için yaptıkları her türlü kurtulma odaklı hareketler hareketli

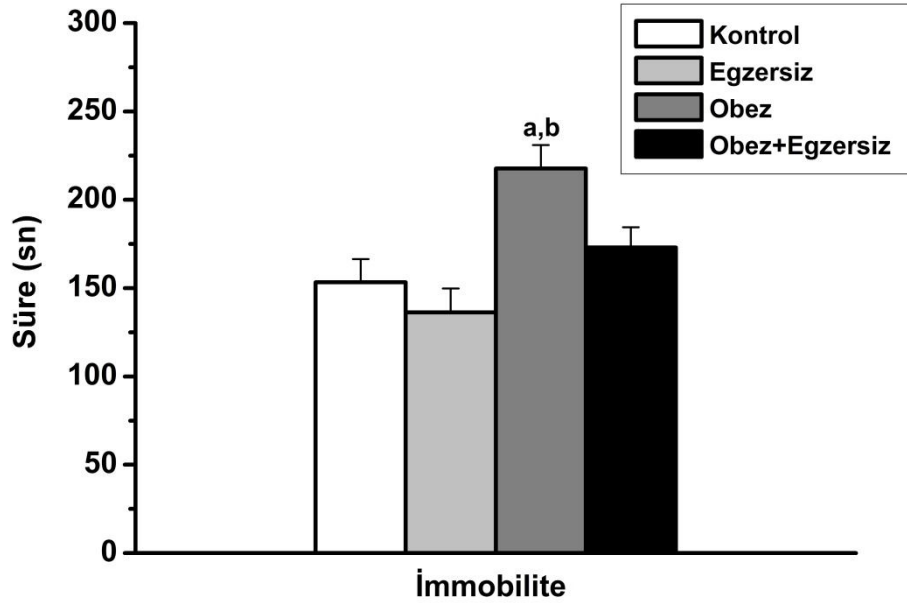
süre olarak ölçülmüştür (Tablo 16, Şekil 10). Bu sonuçlara göre obez grupta ümitsizliğin gelişip immobil sürenin kontrol ve egzersiz gruplarına göre önemli ölçüde uzadığı görülmüştür ($p<0.01$, $p<0.001$). Obez hayvanlara egzersiz yaptırıldığında ise hareketli sürenin arttığı görülmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 16: Kuyruktan Asma Test Sonuçları

Gruplar	Hareketli Süre	(sn)	Hareketsiz Süre (sn)
Kontrol	206.5±13.1		153.3±13.1
Egzersiz	223.8±13.6		136.2±13.6
Obez	142.3±13.3 ^{a,b}		217.7±13.3 ^{a,b}
Obez+Egzersiz	187±11.4		173±11.4

^a Kontrol grubu karşılaştırıldığında ($p<0.01$).

^b Egzersiz grubu karşılaştırıldığında ($p<0.001$).



Şekil 10. Kuyruktan Asma Testi

5.3.3. Aydınlik-Karanlık Test Sonuçları

Hayvanlardaki anksiyeteyi değerlendirmek için gerçekleştirdiğimiz aydınlık-karanlık test sonuçlarına göre, obezite oluşturulmuş olan hayvanlarda karanlıkta

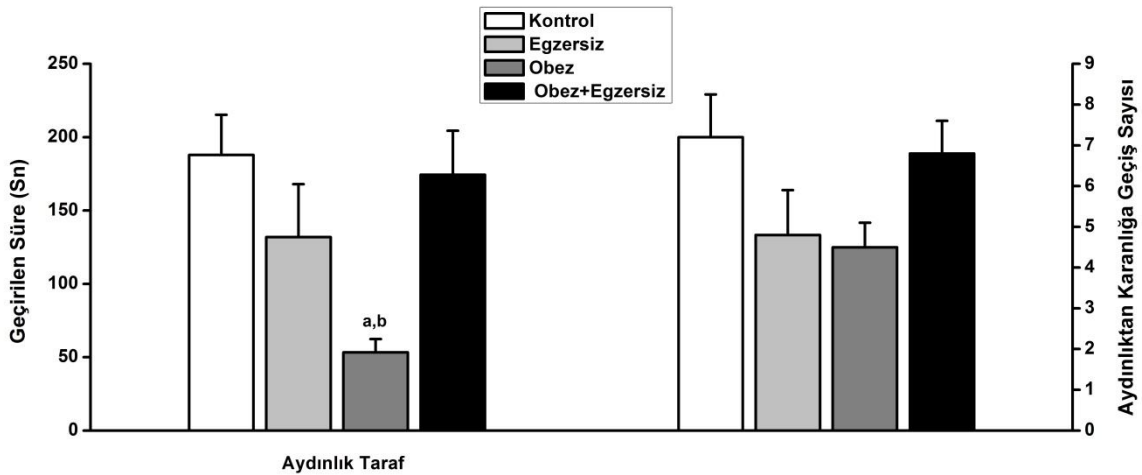
kalma süresi aydınlıkta kalma süresine göre anlamlı bir artış göstermiştir ($p<0.01$). Egzersiz uygulanması ise, karanlıkta kalma süresinde önemli ölçüde azalmaya yol açmıştır ($p<0.05$) (Tablo 17, Şekil 11). Çevreyi araştırıcılığın ve anksiyolitik etkininin göstergesi olarak değerlendirilen aydınlıktan karanlığa geçiş sayısında da anlamlı olmamakla birlikte obez grupta azalma görülmüştür.

Tablo 17: Aydınlık-Karanlık Test Sonuçları

Gruplar	Aydınlık süre (sn)	Karanlık Süre (sn)	Geçiş Sayısı
Kontrol	187.9±27.4	124.5±27.3	7.2±1,05
Egzersiz	131.9±36.1	210.1±28.8	4.8±1.1
Obez	53.3±9.1 ^{a,b}	246.7±9.1 ^{a,b}	4.5± 0.6
Obez+Egzersiz	174.4±30	139.5±29.7	6.8± 0.8

^a Kontrol grubu karşılaştırıldığında ($p<0.01$).

^b Obez+egzersiz grubu karşılaştırıldığında ($p<0.05$).



Şekil 11. Aydınlık-Karanlık Testi

5.3.4. Açık Alan Test Sonuçları

Açık alan testinde, obez hayvanların geçtiği çizgi sayısı kontrol ve egzersiz gruplarına göre önemli derecede azalma göstermiştir. Şahlanma sayısında da obez grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma görülmüştür.

($p<0.05$)(Tablo 18, Şekil 12). Grooming süresi ve defekasyon sayısında ise gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

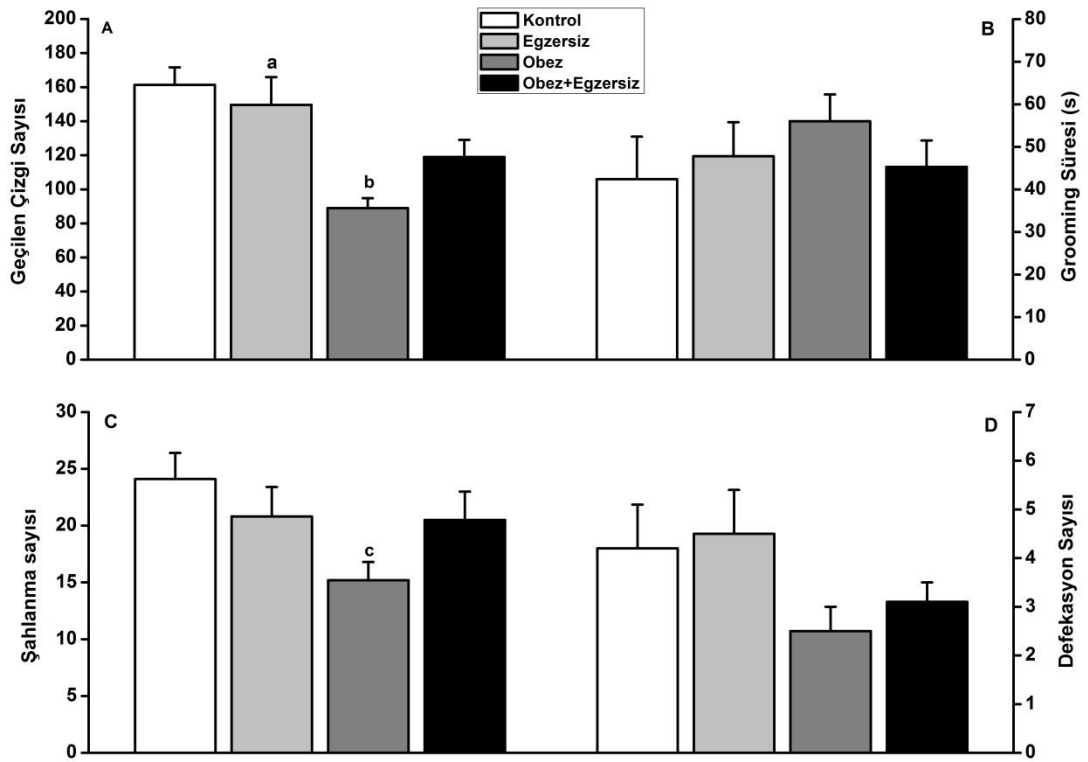
Tablo 18: Açık Alan Test Sonuçları

Gruplar	Geçilen Çizgi Sayısı	Kaşınma (sn)	Şahlanma Sayısı	Defekasyon Sayısı
Kontrol	161.3±10.3	42.4±10	24.1±2.3	4.2±0.9
Egzersiz	149.6±16.3 ^a	47.8±8	20.8±2.6	4.5±0.9
Obez	89±5.8 ^b	56±6.3	15.2±1.6 ^c	2.5±0.5
Obez+Egzersiz	119±10	45.3±6.2	20.5±2.5	3.1±0.4

^a Obez ile karşılaştırıldığında ($p<0.01$).

^b Kontrol grubu karşılaştırıldığında ($p<0.001$).

^c Kontrol grubu karşılaştırıldığında ($p<0.05$).



Şekil 12. Açık Alan Testi

5.3.5. Morris Su Labirenti Testi Sonuçları

Morris su labirenti test sonuçlarına bakıldığında hedef kadrandan geçiş sayısı yüzde olarak hesaplandığında obez ($p<0,001$) ve egzersiz gruplarında kontrol ve

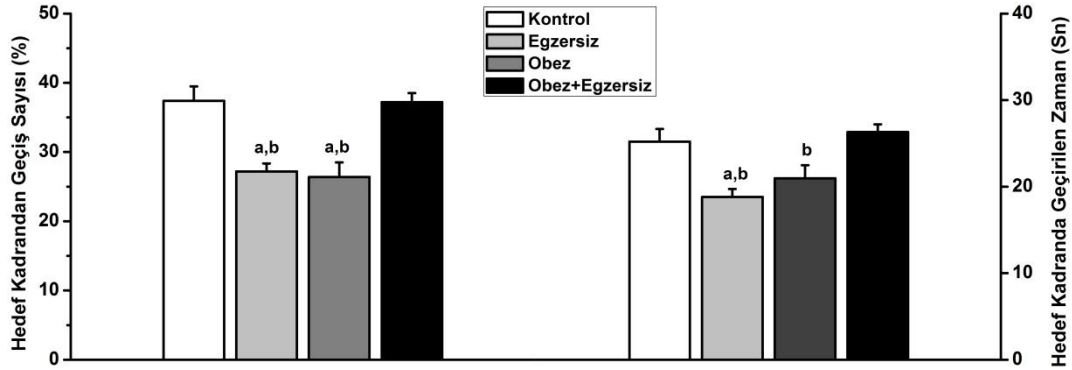
obez+egzersiz grubuna kıyasla anlamlı düzeyde azalma görülmüştür ($p<0,05$). Obez gruba egzersiz yaptırıldığında ise geçiş sayısı kontrol grubuna yaklaşmıştır. Hedef kadranda geçirilen zaman saniye olarak hesaplandığında da benzer olarak obez grupta obez+egzersiz grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,02$). Egzersiz grubunda ise hem kontrol grubuna göre hem de obez+egzersiz grubuna göre anlamlı düzeyde azalma görülmüştür ($p<0,05$, $p=0,001$) (Tablo 19, Şekil 13).

Tablo 19: Morris Su Labirenti Test Sonuçları

Gruplar	Hedef kadrandan Geçiş sayısı (%)	Hedef Kadranda Geçirilen Zaman (Sn)
Kontrol	37.4±2.07	25.2±1.46
Egzersiz	28.02±0.99 ^{a,b}	18.8±0.93 ^{a,b}
Obez	26.4±2.1 ^{a,b}	20.9±1.51 ^b
Obez+Egzersiz	37.2±1.3	26.3±0.9

a, Kontrol grubuyla kıyaslandığında $p<0,05$.

b, Obez+Egzersiz grubuyla kıyaslandığında $p<0,05$.



Şekil 13. Morris Su Labirenti Test Sonuçları

5.4. İmmüno Floresan Çalışmalar

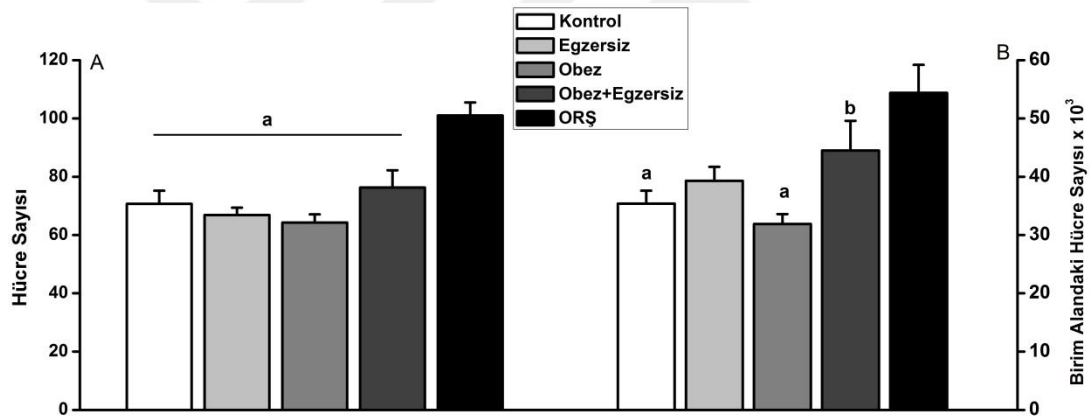
Hipotalamusun arkuat nükleusunda Cy3 kisspeptin boyama sonrası ışına gösteren hücre sayısı pozitif kontrol grubuyla kıyaslandığında her 4 grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma görülmüştür (Şekil 14, Tablo 20).

Anlamli olmamakla birlikte obez grupta obez+egzersiz grubu ve egzersiz grubuna kiyasla azalma gorulmüstür. Böylelikle egzersizin kisspeptin nöronlarında immünoreaktif ışmayı artırdığı gösterilmiştir. Birim alana düşen hücre sayısına bakıldığında benzer olarak obez grupta hücre sayısında obez+egzersiz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma görülmüştür ($p<0.05$).

Tablo 20: Arkuat Nükleustaki Kisspeptin İmmünoreaktivitesi Gösteren Hücre Sayısı

Parametre	Kontrol	Egzersiz	Obez	Obez+Egzersiz	Orş
Hücre sayısı	70,7±4,5 ^a	66,9±2,4 ^a	64,3±2,8 ^a	76,3±5,9 ^a	101±4,5
BA (100 μm^2)	35,4±2,2 ^a	39,3±2,4	31,9±1,7 ^a	44,5±5,1 ^b	54,4±4,8

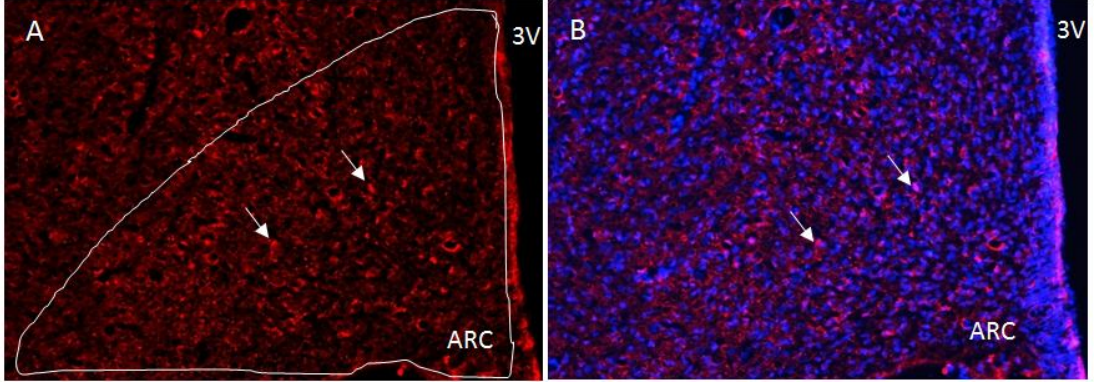
BA: Birim alandaki hücre sayısı ($\times 10^3$)
a, Pozitif kontrolle kıyaslandığında ($p<0.05$).
b, Obez grupta kıyaslandığında ($p<0.05$).



Şekil 14. Arkuat Nükleustaki Kisspeptin İmmünoreaktivitesi Gösteren Hücre Sayısı

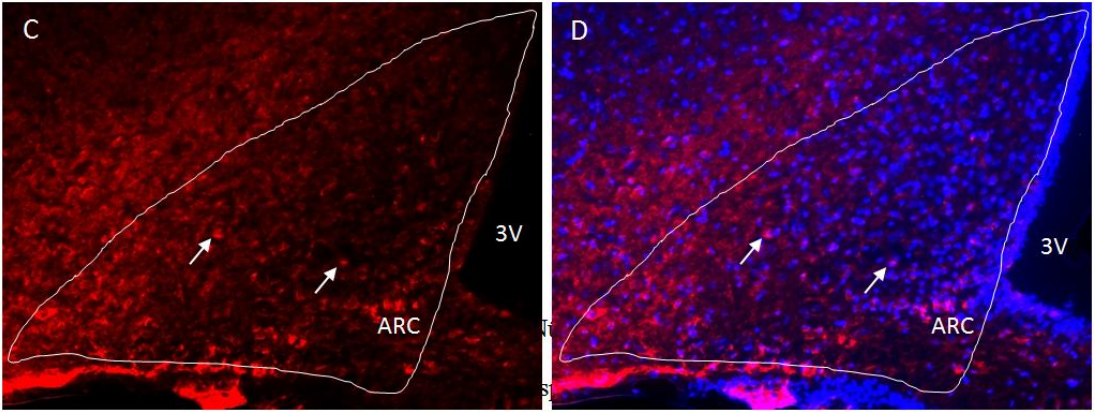
- A) Hipotalamus arkuat nükleusta immünfloresan ışıma gösteren hücre sayısı
- B) Birim alandaki hücre sayısı (100 μm^2).

Yapılan immünofloresan görüntüleme çalışmasıyla pozitif kontrol (şekil 15), kontrol (Şekil 16), egzersiz (şekil 17), obez (şekil 18), obez+egzersiz (şekil 19) gruplarındaki kisspeptin immünoreaktivitesi 20 kat büyütmeyle görüntülenmiştir. Hücre sayılarıyla uyumlu olarak obez grupta obez+egzersiz grubuna göre daha az immünoreaktivite gözlenmektedir.



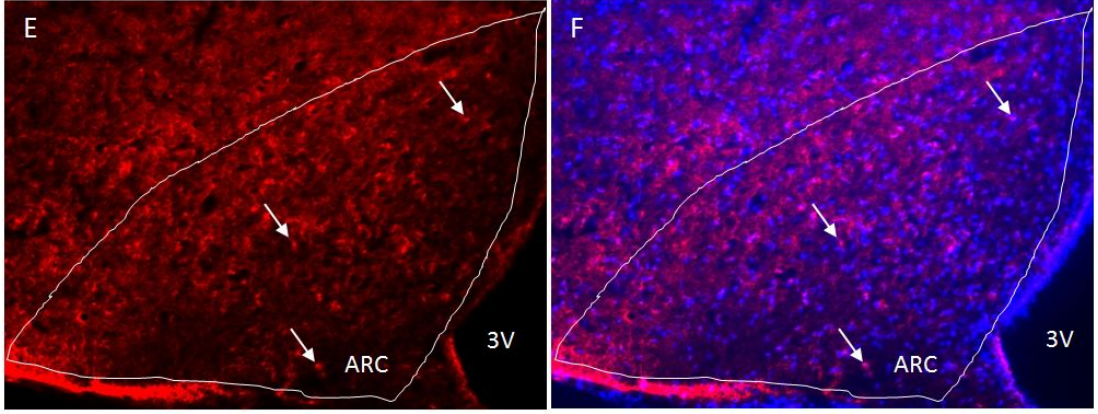
Şekil 15. Pozitif Kontrol (Orşidektomi) Grubunda Arkuat Nükleusta Kisspeptin İmmünoreaktivitesi.

Büyütme A, B; 20X. Beyaz oklar kisspeptin eksprese eden nöron gövde ve aksonlarını işaret etmektedir. A; Kisspeptin immünoreaktivitesi (kırmızı flöresan, Cy3, B, Dapi; Mavi flöresan). 3V:Üçüncü Ventrikül, ARC: Arkuat Nükleus



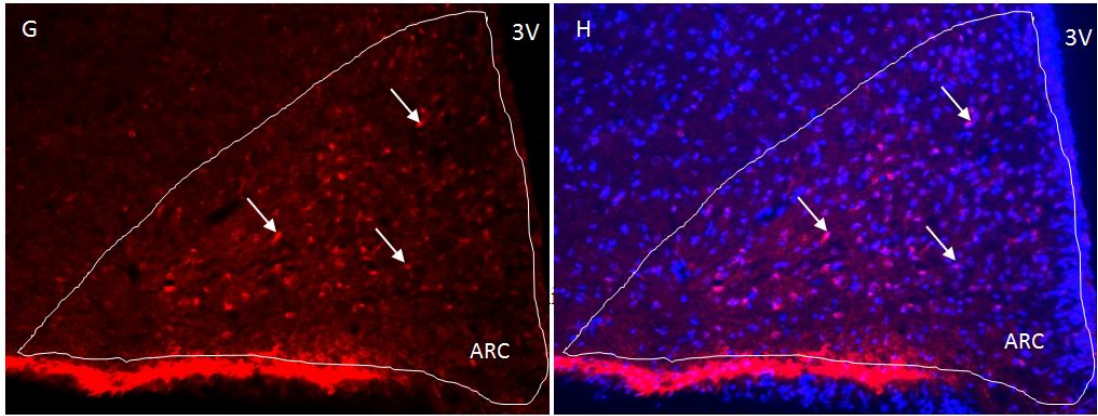
Şekil 16. Kontrol Grubunda Arkuat Nükleusta Kisspeptin İmmünoreaktivitesi.

Büyütme C, D; 20X. Beyaz oklar kisspeptin eksprese eden nöron gövde ve aksonlarını işaret etmektedir. C; Kisspeptin immünorektivitesi, (kırmızı flöresan, Cy3, D; Dapi; Mavi flöresan). 3V:Üçüncü Ventrikül, ARC: Arkuat Nükleus.



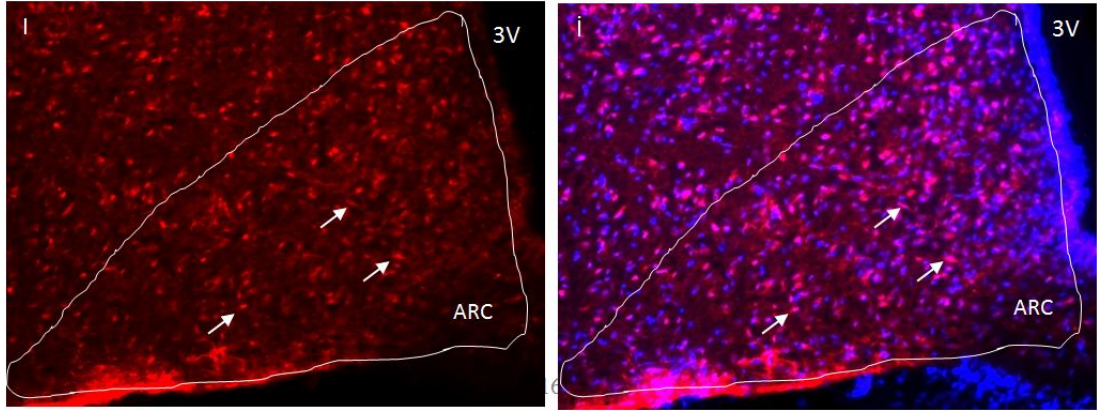
Şekil 18. Egzersiz Grubunda Arkuat Nükleusta Kisspeptin İmmünoreaktivitesi.

Büyütme E, F; 20X. Beyaz oklar kisspeptin ekspres eden nöron gövde ve aksonlarını işaret etmektedir. E; Kisspeptin immünoreaktivitesi, (kırmızı flöresan, Cy3, F; Dapi; Mavi flöresan). 3V:Üçüncü Ventrikül, ARC: Arkuat Nükleus.



Şekil 18. Obez Grupta Arkuat Nükleusta Kisspeptin İmmünoreaktivitesi.

Büyütme G, H; 20X. Beyaz oklar kisspeptin ekspres eden nöron gövde ve aksonlarını işaret etmektedir. G; Kisspeptin immünoreaktivitesi (kırmızı flöresan, Cy3, H; Dapi; Mavi flöresan). 3V:Üçüncü Ventrikül, ARC: Arkuat Nükleus.



Şekil 19. Obez+Egzersiz Grubunda Arkuat Nükleusta Kisspeptin İmmünoreaktivitesi.

Büyütme I, İ; 20X. Beyaz oklar kisspeptin eksprese eden nöron gövde ve aksonlarını işaret etmektedir. I; Kisspeptin immünoreaktivitesi (kırmızı flöresan, Cy3, İ, Dapi; Mavi flöresan). 3V:Üçüncü Ventrikül, ARC: Arkuat Nükleus.

5.5. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Biyokimyasal analiz sonuçlarına bakıldığında YYD ile beslenen hayvanlarda diğer gruplara kıyasla lipid profillerinde anlamlı değişiklikler meydana gelmiştir. Total kolesterol, trigliserit düzeyleri kontrol ve egzersiz gruplarına kıyasla obez ve obez+egzersiz gruplarında yüksek bulunmuştur. LDL düzeyi egzersiz grubunda hem obez hem de obez+egzersiz grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubunda ise anlamlı olmasa da yağlı diyetle beslenen gruplara kıyasla daha düşüktür. HDL düzeyinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Karaciğer fonksiyon testlerinden ALT kontrol ve egzersiz gruplarında obez gruplara kıyasla daha yüksektir. AST ise kontrol grubunda obez+egzersiz grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 21).

Tablo 21: Serum Örneklerinde Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Parametre	Kontrol	Egzersiz	Obez	Obez+Egzersiz
Kolesterol (mg/dl)	39,2±2,18	34,4±1,27	55,2±6,84 ^{a,b}	47,9±2,88 ^{a,b}
HDL (mg/dl)	9,63±0,52	8,79±0,32	9,33±1,22	8,66±0,78
LDL (mg/dl)	5,83±0,51	4,9±0,24	8,26±1,15 ^b	8,08±0,66 ^b
Trigliserit (mg/dl)	38±4,36	26,8±2,51	74,3±8,39 ^{a,b}	82,2±8,51 ^{a,b}
AST (U/L)	160±13,05	126,5±7,6	105,5±28,7	76,2±4,08 ^a
ALT (U/L)	98,1±9,9	86±14,3	43,7±3,37 ^{a,b}	34,7±2,04 ^{a,b}

^a, Kontrol grubla kıyaslandığında (p<0.05).

^b, Egzersiz grubuyla kıyaslandığında (p<0.05).

5.6. RT-PCR Yöntemiyle Gen İfadesi Analizi

Yüksek yağlı diyet ve egzersizin farklı beyin bölgelerinde gen ifadeleri üzerine etkileri kat artışı olarak Tablo 22 ve Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 22: RT-PCR Yöntemiyle Gen İfadelerinin Hipotalamus ve Hipokampus Bölgelerinde Kat Artışı Olarak Gösterilmesi

Genler	Hipotalamus			Hipokampus		
	Obez	Ob+Egz	Egz	Obez	Ob+Egz	Egz
Kiss 1	0,1 ^a	0,7 ^b	0,05 ^{a,b,c}	0,02 ^a	0,3 ^{a,b}	0,009 ^{a,b,c}
Kiss 1R	0,1 ^a	0,6 ^b	0,1 ^{a,c}	0,06 ^a	0,2 ^{a,b}	0,02 ^{a,b,c}
NPVF	0,6	0,7	0,4 ^a	0,2 ^a	0,3 ^a	0,04 ^{a,b,c}
HRH1	0,2 ^a	0,6 ^b	0,2 ^{a,c}	0,06 ^a	0,2 ^{a,b}	0,05 ^{a,c}
LEPR	1	1,02	0,6	0,3 ^a	0,4 ^a	0,1 ^{a,b,c}
GLP-1R	0,1 ^a	0,4 ^{a,b}	0,07 ^{a,c}	0,01 ^a	0,2 ^{a,b}	0,006 ^{a,b,c}
HTR2A	0,5	1,04	1,05	0,5	0,3 ^a	0,5
HTR2C	1,3	1,4	1,2	0,8	0,8	0,6
GRIN2A	0,3 ^a	0,5	0,2 ^{a,c}	0,5	0,7	0,7
GRIN2B	0,8	0,8	0,7	0,7	0,8	0,8
POMC	0,4 ^a	0,8	0,3 ^a	0,1 ^a	0,2 ^a	0,05 ^{a,b,c}
DRD1	0,7	0,5	0,1 ^{a,b,c}	0,08 ^a	0,3 ^{a,b}	0,09 ^{a,c}
DRD2	1,1	0,6	0,3 ^{a,b}	0,1 ^a	0,2 ^{a,b}	0,05 ^{a,c}
BDNF	0,6	0,8	0,3 ^a	0,4 ^a	0,7	0,5
NPY	0,7	0,8	0,8	0,4	0,5	0,5
CARTPT	1,1	1,3	1,2	0,8	0,2 ^{a,b}	0,1 ^{a,b}
MC4R	0,2 ^a	0,5 ^b	0,1 ^{a,c}	0,06 ^a	0,2 ^{a,b}	0,04 ^{a,c}

a, Kontrol grubuyla kıyaslandığında p<0.05.

b, Obez grupla kıyaslandığında p<0.05.

c, Obez+Egzersiz grubuyla kıyaslandığında p<0.05.

Tablo 23: RT-PCR Yöntemiyle Gen İfadelerinin Prefrontal Korteks ve Corpus Striatum Bölgelerinde Kat Artışı Olarak Gösterilmesi

Genler	Prefrontal korteks			Corpus striatum		
	Obez	Ob+Egz	Egz	Obez	Ob+Egz	Egz
Kiss 1	0,06 ^a	0,6 ^{a,b}	0,05 ^a	0,07 ^a	0,9 ^b	0,06 ^{a,c}
Kiss 1R	0,07 ^a	0,6 ^b	0,05 ^{a,c}	0,5	3 ^{a,b}	0,2 ^{a,c}
NPVF	0,2 ^a	0,8 ^b	0,08 ^{a,b,c}	0,2 ^a	1,3 ^b	0,2 ^{a,c}
HRH1	0,06 ^a	0,5 ^b	0,06 ^{a,c}	0,2 ^a	0,6 ^b	0,09 ^{a,b,c}
LEPR	0,7	0,8	0,1 ^{a,b,c}	1,2	1,1	0,5
GLP-1R	0,03 ^a	0,4 ^{a,b}	0,02 ^{a,c}	0,1 ^a	0,5 ^b	0,02 ^{a,b,c}
HTR2A	1,06	1,04	1,5	1,4	2,2 ^a	0,8 ^c
HTR2C	0,6	0,9	0,5	0,7	0,9	0,6
GRIN2A	0,6	0,7	0,7	0,4 ^a	0,7	0,4 ^a
GRIN2B	0,8	1,29	1,1	0,6	0,9	0,5
POMC	0,05 ^a	0,6 ^b	0,06 ^{a,c}	0,1 ^a	1 ^b	0,08 ^{a,c}
DRD1	0,1 ^a	0,7 ^b	0,1 ^{a,c}	0,4	0,7	0,5
DRD2	0,2 ^a	0,6	0,1 ^{a,b,c}	0,7	0,7	0,7
BDNF	0,5	1,09	0,3 ^{a,c}	0,7	2,02 ^b	0,2 ^{a,b,c}
NPY	1,01	1,25	1	0,6	0,9	0,6
CARTPT	0,2 ^a	0,8 ^b	0,1 ^{a,c}	0,1 ^a	0,6 ^b	0,1 ^{a,c}
MC4R	0,1 ^a	0,6 ^b	0,07 ^{a,c}	0,1 ^a	0,7 ^b	0,1 ^{a,c}

a, Kontrol grubuyla kıyaslandığında $p < 0.05$

b, Obez grupla kıyaslandığında $p < 0.05$

c, Obez+Egzersiz grubuyla kıyaslandığında $p < 0.05$

6. TARTIŞMA

Dünya çapında görülen obezite insidansındaki artış, bu artışa yol açan moleküler mekanizmaların anlamaya yönelik araştırmalara yol açmaktadır (261). Obezite; genetik, davranışsal ve çevresel faktörlerin kombine bir sonucu olarak enerji alımı ve enerji tüketimi arasındaki imbalansın adipoziteye doğru kaymasıdır (261). Vücut ağırlığı, besin alımı ve enerji tüketimi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Beyindeki çoklu nöral devreler beslenme davranışını kontrol etmek için besin, besinle ilişkili işaretler ve besin tüketimiyle ilgili bilgileri işlemektedir. Gis'te birçok endokrin hücre, besinlerin tüketimi ve sindirimine cevaben tokluk hormonları üretirler. Bu hormonlar özellikle beyinsapı devresi aracılığıyla açlığı baskılar, tokluk sağlar ve böylece yemekten yemeğe besin alımı düzenlenir. Hipotalamus ise uzun süreli enerji dengesi ve vücut ağırlığını düzenlemek için gelen adipozite sinyallerini entegre etmektedir. Besinlerin dürtüsel ve hedonik özellikleri ve besinlerle ilgili işaretler ise kortikolimbik ödül devresinde işlenir (46). Bu mekanizmalar değişmemekle birlikte kontrol sürecinin duyuşal yönünde oldukça büyük değişiklikler meydana gelmiştir. Gıdaların artan lezzeti, çeşitliliği, bulunabilirliği ve enerji içeriği, vücudun homeostatik sistemini bastırabilecek ve obezite salgınına neden olabilecek 'obezojenik gıda ortamı' oluşturmuştur (262). Bu nedenle beslenme, fiziksel aktivite ve davranış değişiklikleri obezite yönetiminin temel taşlarını oluşturmaktadır. Bu mekanizmanın aydınlatılması obezite tedavisinde etkili ve kalıcı bir sonuç elde edilmesini sağlayacaktır.

6.1. Doku Ağırlıkları

Literatürde organ ağırlıkları ve obezite arasındaki ilişkiyle ilgili yapılan birkaç çalışma vardır. Obezite genetik modeli olan Zucker ratlarda obez hayvanlarda normal hayvanlara göre testis ve ventral prostat ağırlıkları arasında bir fark görülmemiştir (263). Benzer olarak diyet indüklü obez farelerde testis ve epididimis ortalama ağırlıklarında herhangi bir değişiklik görülmemiştir (264). Bizim çalışmamızda genel olarak doku ağırlıkları obez gruplarda daha fazla bulunmuştur. Bunun nedeninin ise obez hayvanlarda vücut ağırlıklarının fazla olması ve organ ağırlıklarının da vücut ağırlığına paralel olarak artış göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Obez olup egzersiz yaptırılan hayvanlarda ise üremeye ilişkili organlardan testis, seminal vezikül ve prostat ağırlıklarında artış olması egzersizin cinsel işlevlerdeki olumlu etkisinin altında yatan bir neden olabilir. Nitekim literatürde egzersizin sıçanlarda penil ereksiyonu ve testesteron düzeyini artırarak cinsel performansı artırdığı gösterilmiştir (265). Üremeye ilişkili organlardan, seminal vezikül ağırlığında literatürle uyumlu olarak obez hayvanlarda kontrol ve egzersiz gruplarına kıyasla anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Cinsel davranış testlerinde obez hayvanlarda görülen cinsel performanstaki azalma spermlerin beslenmesini ve korunmasını sağlayan seminal vezikül ve içeriğinin vücut boyutuyla kıyaslandığında azalmasının bir sonucu olabilir.

6.2. Davranış Testleri

Obezite ve egzersizin anksiyete ve depresyon, seksüel davranış, öğrenme ve hafıza gibi davranışsal etkilerini ortaya koymak amacıyla gerçekleştirdiğimiz davranış test sonuçlarına bakıldığında genel olarak yüksek yağlı diyet indüklü obez

grupta öğrenme güçlükleri, cinsel performans düşüklüğü, anksiyete ve depresyon semptomlarının diğer gruplara kıyasla arttığı görülmüştür.

6.2.1. Cinsel Davranış Testi

Cinsel davranış test sonuçları incelendiğinde, obezite oluşturulmuş hayvanlarda ejakülasyon frekansının önemli düzeyde azalma gösterdiği belirlenmiştir. Egzersiz uygulandığında ise ejakülasyon frekansında artış görülmüştür ve bu artış kontrol grubuna yaklaşmıştır. Dolayısıyla, egzersizin obezitenin yol açtığı cinsel performanstaki azalmayı önemli derecede düzeltici bir etkiye sahip olduğu söylenebilir. Obez olup egzersiz yapan hayvanlarda cinsel performansın göstergesi olan intromisyon frekansındaki (IF) artış ve intromisyon latensindeki (IL) azalma istatistiksel olarak anlamlıdır. IL'de azalma penil ereksiyonun verimli olduğunu ve penil kasların koordineli aktivitesini gösterirken, intromisyon frekansındaki artış ejakülatuar reflekslerin verimli aktivasyonunu yansıtmaktadır (235). İntromisyon oranı (IR1) 0 ile 1 arasında değişmekle birlikte normal değeri 0,5-0,7 olarak kabul edilmektedir. Bu parametre cinsel gücü yansıtmaktadır (235). Çalışmamızda intromisyon oranında kontrol ve obez+egzersiz grubunda obez grupla kıyaslandığında anlamlı oranda artış görülmüştür. Cinsel motivasyon ve istek göstergesi olan ML'deki azalma, obez hayvanlarda görülmemiş olup, ML ve IL önemli oranda uzamıştır. Mount frekansı oldukça değişken olup 0 ile 20 arası veya daha fazla oranda değişmektedir (235). Bu sayı cinsel motivasyonun göstergesi olabilir ancak diğer faktörlerle karıştırılabilir o nedenle yorum yaparken dikkatli olunmalıdır (235). Nitekim bizim çalışmamızda obez hayvanlarda mount frekansında kontrol ve egzersiz grubuna göre artış olması obezlerde cinsel motivasyon artışı olarak yorumlanmamalıdır. Çünkü diğer gruplardaki hayvanlarda ejakülasyon

sayısının obez gruplara göre fazla olması ve post ejakülatuar interval süresi dikkate alındığında mount sayısının düşük olması normal olarak kabul edilmelidir. Diyet indüklü obez erkek farelerde sperm motilitesi, fertilizasyon oranı ve gebelik oranında azalma ve aynı zamanda sperm DNA hasarı ve intrasellüller reaktif oksijen türlerinde artış rapor edilmiştir (266). Ratlarda yapılan bir çalışmada düzenli egzersizin hem genç, hem yaşlı ratlarda endotelial nitrik oksit ve nöronal nitrik oksit ekspresyonunu artırarak penil ereksiyonu artırdığı gösterilmiştir (265). Aynı çalışmada penil nörotransmitter seviyesinde yaşla birlikte azalma görülen ratlarda, düzenli egzersizin (haftada 5 gün yüzme egzersizi toplamda 8 hafta) testosteron düzeyini anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir (265). Çalışmamızda da obez hayvanlara egzersiz yaptırıldığında cinsel parametrelerde görülen düzelmelerde bu fizyolojik değişikliklerin etkisi olabilir.

Egzersizin herhangi bir medikal tedavi almayan depresyondaki kadınlarda cinsel fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (267). Cinsel uyarı verilmeden önce orta yoğunlukta egzersizin sağlıklı kadınlarda cinsel uyarılmayı artırdığı ve bu artışın muhtemelen sempatik sinir sistemi aktivitesiyle gerçekleştiği düşünülmektedir (268). Çalışmamızda cinsel davranış testinin gerçekleştirildiği gün egzersiz yaptırılmamıştır. Bu nedenle sempatik sinir sistemi aktivitesinin akut etkisinden ziyade egzersiz yapan hayvanlarda cinsel fonksiyonun iyileşmesi egzersizin genel yararlı etkilerine bağlı olabilir. Örneğin egzersizin depresyon ve anksiyete üzerindeki yararlı etkilerinin aynı zamanda cinsel fonksiyon üzerinde de iyileştirici etkiye yol açtığı söylenebilir. Gerçekleştirdiğimiz anksiyete ve depresyon testlerinde egzersizin pozitif etkisi bu düşünceyi desteklemektedir. Yine egzersize bağlı olarak kan

dolaşımındaki artışın genital bölge kan dolaşımında da artışa yol açarak cinsel uyarılmada artışa yol açtığı sonucuna varılabilir.

6.2.2. Depresyon Testleri

Depresyon benzeri davranışları değerlendirdiğimiz testler; kuyruktan asma testi ve zorlu yüzme testidir. Bu testlerde immobilite; ‘ümitsizlik davranışı’ veya strese karşı adaptasyonda başarısızlık olarak değerlendirilmiştir ve bu davranışın insanlardaki depresif bozuklukları yansıttığı düşünülmektedir (269).

Depresyon testi olarak kullanılan zorlu yüzme testinde, ümitsizlik göstergesi olan floating (immobilite) süresinin obez hayvanlarda önemli ölçüde uzadığı belirlenmiştir. Obez grupta artan adipozite ve vücut ağırlığının bu hayvanlarda fiziksel hareketliliği azaltmış olabileceği ve bu nedenle de floating süresinin uzadığı düşünülebilir. Ancak obez+egzersiz grubundaki hayvanların da obez gruba göre daha az olmakla birlikte kontrol ve egzersiz grubuna göre anlamlı düzeyde daha büyük vücut ağırlığına sahip olduğu ve bu hayvanlarda ZYT’deki diğer parametrelerden olan swimming süresinin ve climbing süresinin arttığı düşünüldüğünde, tek nedenin vücut ağırlığı olmadığı söylenebilir. Ayrıca açık alan testinde lokomotor aktivitenin göstergesi olan geçilen çizgi sayısının anlamlı olmasa da obez gruba göre artışı da bu fikri desteklemektedir. Obez grupta immobilite süresi aynı zamanda azalan vücut yoğunluğuna bağlı olarak hayvanların batmamasının da bir göstergesi olabilir (270). Bizim çalışmamızla uyumlu olarak vücut ağırlığıyla immobilite süresi arasında korelasyon olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Leptin bozukluğu olan hayvanlarda gelişen depresif semptomların, leptin uygulandığında vücut ağırlığından etkilenmeksizin azalma göstermesi bu bulguyu desteklemektedir. Kronik olarak YYD ile beslenmenin beyinde patofizyolojik olarak değişikliklere yol açtığı birçok

çalışmada gösterilse de, fazla miktarda yağ alımı, yüksek vücut ağırlığı ve bunlarla ilişkili olarak metabolik değişikliklerin tek başına davranışsal değişikliklere yol açıp açmadığı net değildir. Yapılan bir çalışmada YYD ile beslenen ratlardan % 30'unun, geri kalan diğer hayvanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha az vücut ağırlığına sahip olması davranış testlerinde anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. Yine bu hayvanların YYD ile beslenen gruptaki diğer hayvanlara göre metabolik olarak daha iyi bir profile sahip oldukları söylenememektedir. Bu çalışmada yapılan istatistiksel analizler YYD'nin metabolik ve davranışsal değişiklikler üzerindeki zararlı etkisinde artan vücut ağırlığının gerekli olmadığını göstermiştir (270). Bu bilgilerle uyumlu olarak 72 saat süren YYD ile beslenmenin vücut ağırlığında ve adipozitesinde anlamlı bir değişiklik oluşturmaksızın santral insülin duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (271). Ayrıca farelerde 1 günlük YYD ile beslenmenin beyinde inflamasyon oluşturduğu gösterilmiştir (272). Lezzetli kafeterya diyet içeren besinle 13 hafta beslenen farelerde hem zorlu yüzme testinde hem de kuyruktan asma testinde immobilité süresinin azaldığı gösterilmiştir (269). Kafeterya diyetin bu anlamda anidepresan etki göstermiş olduğu düşünülebilir. Bu çalışmayla uyumlu olarak Maniam ve Morris'in yaptıkları bir başka çalışmada süttten ayrıldıktan sonra kafeterya diyetle beslenen ratlarda ZYT'de depresyon semptomlarının azaldığı gösterilmiştir (273). Lezzetli gıdalar tok ratlarda bile iştah açıcı davranışlara yol açabilmektedir ve bunun nedeninin ise beyinde ektranöral dopamin artışından kaynaklandığı düşünülmektedir (269).

Yapılan bir başka çalışmada 23 hafta boyunca YYD (% 45) ile beslenen ratlarda ve kronik öngörülemeyen orta düzey stres uygulanan hayvanlarda yapılan ZYT testinde immobilité sürelerinin benzer olması YYD ile depresyon benzeri

davranışların oluştuğunu göstermektedir (274). Stresin YYD ile beslenmeye göre daha fazla artışa yol açmaması YYD'nin oluşturduğu etkilerin strese benzer olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada yapılan anksiyete testinde de (Yükseltilmiş artı testi) stres uygulanan grupta YYD ile beslenen gruba göre anksiyetenin daha fazla tetiklenmediği gösterilmiştir. Bu bulgular hem obez olup hem de stres uygulanan ratlarda glikokortikoid düzeyinde stresin etkisiyle ekstra bir artış görülmemesiyle de desteklenmiştir (274). Böylelikle, obezitenin strese benzer şekilde depresyona yol açtığı söylenebilir.

Obez hayvanların egzersize tabi tutulmasıyla immobilité süresinin kısılması, swimming ve climbing sürelerinin artışı egzersizin obeziteye bağılı olarak oluşan depresif etkiyi azalttığı sonucuna varılmıştır. Birçok çalışmada fiziksel egzersizin beyin fonksiyonları üzerinde pozitif etkisi olduğu ortaya çıkarılmıştır. Egzersiz, beyinde strese karşı nöral cevapları iyileştirmekte ve birçok nörolojik hastalığın ilerlemesine karşı koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir (94). Ayrıca çalışmalarda egzersizin depresyon ve anksiyete üzerinde de iyileştirici etkisi olduğunu gösteren güçlü kanıtlar ortaya konulmuştur (276). Düşük yoğunluklu fiziksel egzersizin (haftada 3 gün 15-45 dk yürüyüş) bile depresyonu önlediği gösterilmiştir (277). Yapılan bir çalışmada YYD (% 60) ile oluşturulan obez modelde gelişen depresyon ve anksiyetenin, treadmill'de gerçekleştirilen egzersizle dorsal rafe nükleusta 5-HT, TPH, 5-HT1A ve 5-HTT ekspresyonlarının artışıyla birlikte azaldığı gösterilmiştir (94). İlaveten Kim ve arkadaşları treadmill egzersizinin stres indüklü depresyon modelinde dorsal rafede 5-HT, TPH ve 5-HT1A reseptör aktivasyonu aracılığıyla depresyonu hafiflettiğini göstermişlerdir (278). Egzersizin ruh halinde pozitif etkiler oluşturmasının altında yatan mekanizmanın; egzersiz aracılı olarak kanda triptofan

aminoasidinin artışı ve triptofanın kan-beyin bariyerini geçerek beyinde serotonin sentezini artırması olduğu öne sürülmüştür (94). Çalışmamızda RT-PCR çalışmasıyla obez+egzersiz grubunda prefrontal korteks ve corpus striatum bölgelerinde gösterilen 5-HT_{2A} reseptör ekspresyonunda artış, 5-HT'deki azalmaya bağlı olarak görülen kompensatuar bir artış olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde depresyon oranının yükseldiği gözlenirken (279) bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yamada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 16 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen (% 60, kontrol grubu % 12,6) C57BL/6J farelerde ZYT'de immobilité süresinin arttığı gösterilmiştir (279). Ancak bir başka çalışmada anneden ayrılmaya bağlı erken yaşam stresine maruz kalan Sprague Dawley ratlar sütten kesildikten sonra 8 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslendiklerinde (%32, kontrol grubu % 12) antidepresif etki gözlenmiştir (280). Bizim çalışmamızda da ratlar benzer şekilde sütten kesildikten sonra yağlı yem tüketimine tabi tutulmuş ancak bu çalışmaya göre hem yağlı yem yüzdesi ve hem de yağlı yemle beslenme süresi daha uzundur. Bu bulgular ile yağlı yem oranı ve yağlı yemle beslenme süresinin duygu durum üzerindeki etkisinin farklı olduğu sonucuna varılmıştır. Kuyruktan asma testi sonuçlarına göre de, egzersizin obeziteye bağlı depresyonu önemli derecede azalttığı gözlenmiştir. Zorlu yüzme testinin yanısıra kuyruktan asma testiyle de egzersizin anti-depresif etki sağladığı gösterilmiştir.

6.2.3. Anksiyete Testleri

Hayvanlarda anksiyete davranışını değerlendirmek için aydınlık-karanlık testi ve açık alan testi kullanılmıştır. Bu testler hayvanlarda bilmedikleri bir ortamın

oluşturduğu anksiyeteye bağlı kaçınma ile merak duygusuyla oluşan araştırıcı davranışlar arasındaki çatışmayı değerlendirmektedir.

Hayvanlarda anksiyete durumunu değerlendirmek için kullandığımız aydınlık-karanlık test sonuçlarına göre, obezite oluşturulmuş hayvanlarda anksiyetenin ana göstergesi olan karanlıkta kalma süresinin uzadığı görülmüştür. Bu hayvanlara egzersiz yaptırıldığında ise aydınlık tarafta geçirilen sürenin obez gruba göre anlamlı düzeyde uzadığı görülmüştür. Egzersiz grubuyla kontrol grubu kıyaslandığında ise egzersiz grubunun aydınlık tarafta geçirdiği süre beklenenin aksine kontrol grubuna göre daha kısadır. Anksiyolitik etkilerin egzersiz grubunda kontrol grubuna göre daha az görülmesinin sebebi hayvanlara zorunlu yaptırılan egzersiz kaynaklı olabilir. Literatürde de zorunlu yaptırılan egzersize bağlı hayvanlarda stres oluştuğuna dair bulgular mevcuttur. Kang ve arkadaşları zorlu yaptırılan motorize çember koşusu sonrası hayvanların anksiyetelerinin arttığını göstermişlerdir (281). Zorunlu egzersiz, hayvanlar üzerinde psikolojik bir stres yaratabilir, çünkü gönüllü egzersiz yaptırılan B6 farelerin yükseltilmiş artı testinde daha az anksiyetik davranış sergiledikleri zorunlu yaptırıldığında ise sedanter gruba göre daha anksiyetik davrandıkları gösterilmiştir (282). Ayrıca zorunlu egzersizin Gis'te inflamasyona yol açtığı ve mortaliteyi artırdığı ve gönüllü yaptıklarında ise bu inflamasyonun hafiflediği gösterilmiştir (283). Gönüllü egzersizin, YYD indüklü obez hayvan modellerinde adipoz dokuda inflamatuvar gen ekspresyonlarına karşı koruyucu olduğu ve insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (284).

Serbest çember koşusu yaptırılan ve YYD ile beslenen erkek farelerde koşu yaptırılmayan grupta karanlık alana giriş latensinde azalma ve karanlık alana geçişlerde artış görülmüştür (285). Aydınlık karanlık testinde farklı çalışmalarda

farklı sonuçlar elde edilmesinin muhtemel bir sebebi hayvanın ilk olarak hangi bölmeye yerleştirildiğiyle ilgili olabilir (286). Bazı çalışmalarda ve bizim çalışmamızda hayvan ilk olarak aydınlık bölmeye yerleştirilirken bazı çalışmalarda karanlık bölmeye yerleştirilmiştir. Ancak literatürde ilk olarak çoğunlukla aydınlık tarafa yerleştirildiği gösterilmiştir. Hayvanın yerleştirildiği bölme başlama şartlarında farklılıklar oluşturmaktadır. Aydınlık taraf hayvanlar için itici bir ortam olup ortamdaki kaçmayı teşvik ederken, karanlık taraf daha güvenli bir ortam olup farklı yeni bölgeleri keşfetmeye sevkeder (285). Aydınlık taraftan başladığında, aydınlık tarafta geçirilen sürenin arttığı ve ilk geçiş latensinin azaldığı görülmüştür (285). Aydınlık tarafta geçirilen süre anksiyolitik etki olarak değerlendirilirken geçiş latensinin süresi anksiyeteyi değerlendirmede iyi bir parametre olarak görülmektedir çünkü hayvanlar araştırmacıdan uzaklaşmak için farklı alana geçmek isteyebilir (285). Bazı çalışmalarda bölmeler arasındaki geçiş sayısı araştırmacı davranışın göstergesi olarak kabul edilmemektedir çünkü bölmelerde geçirilen zamanın alışkanlığa dönüşmesi nedeniyle buldukları bölmeden kaçınmaya yol açmaktadır (247). Çalışmamızda aydınlıktan karanlığa geçiş sayısında obez grupta anlamlı olmamakla birlikte diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında azalma görülmüştür. Bunun nedeni daha güvenli olarak gördüğü karanlık tarafta kalmak istemesi ve gelişen anksiyeteye bağlı olarak araştırmacı davranışların görülmemesidir. Egzersiz yaptırıldığında ise geçiş sayısının ve aydınlık alanda geçirilen sürenin artışı hayvanlarda anksiyetenin azaldığını göstermektedir. YYD ile beslenmenin anksiyeteyi artırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte anksiyete benzeri davranışlarda herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (286, 287). YYD ile beslenen erkek farelerin kullanıldığı bir

çalışmada açık alan testinde, merkez alan aktivitesinin azaldığı gösterilirken, başka iki çalışmada şahlanma, merkez alan aktivitesi ve merkezde geçirilen zaman gibi parametrelerde herhangi bir değişikliğin olmadığı gösterilmiştir (286). Dişi rat ve farelerin kullanıldığı diğer çalışmalarda ise açık alan testinde anksiyete benzeri davranışların görülmesi bu farklılıklarda cinsiyet ve türün etkisi olabileceğini düşündürmüştür (288). Ancak bizim çalışmamızda ve diğer başka çalışmalarda YYD ile beslenen erkek ratlarda anksiyete ve benzeri davranışların görülmesi bu farklılığın cinsiyete ya da türe bağlı olabileceği fikrini ortadan kaldırmaktadır. Görülen bu farklılıklar uygulanan egzersiz modalitesi ve uygulanan yöntemlerden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda açık alan testinde, lokomotor aktivitenin ve araştırmacı davranışların göstergesi olan geçilen çizgi sayısı obez hayvanlarda kontrol ve egzersiz gruplarına göre önemli derecede azalma göstermiştir. Buna göre, obezite lokomotor aktiviteyi azaltmaktadır. Şahlanma sayısında görülen kontrol grubuna göre önemli düzeydeki azalma, obezitenin çevreye karşı merak duygusunu ve araştırmacı özelliği azalttığını göstermektedir. Defekasyon ise hayvanların yeni ortama girdiklerinde yaşadıkları korkuya bağlı olarak gelişen otonomik bir cevap olarak görülmektedir. Ayrıca hayvanın yabancı olarak gördüğü ortama kendi kokusunu bırakarak tanıdık bir ortam oluşturmaya çalışması olarak da değerlendirmektedir (289). Grooming süresinin anlamlı olmasa da obez grupta kontrol grubuna göre yüksek olması hayvanlardaki anksiyetik durumu yansıtmaktadır.

Buchenauer ve arkadaşları 8 hafta YYD (% 33, kontrol grubu % 4) ile beslenen ratlarda anksiyete düzeyinin (delik tahta testi) anlamlı düzeyde arttığını göstermişlerdir (290). Buna zıt olarak yüksek yağlı diyetin anksiyolitik etkisi 2 tane

kısa süreli çalışmada gösterilmiştir. 5 gün boyunca yüksek yağlı diyetle (% 63, kontrol grubu % 21) beslenen wistar ratlarda ve 7 gün yüksek yağlı diyetle beslenen (% 90, kontrol grubu % 5) Spraque Dawley ratlarda yükseltilmiş artı testinde anksiyete düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (291). Bu durum yüksek yağlı diyetin uzun süreli tüketiminin anksiyolitik etkiden anksiyojenik etkiye dönüştüren bir faktör olduğunu göstermektedir (291). Bizim çalışmamızda da yüksek yağlı diyetin uzun süreli tüketiminin (22 hafta) yapılan açık alan ve aydınlık karanlık testleriyle anksiyeteyi artırdığı gösterilmiştir. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan farmakolojik çalışmalarda beyinde endojen olarak etki gösteren birçok maddenin anksiyeteyi azalttığı veya artırdığı ortaya konulmuştur (291). Kortikosteroidler, kolesistokinin, CRH anksiyojenik etki gösterirken, Nöropeptit Y anksiyolitik etki gösterir (291). Ancak anksiyete ile hormon düzeyleri arasındaki direk nedensel ilişki henüz açık değildir. Anksiyete cevabını değiştirebilen endojen medyatörlerin çok çeşitli olduğu göz önünde bulundurulacak olursa yüksek yağlı diyetle beslenmeyle bu medyatörlerden bir ya da daha fazlası değişebilir ve anksiyete de bu durumdan etkilenebilir (291). Kortikosteron ve diğer hormon düzeylerindeki değişikliklerin anksiyeteyi düzenleyen ajanların nöronal seviyelerini direk olarak etkilemesi muhtemeldir (291). Egzersizin ise anksiyete veya depresyon benzeri etkileri iyileştirmesinin altında yatan faktörlerle ilgili birkaç teori ortaya atılmıştır. Bunlar arasında birçoğu vücut sıcaklığındaki artış ve egzersizi takiben farklı neokortikal aktivasyonlar gibi fizyolojik faktörler üzerinde odaklanırken diğerleri de amin metabolitlerin artışı aynı zamanda serotonin sentez ve metabolizmasında artış gibi biyokimyasal mekanizmalar üzerinde durmuşlardır (292). Bu biyokimyasal teorilerin temelinde, egzersizin antidepresan ilaçların klinik depresyon tedavisinde hedeflediği

aynı yolu kullandığı görüşü bulunmaktadır (293). Ayrıca egzersizin antidepresan etkisini açıklamak için diğer biyokimyasal teorilerde, spesifik beyin bölgeleri (HPA eksen), endojen kimyasallar (endorfinler, enkefalinler) veya sistemler (endokannabinoidler) üzerinde durmuşlardır (294). HPA eksen modeli teorisinde; stres hormonlarının egzersiz gibi fiziksel veya psikolojik strese cevaben salındığını desteklemektedirler. Bununla uyumlu olarak düzenli yapılan egzersizin HPA eksenden salınan stres hormonlarının miktarını azalttığı ve depresyon ve stresi azalttığı düşünülmektedir (294).

6.2.4. Öğrenme Ve Hafıza Testi

Öğrenme ve hafızada majör rol oynayan hipokampüste yüksek yağlı diyetle bağlı olarak morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca kronik olarak yüksek yağlı diyetle beslenmenin uzun süreli potansiyelizasyon ekspresyonunu bozduğu ve hipokampal nörojenezi baskıladığı gösterilmiştir. Hipokampal inflamasyonun YYD ile beslenen ratlarda kognitif değişikliklerden sorumlu en muhtemel mekanizma olduğu öne sürülmüştür (270). YYD'nin kognitif performans üzerine etkisinin Morris Su Labirenti testiyle değerlendirildiği farklı tür fare veya rat kullanıldığında, farklı YYD oranı (% 21 ile % 60 arası) ve farklı YYD beslenme süresi (1 ay ile 8 ay arası) çalışmalarının büyük kısmında YYD ile beslenmenin hipokampal bağımlı Morris su labirenti performansını bozduğu gösterilmiştir (194). Yalnızca birkaç çalışmada herhangi bir değişikliğin olmadığı gösterilmiştir. Bunlardan ilkinde % 45 oranında 5 veya 10 ay YYD ile beslenme ile herhangi bir bozulmanın olmadığı gösterilmiştir. Bu hayvanlarda doymuş yağdan zengin diyetin, yaygın periferik değişikliklere neden olmasına rağmen, öğrenme ve hafıza üzerindeki etkileri beyindeki fonksiyonların bazı yönlerinin seçici olarak

diyetin etkilerine açık olduğunu göstermektedir (295). Diğer çalışmada %24 YYD ile beslenen juvenil ratlarda performansta bozulma görülürken erişkin ratlarda görülmemiştir (194). Sıçanlara, çoklu doymamış yağ asitleri ile zenginleştirilmiş diyetler verildiğinde ise bilişsel işlevleri geliştirdiği görülmüştür (194). İnsanlarda yapılan bir çalışmada doymuş yağ ve işlenmiş şeker tüketiminin hafıza problemlerine yol açtığı gösterilmiş olup (özellikle hipokampus ilişkili hafıza) (296) bu bulgular hayvan çalışmalarıyla da doğrulanmıştır. Doymuş yağın uzun süreli tüketiminin ratlarda öğrenme ve hafıza fonksiyonunda bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir (297). Hipokampal inhibisyon kontrolün bozulması, aynı gıdaların fazla tüketimine yol açabilir ve bu durum ilk bakışta hipokampal disfonksiyona katkıda bulunan bir 'kısır döngü' olarak değerlendirilmektedir (298, 299). Diyet indüklü hipokampal fonksiyon bozukluğunun altında yatan nörofizyolojik nedenler; hipokampüste BDNF düzeyininin azalması, kan beyin bariyeri bütünlüğünün bozulması (299,300) dolaşımdaki yüksek trigliserid ve kolesterol düzeyi ve hipokampüsteki nöronal insülin direnci olarak gösterilmektedir (295, 301). Obez kemirgenlerde doymuş yağ ve basit şeker içeren Western diyetle gözlenen hipokampal disfonksiyonun ayrıca bu beyin bölgesinde leptin ve grelin reseptör sinyalleşmesinde bozulmalara yol açtığı hem davranışsal (leptinin anorektik etkisinin azalması), hem de moleküler (leptin indüklü sinyalleşmenin azalması) olarak gösterilmiştir (302, 303). İnsanlarda hipokampal hasarla birlikte amnezik hastaların doyduktan hemen sonra bile tekrar ikinci bir yemeği yedikleri ve yemeği takiben açlık/tokluk derecesini uygun bir şekilde ayarlayamadıkları gösterilmiştir (304). Bu durum amnezik hastalarda yeni yenilen bir yemekten sonra tokluk sinyallerinin (midenin gerilmesi, dolaşımdaki değişen hormon ve besin konsantrasyonları v.b) tespit edip kullanmada bozukluk

olduğunu desteklemektedir (205). Sağlam kontrol grubuna kıyasla hipokampal lezyonlu ratlarda doyduklarında bile iştah artışı gözlenmiş, yemek frekansında artış ve enerji alımı ve vücut ağırlığında artış gözlenmiştir (305). Böylelikle hipokampüsün besin alımının düzenlenmesinde anorektik/inhibitör kontrolle ilişkisi olduğu görülmektedir (306). 9 hafta Western diyetle beslenen ratlarda %5-7 oranında kilo artışı ve hipokampal hafızada bozulmalar meydana gelirken, 18 hafta Western diyetle beslenmede %25-30 oranında kilo artışı ve anksiyete benzeri davranışlar gözlenmiştir (189).

Yapılan çalışmalarda değerlendirilen parametreler genellikle; hedef platforma ulaşma latensi, her bir kadradaki geçiş sayısı, hedef kadranda geçirilen süredir. Ancak bazı çalışmacılar sadece kadrandaki geçiş sayısını değerlendirmişlerdir (195). Çünkü geçiş sayısının, kadranda geçirilen süreye göre daha doğru sonuç verdiğini ve eğer hayvanlar ilk gün platformu bulabildiyse sonraki denemelerinde (tesadüf düzeyinin üstünde) diğer kadraneleri sadece geçmek için kullandıklarını göstermektedir (195, 307). Bizim çalışmamızda Morris Su Labirenti testinde iki parametre değerlendirilmiştir. Probe testinde hedef kadrandan geçiş sayısı yüzde olarak hesaplandığında obez ve egzersiz gruplarında kontrol ve obez+egzersiz gruplarına kıyasla her iki grupta da anlamlı oranda azalma görülmüştür. Benzer şekilde hedef kadranda geçirilen süre obez+egzersiz grubuna kıyasla obez ve egzersiz gruplarında anlamlı düzeyde azalmıştır. Bu bulgular bu hayvanlarda YYD sonrası öğrenme güçlüklerinin olduğunu göstermektedir.

İmmünofloresan Görüntüleme Çalışmaları

Hipotalamus ARC'de bulunan kisspeptin nöronları hipotalamus-hipofiz-gonadal eksenindeki negatif feedback mekanizmaya aracılık etmede önemli rol

oyunmaktadır (259). Postmenapozal kadınlarda arkuat nükleustaki nöronların oldukça genişlediği gösterilmiştir. Östrojenin çekilmesi ve gonadotropinlerin hipersekresyonuyla birlikte bu nöronlarda görülen hipertrofi östrojenin negatif feedback etkisini düzenleyen hipotalamik devreye katkı sağlamaktadır. Benzer bulgular overektomi yapılmış maymunlarda da gözlenmiştir (308). Bu hayvanlara östrojen verildiğinde kisspeptin düzeyinin azaldığı görülmüştür (308). Biz de negatif feedback etkiden yararlanmak amacıyla pozitif kontrol olarak orşidektomi uygulanan hayvanları kullandık. Menstruel döngünün geç folliküler fazında luteinizan hormon pikinden hemen önce ARC'de kiss1 mRNA artışı en yüksektir (324). Leptin bozukluğu olan farelerde kisspeptin gen ekspresyonunun ağırlıklı olarak ARC'de anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, obeziteye bağlı infertiliteye eğilimli olan DBA/2J farelerinde, hem rostral periventriküler bölgede hem de ARC'de kisspeptin geni ifadesinde belirgin bir azalma ve YYD'den sonra periventriküler bölgede kisspeptin immüno-reaktif nöronların sayısında azalma gösterilmiştir. Bu çalışmada ilk kez kisspeptinin YYD ile veya artan vücut ağırlığıyla düzenlenebileceği gösterilmiştir. Leptin bozukluğu olan farelerde preovulatuvar benzeri bir GnRH/luteinizan hormon piki indüksiyonu sırasında ne GnRH ne de kisspeptin nöronları aktive edilmemiştir; bu da leptinin GnRH üzerindeki etkilerinin kisspeptin nöronları aracılı olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular ayrıca leptinin üreme fonksiyonu üzerindeki etkilerinin hem ARC hem de periventriküler bölgedeki kisspeptin nöronlar tarafından regüle edildiğini kanıtlamaktadır (309).

Yapılan çalışmada arkuat nükleusta ışına gösteren hücre sayısının tüm gruplarda pozitif kontrol grubuna göre beklenildiği gibi azaldığı gösterilmiştir. Literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak obez grupta egzersiz ve obez+egzersiz

grubuna göre anlamlı olmasa da azalma görülmüştür. Bu azalma cinsel davranış test sonuçlarıyla da uyumluluk göstermektedir. Kisspeptinin hipotalamus-hipofiz-gonadal eksenini uyardığı bilindiğinden beyinde azalan kisspeptin immünoreaktivitesinin cinsel davranış testinde obez hayvanlarda görülen cinsel performanstaki azalmayı açıklamaktadır. Aynı şekilde immüno Floresan ışımaya görüntülerine bakıldığında da obez grupta obez+egzersiz grubuna göre immünoreaktif ışımaların daha az olduğu görülmektedir. Birim alandaki hücre sayısı $100 \mu\text{m}^2$ alandaki hücre sayısını vermektedir. Obes grupta obez+egzersiz grubuna kıyasla birim alandaki hücre sayısı istatistiksel olarak daha az olarak hesaplanmıştır. Obes+egzersiz grubundaki hayvanlarda cinsel davranış testinde görülen pozitif sonuçlar beyindeki kisspeptin immünoreaktivitesinin artışından kaynaklanmış olabilir.

6.2.5. Biyokimyasal Analiz

Yüksek yağlı diyetin oluşturduğu metabolik etkileri değerlendirmek amacıyla lipid profil analizi gerçekleştirilmektedir. Kolesterol; kortikostereoidlerin ve hormonların prekürsörüdür ve insülin direnciyle ilişkili olarak kanda düzeyi artmaktadır. Yağlı beslenmeyle birlikte karaciğer ve diğer dokularda yağ birikimi meydana gelmektedir. Karaciğer, diyetle alınan lipidlerin metabolizmasında önemli rol oynar. Lipitleri enerji kaynağı olarak kullanır veya lipoproteinlere dönüştürerek periferik dokulara gönderir. Karaciğerde fazla miktarda yağ biriktiğinde VLDL sekresyonu baskılanır ve sonuçta kronik bir dislipidemiye yol açar (310). Obezite de dolaşımda serbest yağ asitleri ve trigliseridlerin artışıyla karakterizedir ve bu artış insülin direnciyle güçlü bir ilişki göstermektedir (310).

Yüksek yağlı diyet; karaciğer, iskelet kası, adipoz dokuda insülin reseptör sayısını azaltır, iskelet kası ve yağ dokuya glikoz alımını, hepatik glikolizisi ve glikojen sentezini azaltır (311). YYD ile glikojen birikimi ve glikoz oksidasyonu düşer, karaciğerde glikoneogenez hızı artar ve bunlar diyabetlilerdeki ortak problemleri oluşturur (312). Sonuç olarak yüksek yağlı diyetler hipertrigliseridemi, azalmış HDL, yüksek LDL, VLDL, anormal glikoz üretimi, hiperinsülinemi ve insülin direnciyle ilişki göstermektedir (313). Trigliseridlerin hipokampal uzun süreli potensiyelizasyonda rolü olan NMDA bileşenini bozarak obezitede görülen kognitif bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir. Trigliserid düzeyi normaleştiğinde ise kognitif bozukluğun tersine döndüğü ve beyinde oksidatif stresi iyileştirdiği gösterilmiştir (314). Ayrıca trigliseridlerin, kan-beyin bariyerinde leptinin taşınmasını zayıflatabileceği gösterilmiştir ve bu durum, kısmen obezitede görülen periferik leptin direncini açıklayabilir (314). Bu bilgilere dayanarak Morris su labirenti testinde obez hayvanlardaki kognitif bozukluğun trigliserid yüksekliğinden kaynaklanmış olabileceği öne sürülebilir.

YYD ayrıca adrenal glikokortikoid üretimini artırarak HPA eksen aktivitesini de etkilemektedir (170). Glikokortikoidlerin artışı, VLDL'nin hidrolizini kontrol eden lipoprotein lipaz düzeyini azaltarak hipertrigliseridemiye yol açar (315). Normalde çoğu LDL, VLDL'nin parçalanmasıyla oluşur ve reseptör aracılı endositoz yoluyla dolaşımdan uzaklaştırılır (170). 1 ay boyunca gastrik kanül ile yüksek yağlı diyet verilen erkek wistar ratlarda serum TG, total kolesterol, serbest yağ asit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış göstermiştir, ancak histolojik olarak karaciğer dokusunda steatoz tespit edilen bu hayvanlarda serum AST, ALT düzeylerinde bir farklılık gözlenmemiştir (316). 16 hafta % 45 YYD ile beslenen

ratlarda serum LDL, TG ve kolesterol düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığı, HDL düzeyinin ise azaldığı gösterilmiştir (317). 11 hafta YYD ile beslenen Spraque Dawley ratlarda TG, LDL, total kolesterol, AST, ALT düzeylerinde anlamlı düzeyde artış görülmüştür (318). 8 hafta süresince yüksek yağlı (% 35) ve düşük yağlı diyet (% 13) uygulanan ratlarda yapılan çalışmanın sonunda serum AST ve ALT düzeyleri yüksek yağlı diyet uygulanan ratlarda düşük yağlı diyet uygulanan ratlara kıyasla anlamlı olmamakla birlikte daha düşük bulunmuştur (319). Bizim çalışmamızda da benzer olarak obez grupta total kolesterol LDL ve trigliserit düzeyleri kontrol ve egzersiz gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Obeziteye bağlı olarak artan yağlanmanın karaciğer dokusunda fonksiyonel bozulmalara yol açıp açmadığını gösteren parametrelerden AST ve ALT değerlerinde obez grupta beklenen artış görülmemiştir. Obeziteyle birlikte bu değerlerde artış olmaması artan yağlanmanın karaciğer fonksiyonlarını etkilemediğini göstermemektedir. Çünkü karaciğerdeki fonksiyon bozukluğunu değerlendiren tek parametre AST ve ALT düzeylerindeki artış değildir. Bunun için plazma albümin düzeylerinin, karaciğer dokusunun histokimyasal incelemesinin, gen ekspresyon analizinin ve metabolik analizinin de yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda fiziksel aktivitenin özellikle aerobik egzersizin, HDL kolesterol düzeyini artırdığı ve Total Kolesterol/HDL kolesterol oranını azalttığı gösterilmiştir. Düzenli egzersizin TG, HDL ve LDL gibi dislipideminin tüm parametrelerinde iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (320). Bizim çalışmamızda da egzersiz kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyini anlamlı düzeyde düşürmüştür. Spraque Dawley ratlarda treadmill'de gerçekleştirilen haftada 3 gün toplamda 4 hafta süren aerobik egzersiz programı sonrası TG, LDL ve TC kan konsantrasyonlarının

anlamli düzeyde azaldığı gösterilmiştir (320). Bu bulgular obez erkeklerde yapılan çalışmada da elde edilmiştir. Egzersizin süresi ve yoğunluğunun da bu parametreleri etkilediği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada orta yoğunlukta endurans egzersizinin bireylerin lipid profillerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı gösterilirken (321) diğer bir çalışmada yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz sonrası HDL düzeyinde artış olduğu rapor edilmiştir (322). Düzenli yapılan hafif veya orta yoğunlukta egzersizin obez kemirgenlerde ve insanlarda yağ oksidasyonunu artırdığı ve lipid birikimini azalttığı gösterilmiştir (323). Ancak son yapılan çalışmalarda yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin klasik endurans bazlı egzersize kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir (323).

6.3. RT-PCR Gen İfadesi Analizi

Kiss 1 ve Kiss 1R

Çalışmamızda egzersiz grubunda kisspeptin ve Kiss1R ekspresyonu tüm beyin bölgelerinde anlamlı düzeylerde azalmıştır. Obez grupta tüm beyin bölgelerinde kisspeptin düzeyinde anlamlı oranda azalma varken, Kiss1R düzeyinde; hipotalamus, hipokampus ve prefrontal kortekste anlamlı düzeyde azalma görülmüştür, corpus striatum bölgesindeki azalma ise anlamlı düzeyde değildir. Obez+egzersiz grubunda ise tüm beyin bölgelerinde obez ve egzersiz gruplarına göre hem kisspeptin hem de Kiss1R gen ekspresyon düzeylerinde artış görülmüştür. Cinsel davranış test sonuçlarına bakıldığında da üreme eksenini düzenleyen kisspeptin ve Kiss1R ekspresyonunun azalması obez gruplardaki cinsel davranış test sonuçlarındaki azalan cinsel performansı açıklayabilir.

Kiss1R'nin ayrıca diğer beyin bölgelerinde ve periferel dokularda eksprese edilmesi onun üreme dışındaki etkilerini desteklemektedir. Son yapılan çalışmalarda

Kiss1R nakavt farelerde obez ve diyabetik bir fenotip geliştiği gösterilmiştir (325). Kiss1R nakavt farelerde görülen bu obezite en azından kısmen azalmış metabolik hız ve enerji tüketimini yansıtmaktadır (326) ancak bu obez fenotipe rağmen besin alımında anlamlı düzeyde azalma olmasının nedeni artmış leptin düzeyi olabilir (325). Bu obez fenotip hem vahşi tip hem de nakavt hayvanlarda gonadektomize edildikten sonra da görülmüştür (vücut ağırlığı ve metabolizmayı etkilediği bilinen dolaşımdaki seks steroid düzeyini eşitlemek için) ve bu obez fenotip nakavt farelerde hipogonadal durumda seks steroidlerinin yokluğunun bir sonucu değildir (325). Çalışmamızda da azalan kisspeptin düzeyleri obez fenotipin altında yatan nedenlerden biri olabilir.

Hipotalamik anoreksijenik POMC hücrelerine güçlü kisspeptin inervasyonu gösterilmiştir ve kisspeptine POMC nöronlarının direk güçlü eksitator cevabı sodyum kalsiyum değiştiricinin aktivasyonu ve muhtemelen non-selektif katyon kanallarının açılmasına dayanan mekanizmalar aracılığıyla meydana gelmektedir (327). Kisspeptinin POMC hücreleri üzerindeki bu eksitator etkisi, kisspeptin reseptör antagonisti peptit 234 uygulandığında zayıflatılmıştır (327). Buna zıt olarak kisspeptin GABA aracılı inhibitör sinaptik tonusu artırarak indirek mekanizmayla NPY nöronlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (327). Çalışmamızda kisspeptinin azalması POMC ekspresyonundaki azalmaya katkıda bulunmuş olabilir ve oluşan obez fenotipin nedenlerinden biri olarak gösterilebilir. Hipokampüste kisspeptin geninin transkripsiyonu gösterilmiştir ve Kiss1R amigdala ve hipokampüste bulunmuştur (328). Farelerde kisspeptin-13 modifiye zorlu yüzme testinde adrenerjik ve serotonerjik reseptörler aracılığıyla antidepresan benzeri etki göstermiştir (329). Davranış testlerinde görülen depresyon belirtilerinin kisspeptinin beyinde azalan

ifadesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Kisspeptin-13, farelerde pasif kaçınma testinde çeşitli nörotransmitterler aracılığıyla öğrenme ve hafıza konsolidasyonunu sağladığı gösterilmiştir (328). Morris su labirenti testinde obez hayvanlarda görülen öğrenme ve hafıza bozukluklarında hipokampüsteki kisspeptin aktivitesinin azalmasının katkısı olabilir. Bu bilgiler kisspeptinin birçok beyin bölgesinde etki gösterdiğini farklı tip nörotransmitterle etkileşim aracılığıyla çeşitli sosyal davranışları fasilite ettiğini desteklemektedir (196).

NPVF (RFRP-3)

Arjinin-fenilalanin-amid (Rfamid) ilişkili peptit 3 (rfrp geniyle kodlanan RFRP-3) memelilerdeki GnIH'in ortoloğudur ve GnRH'nin nöronal aktivitesini ve LH salıverilmesini inhibe etmektedir. Rfrp-3, hipotalamusta DMN'de eksprese edilmektedir. Kemirgenlerde RFRP-3-immünoreaktif lifler PVN, ARC, LHA, preoptik alan gibi bölgelere projeksiyon gösterirler ve bu bölgelerdeki bazı lifler GnRH nöronlarına bitişik bulunmaktadır. RFRP-3 immünoreaktif liflerin GnRH olmayan bölgelerde de bulunması vücut sıcaklığı, besin alımı gibi üreme dışındaki rollerini desteklemektedir. RFRP-3, Gpr147 (Npffr1 olarak da adlandırılan reseptörüne yüksek affiniteyle bağlanmaktadır) ve Gpr74 (Npffr2 olarak da bilinmektedir ve düşük affinite gösterir) olmak üzere iki reseptörüne bağlanmaktadır (330). RFRP-3, erkek sıçanlarda üreme davranışını negatif yönde düzenlemektedir (331). RFRP-3 icv olarak verildikten sonra cinsel davranış testinde aydınlık fazda hayvanlarda mount, intromisyon ve ejakülasyon sayılarında anlamlı düzeyde azalma olduğu görülmüştür. Bu etkisi karanlık fazda görülmemektedir. RFRP-3'ün aydınlık ve karanlıkta cinsel davranış üzerindeki etkilerinin farklı olmasının nedeni RFRP-3 ve reseptörünün ışık döngüleriyle farklı şekilde düzenlendiğini göstermektedir.

RFRP-3'ün ayrıca melatoninle düzenlendiği gösterilmiştir. İcv RFRP-3, kontrol grubuna kıyasla FSH düzeylerinde değişikliğe yol açmazken, plazma luteinizan hormon düzeyini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (331). GnIH ortologu olan RFRP-3'ün farelerde spermatogenezde doz bağımlı olarak germ hücre proliferasyonunda azalma ve testiste apoptotik markırlarda artış gibi histolojik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (332). Hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda RFRP 3'ün testislerde testesteron sentezi üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (332). RFRP nöronları DMN'de NPY veya TRH'den ayrı popülasyonlarda bulunmaktadır ve buradaki RFRP nöronlarının küçük bir kısmı leptin reseptör ekspresyonu göstermektedir (333). Postnatal 2. haftada güçlü bir leptin pikiyle birlikte RFRP mRNA ekspresyonu görülmesi RFRP'deki bu artışta leptin pikinin etkisi olduğunu düşündürmüştür. Bunu test etmek için yapılan çalışmada postnatal 1.,10.,12. günlerde ve yetişkinlikte in situ hibridizasyon yöntemiyle leptin eksprese eden RFRP-3 nöronlarındaki ekspresyonun anlamlı farklılık göstermediği ortaya konulmuştur. RFRP ekspresyonunda gözlemlenen gelişimsel değişiklikler, grelin veya insülin gibi diğer metabolik hormonlara veya olgunlaşan gonadlardaki üreme hormonlarına bağlı olabilir; bunların tümünün, gelişen hipotalamusta gen ifadesinde değişikliklere yol açabileceği düşünülmektedir (333). Leptin duyarlı ve GnRH aktivitesini etkileyen nöronlar arasında GABAerjik olmayan POMC, GABAerjik NPY/AgRP ve CART nöronları bulunmaktadır. NPY/AGRP nöronları GnRH nöronlarını direk olarak ve POMC nöronlarından gelen α -MSH'ye rekabet ederek etkilemektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada da leptin bozukluğuna bağlı infertilitenin AgRP nöronlarının ablasyonu ile tedavi edildiği gösterilmiştir ancak leptinin bu nöronlardaki inhibe edici etkisinin fertilitate

için zorunlu olup olmadığı henüz net değildir (334). Çalışmamızda leptin direncine bağlı olarak POMC ekspresyonunun azalması GnRH üzerindeki uyarıcı etkisini azaltmış olabilir. CART ekspresyonunun ise anlamlı olmasa da artması, GnRH nöronları üzerindeki inhibitör etkisini artırmış olabilir. Bu etkiler leptinle uyarılabilen RFRP-3'e göre daha baskın olabilir.

Rizwan ve arkadaşlarının yaptığı immünohistokimyasal çalışmalarda obez gonadektomili hayvanlarda, bu hayvanlara östrojen verildiğinde ve kontrol grubunda RFRP-3 immünoreaktif hücre sayısında farklılık görülmemiştir (334). Ayrıca leptin enjeksiyonundan sonra RFRP nöronlarında minimal STAT-3 aktivasyonu göstermişlerdir ve bu bulguya dayanarak RFRP-3 nöronlarının leptinle direk olarak düzenlenmediğini öne sürmüşlerdir (334). Ancak yapılan diğer bir çalışmada gonadektomili obez yetişkin erkek ve dişi farelerde RFRP ekspresyonu kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük, RFRP nöronlarında leptin reseptör ekspresyonu ise daha yüksek bulunmuştur. Bu bulguya dayanarak çalışmacılar leptinin bazı RFRP nöronlarında direk etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (333). RFRP-3 nöronlarının sadece az bir kısmında leptin reseptör ekspresyonu görülmesi leptin sinyalleşmesine direk cevabı azaltmaktadır. Obez hayvanlarda görülen RFRP ekspresyonundaki azalmanın nedenleri olarak; leptinin direk olarak RFRP hücrelerinin sadece (~%15-20) küçük bir kısmını etkilediğini ve sadece bu hücrelerde gen ekspresyonunun değiştiği, leptin duyarlı devrelerde leptinin indirek etkisinin artışıyla doğrudan RFRP nöronlarını düzenlediğini veya obez farelerde obez duruma bağlı olarak değişen leptinle ilişkili olmayan sinyallerin etkisi olarak düşünülmektedir. Üçüncü olarak gösterilen muhtemel neden, leptin sinyalleşmesinin

olmadığı ve obezitenin henüz geliştiği juvenil obez farelerde RFRP ekspresyonunun normal olduğu hesaba katıldığında daha olası görünmektedir (333).

Obez farelerde gonadotropin sekresyonu azaldığı için ve RFRP-3'ün LH sekresyonunu inhibe ettiği bilindiği için, obez farelerde RFRP ekspresyonunun yüksek olabileceği düşünülmesine rağmen obez farelerde DMN'de RFRP mRNA düzeyi anlamlı oranda azalma göstermesi bizim çalışmamızda hipotalamusta NPVF'nin kontrol grubuna göre diğer gruplarda anlamlı olmayan düzeydeki azalmayla da uyumludur (333). Obez farelerde düşük RFRP düzeyinin fonksiyonel önemi henüz bilinmemekle birlikte, RFRP-3'ün üreme davranışının ötesinde stres, anksiyete, beslenme gibi birçok fizyolojik/davranışsal sistemdeki rolleri ve obez farelerde gözlemlenen bu azalmanın RFRP'nin üremedeki bozulmalardan ziyade bu süreçlerle ilişkili olduğunu yansıtmaktadır (333). Farelerde RFRP-3'ün özellikle ARC'de kisspeptin üreten hücrelerin küçük bir kısmını modüle ettiği gösterilirken, kisspeptin nöronlarının, RFRP-3 nöronları üzerinde doğrudan etkileşimi olmadığı rapor edilmiştir (335).

GnIH-immünoreaktif hücrelerin limbik beyin bölgelerine (septum, amigdala, striatum gibi) projeksiyon göstermesi motive davranışlarla da ilişkisi olduğunu göstermektedir (207). Corpus striatum bölgesinde obez ve egzersiz gruplarında anlamlı düzeyde azalırken obez+egzersiz grubunda obez gruba göre artış görülmesi egzersize bağlı olarak görülen motive davranışlarda GnIH'in rolünün de olabileceğini düşündürmektedir. RFRP-3 icv olarak uygulandığında besin alımını kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir (331). Farelerde GnIH'in POMC hücrelerinin elektrofizyolojik fonksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir (336). RFRP-3 lifleri ayrıca büyüme hormonu salıverici hormon nöronlarının

bulunduğu bölgelerde gözlenmiştir. Büyüme hormonu sekresyonu beyinde NPY artışına yol açmaktadır. NPY artışı da besin alımını artırmasının yanında cinsel davranışı inhibe etmektedir. Tüm bu gözlemler RFRP-3'ün birden fazla fizyolojik rolünün olduğunu göstermektedir (331). Bu bulgulara dayanarak POMC aktivasyonundaki azalmada GnIH'in etkisinin olabileceği de düşünülmektedir.

HRH1

Histamin anoreksijenik bir nörotransmitter olup kemirgenlerde obezite ve besin alımının düzenlenmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Histamin 1 reseptörleri (HRH1) G protein bağlı histamin reseptörlerinden biri olup santral sinir sisteminde yaygın bir şekilde dağılmıştır (99). HRH1 enerji homeostazisi, kognitif fonksiyon öğrenme ve hafıza gibi birçok fonksiyonda rol almaktadır (99). YYD'nin, düşük yağlı diyetle kıyasla substantia nigra, kaudat putamen, hipotalamik arkuat nükleus, VTA, piriform korteks ve primer motor kortekste HRH1 bağlanma yoğunluklarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (% 31 ila % 48 arasında) (99). Bu durum yüksek yağlı diyetin HRH1 fonksiyonunu inhibe ettiğini göstermektedir (99). YYD'nin VTA ve corpus striatumda HRH1 yoğunluğunda azalmaya neden olması haz duyusuyla ilişkili olarak yüksek yağlı yemin tüketiminde artışa yol açmaktadır (99). Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda beyindeki histamin içeriğiyle yağ alımı arasında negatif bir ilişki olduğu rapor edilmiştir. Örneğin, histidin dekarboksilaz (histamin sentezinde hız sınırlayıcı enzim) nakavt farelerde yağ alımında artış görülmüştür ve vahşi tip fareler ile karşılaştırıldığında diyetle indüklenen obeziteye daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (99). Histaminin HRH1 aracılığıyla besin alımı ve enerji dengesini düzenlediği bilinmektedir. VMN ve PVN'deki H1 reseptörler özellikle iştahın nöronal düzenlenmesinde önemli rol oynar (100). 14 hafta yüksek

yağlı diyetle beslenen obez farelerde beyin histamin düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı olmayan artış vardır (341). H1 reseptör agonistinin farelerde santral olarak uygulanması besin alımını azaltır ve PVN'de c-fos benzeri immünoreaktiviteyi artırır (101). HRH1 blokörü kullanıldığında besin alımının arttığı, HRH1 ekspresyonu arttığına ise besin alımının azaldığı gösterilmiştir (337). Bu nedenle HRH1R reseptör bağlanma yoğunluğunda azalma sıçanlar yüksek yağlı diyetle beslendiğinde pozitif enerji dengesine ve obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır (99). Bu çalışmayla uyumlu olarak yaptığımız gen ifadesi analizinde tüm beyin bölgelerinde obez ve egzersiz gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma görülmüştür. Obez+egzersiz grubunda ise obez gruba göre anlamlı düzeyde artış görülmekle birlikte kontrol grubuna göre azalma görülmüştür. Yüksek yağlı diyetle bağlı olarak görülen HRH1'deki azalma obez gruplardaki kilo alımını ve pozitif enerji dengesini açıklamaktadır. Bir adipositokin olan leptinin beslenme ve obezitedeki rolünün kısmen beyindeki histamin aracılı olduğu bilinmektedir (338). Leptin bozukluğu olan farelerde histamin döngüsünün azaldığı ve hipotalamusa leptin infüzyonuyla bu durumun tersine döndüğu gösterilmiştir (339). Hipotalamusta ARC'nin, leptin direncine oldukça duyarlı olduğu bilinmektedir, yüksek yağlı diyetle 4 haftalık beslenmeden sonra ARC'de diğer beyin bölgelerinden daha önce leptin direncinin geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle, yüksek yağlı diyetle bağlı olarak ARC'de HRH1 bağlanma yoğunluğunun azalması yüksek yağlı diyet kaynaklı leptin direncine katkıda bulunabilir (99). Bizim çalışmamızda da benzer olarak hipotalamusta HRH1 yoğunluğunun azalması bu hipotezi destekler niteliktedir ve ayrıca iştah baskılayıcı etkisinin de azaldığını göstermektedir. Ayrıca histamin reseptör nakavt fareler YYD ile beslendiğinde leptin reseptör ekspresyonunun

azaldığı ve leptin direncinin daha erken oluştuğu gözlenmiştir. Histamin sentez ve H1 reseptör blokajı leptine olan cevapları azaltmıştır. Leptin de hipotalamusta histamin sentezini artırmaktadır. Genetik olarak obez farelerde (ob/ob, db/db veya fa/fa fareler) hipotalamik histamin seviyesi ise düşüktür. Bu bulgular histaminin leptinin etkilerine aracılık ettiğini desteklemektedir (340).

Yaşlı bireylerde ve Alzheimer hastalığı, şizofreni ve depresyonda HRH1 bağlanma bölgelerinde azalma olduğu bildirilmiştir (99). Histamin veya HRH1 olmayan farelerde araştırmacı davranışlar, lokomotor aktivite ve yeni çevreyi keşfetmede şaşlanma davranışının azaldığı gösterilmiştir (99). Prefrontal korteks ve hipokampüste histamin reseptörlerinin azalması obez grupta davranış testlerinde görülen negatif etkileri, ayrıca açık alan testinde görülen şaşlanma sayısındaki azalmayı açıklamaktadır.

LEPR

Leptin, ağırlıklı olarak yağ dokudan sekrete edilen bir hormon olup tokluğu sağlayarak ve enerji tüketimini artırarak vücut ağırlığını kontrol etmektedir (342). Literatürde diyet indüklü obez hayvan modellerinde yüksek leptin düzeyi rapor edilmiştir (342).

Diyet indüklü obez ratlarda in situ hibridizasyon otoradyografi yöntemiyle incelenen ARC, VMN ve DMN'de leptin reseptör mRNA düzeyleri diyet dirençli ratlara kıyasla yaklaşık % 10 düzeyinde azalmıştır. Bu ratlarda plazma leptin düzeyi ise artmıştır. Leptinin katabolik etki sensitivitesinin azalması artan plazma leptin düzeyi ile birlikte kalori yoğunluğu arttığında gelişen hızlı obeziteyi açıklamaktadır (343). Yüksek yağlı diyetle beslenen kemirgenlerde hipotalamusta leptin reseptörün uzun formu ve mRNA düzeyinde azalma gösterilmiştir (344). Diyet indüklü obez

farelere eksojen olarak leptin verildiğinde görülen insensitivitenin leptin taşıyıcısındaki veya leptin reseptör gen ekspresyonundaki azalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir (345).Yaptığımız RT-PCR gen ifadesi analizinde hipotalamusta ve corpus striatum bölgelerinde gruplar arasında leptin reseptör ekspresyonunda bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Prefrontal korteks bölgesinde sadece egzersiz grubunda diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. Hipokampüste ise kontrol grubuna göre tüm gruplarda azalma görülmüştür. Yapılan bir çalışmada diyet indüklü obez ratlarda hipotalamusta ve karaciğer dokusunda Ob-Ra ve OB-Rb gen ekspresyonlarında anlamlı düzeyde azalma olduğu gösterilmiştir. Serum leptin konsantrasyonu ise hipotalamustaki her iki gen ekspresyonuyla anlamlı düzeyde negatif ilişki göstermiştir. Bu bulgular leptinin Ob-R ekspresyonunu azalttığını ve bunun da obeziteye neden olan leptin direnci mekanizmalarından biri olduğu öne sürülmüştür (346).

Leptinin beyinde adipozite sinyali olmasının yanında başka fonksiyonları da bulunmuştur (347). Örneğin leptin NMDA reseptör aracılı olarak hipokampal sinaptik plastisiteyi artırdığı gösterilmiştir (347). Gen ifadesi analizinde hipokampüste tüm gruplarda leptin reseptörünün azaldığı gösterilmiştir. Buna dayanarak oluşan leptin direncine bağlı olarak hipokampüste leptin reseptörünün azalması yapılan yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda davranış testlerindeki bozulmaları açıklayabilir. Leptinin ayrıca, farelerde depresyon benzeri davranışları azalttığı gösterilmiştir ve leptin aşırı ekspresyonu görülen farelerde daha az depresif semptomlar olduğu gösterilmiştir (348). Leptin ön beyin bölgelerinde 5-HT düzeyini artırarak artmış kortikosteron seviyesini tersine çevirir ve böylece HPA eksen hiperaktivitesini düzenler ve bu durum leptinin antidepresan etkisini

desteklemektedir (349). Leptin uygulandıktan sonra hipotalamusta 5-HIAA döngüsünde anlamlı artış olması 5-HT döngüsünde de artış olduğunu göstermektedir. Hipotalamusa santral leptin uygulanması sonucu görülen anorektik etki artmış serotonin döngüsünden kaynaklanabilir (350). Prefrontal kortekste LepR'nin azalması, leptinin antidepresan etkisini de azaltarak depresyon ve anksiyete semptomlarının oluşmasının sebeplerinden biri olabilir.

GLP-1R

GLP-1 reseptörler, hipotalamusta yaygın bir şekilde bulunmaktadır, en yüksek ekspresyonu ARC'de POMC/CART nöronlarında tanımlanmış olup DMN'de de eksprese edilmektedir. GLP-1, kan beyin bariyerini geçerek POMC/CART ve NPY/AgRP nöronlarındaki reseptörlerine bağlanır. Çok kısa yarı ömrü nedeniyle (1-2 dk) L hücrelerinden salınan endojen GLP-1, muhtemelen vagal afferent nöronların aktivasyonu yoluyla NTS ve ARC nöronlarını dolaylı olarak stimüle ederek SSS üzerinde etkili olmaktadır (350). Birçok çalışmada obezlerde zayıf bireylere göre post-prandiyal GLP-1 seviyesinde azalma görülürken bazı çalışmalarda ise herhangi bir ilişki bulunamamıştır (351). Yapılan bir çalışmada morbid obez hastalarda yüksek yağlı besin tüketiminin intestinal L hücre yoğunluğunu artırdığı gösterilmiştir. Bu sonuç 8 hafta YYD ile beslenen farelerde jejunum ve kolondaki hücre dansitesi ve artan GLP-1 sekresyonuyla doğrulanmıştır (352). Obezitenin GLP-1'e bağımlı patofizyolojisinde iki mekanizmanın olduğu düşünülmektedir. İlkinde, obezitede yetersiz GLP-1 salınımının olması ve ikincisinde ise GLP-1'in hipersekresyonu sonucu muhtemelen leptin ve insülin direncine benzer olarak oluşan GLP-1 direncidir (353). GLP-1 direnci hipotezini destekleyen bir çalışmada obez hayvanlara icv olarak GLP-1 agonisti verildiğinde anorektik etkisinin zayıf Zucker ratlara göre

azaldığı gösterilmiştir (354). Bizim çalışmamızda GLP-1 reseptör ekspresyonunun tüm beyin bölgelerinde obez ve egzersiz gruplarında anlamlı düzeyde azalma gösterdiği, obez+egzersiz grubunda ise obez gruba göre artış olduğu fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Dolayısıyla GLP-1 reseptör duyarlılığının obeziteye bağlı olarak azaldığı düşünülebilir. Adipozite sinyali olan leptinin besin alımını azaltıcı etkisi kısmen GLP-1 gibi kısa süreli tokluk hormonlarının duyarlılığını artırmasından kaynaklanmaktadır. YYD ile kronik olarak beslenmenin leptin direncine yol açarak GLP-1'in tokluk etkisini bozduğu düşünülmektedir. 6 hafta % 60 yüksek yağlı diyetle beslenmenin GLP-1 reseptörün anorektik etkisini azalttığı ve bunun sonucunda da yüksek yağlı gıdaların fazla miktarda alınmasına katkı sağladığı düşünülmektedir (355). Bizim çalışmamızda da obez hayvanlarda kilo alımındaki artışın nedenlerinden biri olarak GLP-1 reseptörün anorektik etkisinin azalması gösterilebilir. GLP-1 ve GLP-1R ekspresyonu hipokampüste de gösterilmiştir. İcv GLP-1 uygulamasının GLP-1R aracılığıyla asosiyatif ve uzamsal öğrenmeyi artırdığı gösterilmiştir (356). GLP-1R bozukluğu olan farelerde öğrenme güçlükleri ve GLP-1R gen transferi yapıldığında iyileşmeler olduğu gösterilmiştir (356). Hipokampüste GLP-1R aşırı ekspresyonu görüldüğünde öğrenme ve hafızanın geliştiği gösterilmiştir (356). Hipokampüste görülen GLP-1R aktivasyonundaki azalma morris su labirentinde görülen hafıza problemlerinin nedenlerinden biri olarak düşünülebilir. NTS'de GLP-1 üreten nöronlar VTA ve NAC'yi içeren mezolimbik ödül sistemine monosinaptik olarak projeksiyon gösterirler. Bu bağlantılar lezzetli gıda alımının kontrolüyle ilişkili olarak fizyolojik açıdan önem taşımaktadır. VTA'da GLP-1R blokajının lezzetli yüksek yağlı besin alımını artırdığı, GLP-1 reseptör aktivasyonunun ise yüksek yağlı besin alımını

azalttığı gösterilmiştir (357). İmmüno blot çalışmalarda VTA'ya GLP-1R agonisti uygulandığında tirozin hidroksilaz enzim seviyesinin artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu dopamindeki artışın VTA GLP-1R aktivasyonunun sonucu olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, presinaptik GLP-1R aktivasyonunun VTA dopamin nöronlarında AMPA reseptör aracılı glutamaterjik geçişi artırdığını gösteren elektrofizyolojik çalışmalarla da desteklenmiştir. VTA'ya GLP-1R agonisti uygulandığında dopamin nöron aktivitesi artmakta, VTA GLP-1R aktivasyonu ise besin alımını baskılamaktadır ve bu etki mezolimbik ödül sisteminde azalmış dopaminerjik sinyaliyle ilişkilidir (357). Çalışmada dopamin reseptör düzeyindeki azalma ve ödül yolağındaki duyarsızlaşmaya bağlı olarak obez hayvanlarda kilo alımının devam etmesinin GLP-1 reseptör aktivasyonundaki azalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

HTR2A, HTR2C

Serotonin reseptörlerinden 5-HT2 reseptör sınıfı 3 tane ayrı alt tip içerir: 5-HT2A, 5-HT2B ve 5-HT2C. 5-HT2A reseptör beyinde kortikal bölgelerde yüksek yoğunlukta bulunurken, hipokampus ve nükleus kaudatus bölgelerinde ise daha az oranda bulunmaktadır (358). Klinik çalışmalarda 5-HT2A reseptörün depresyon ve şizofreni gibi duygu durum bozukluklarıyla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca 5-HT2A reseptör aktivasyonu diğer 5-HT reseptör alt tipleri (5-HT1A) ve aynı zamanda norepinefrin gibi hormonlarla da düzenlenmektedir (358). Depresif hastalarda post mortem çalışmalarda kortikal bölgede 5-HT2A reseptör artışı görülmüştür (358). Bizim çalışmamızda da gen analizinde 5-HT2A reseptörün prefrontal korteks ve corpus striatum bölgesinde artış göstermesi azalan serotoninini kompanse etmek amaçlı olabilir. Yine yapılan davranış testlerinde görülen depresyon

ve anksiyete semptomlarının da altında yatan nedenlerden biri olabilir. Yapılan gen ifade analizi çalışmalarında egzersizin dorsal rafe nükleusta 5-HT, TPH, 5-HT1A ve 5-HTT ekspresyonlarını artırdığı ve buna bağlı olarak da depresyon ve anksiyeteyi azalttığı gösterilmiştir (94). 5-HT1A'nın da 5-HT2A'yı indüklediği düşünülürse egzersizle birlikte artan 5-HT2A'nın davranış testlerinde görülen iyileştirici etkinin altında yatan neden olduğu ileri sürülebilir. 5HT2C reseptör ise ağırlıklı olarak tokluk sağlamada rol almaktadır (96). Bu gen defekti olan farelerin obez olduğu ve 5-HT2C reseptör agonistlerinin ise besin alımını azalttığı gösterilmiştir (359). Ayrıca 5-HT2A'nın 5-HT2C'ye benzer şekilde anatomik olarak kritik enerji dengesi düzenleyici olan POMC'yi etkileyen bir pozisyonda yerleştiği rapor edilmiştir (360). 5-HT2A agonistinin PVN'ye enjeksiyonu NPY indüklü hiperfajiyi azaltırken 5-HT2C reseptör antagonistinin enjeksiyonu hiperfajiye yol açar (361). Diyet indüklü obez ratlarda (yüksek şeker içeren, 7 hafta) ARC'de ve LHA'da 5-HTR2A reseptöre bağlanmanın arttığı, hipotalamik bölgelerde 5-HTR2C'ye bağlanmada ise bir değişikliğin olmadığı gösterilmiştir (361), insanlarda da 5-HT2A reseptör VKİ ile pozitif korelasyon göstermiştir (362). Bizim yaptığımız gen ifadesi analizinde hipotalamus bölgesinde 5-HT2A ve 5-HT2C reseptör ekspresyonunda anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bu reseptörlere bağlanmanın nasıl değiştiği ise bilinmemektedir. 5-HTR2C yoğunluğundaki değişiklikleri algılayamamamız, bu reseptörlerin diyet indüklü obez sıçanlarda gıda alımının düzenlenmesinde rolü olmadığını göstermez çünkü reseptör yoğunluğundaki ölçülebilir değişiklikleri engelleyebilecek büyük bir reseptör rezervi olabilir. Ayrıca 5-HT ailesine ait bu reseptör alt tiplerinde gözlenen farklılıklar onların farklı düzenlenme mekanizmalarının olduğunu göstermektedir. Örneğin, 5-HT2A'nın 5-HT2C'ye göre

spontan intrinsik aktif reseptör konformasyonunu sürdürebilme yeteneği daha düşüktür (361). Bu reseptörlere bağlanmada görülen artış 5-HT nöron aktivitesinde azalmayı göstermektedir (361).

Ancak standart yemle beslenen 5-HT_{2A} reseptör nakavt farelerde besin tüketimi veya kilo alımında herhangi bir değişiklik görülmemiştir, bu durum başka diğer kompensatuar mekanizmaların varlığıyla ya da vücut ağırlığındaki artışın hayvanlar obezogenik diyetle beslendiğinde meydana geldiği şeklinde açıklanmıştır (360).

5-HT_{2C} reseptör direk olarak POMC'nin parçalanmasını aktive ederek tokluk sağlar. Çalışmamızda kontrol grubuna göre diğer 3 grupta hipotalamusta 5-HT_{2C} reseptörlerde anlamlı olmamakla birlikte artış olurken diğer beyin bölgelerinde azalma görülmüştür. Bu artışın az olması POMC ile oluşturduğu tokluk etkisini de azalttığı düşünülmektedir. 5-HT_{2C} reseptör agonistinin zayıf ve obez ratlarda lokomotor aktiviteyi veya oksijen tüketimini değiştirmeden besin alımını anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Obez ratlara bu agonistin infüzyonu POMC mRNA düzeyini anlamlı düzeyde artırmış, besin alımını vücut yağ oranını ve vücut ağırlığını azaltmıştır (363). Yapılan bir çalışmada diyet indüklü obez farelerde VMN'de 5-HT_{2C} reseptör mRNA ekspresyonunda artış gösterilmiştir (364). Ayrıca obez ratlarda yapılan bir diğer çalışmada VMN'de 5-HT'nin metaboliti 5-HIAA seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (365). Obez kadınların beyinde düşük 5-HT seviyesiyle birlikte 5-HT metabolitleri düzeylerinde de belirgin azalma olduğuna dair bulgular rapor edilmiştir (366). Diyet indüklü sıçanlarda artan reseptör dansitesi VMN bölgesinde sinaptik aralıktaki 5-HT'nin düşük düzeyine cevaben meydana geldiği düşünülmektedir (364). Teorik olarak

5HT_{2C} reseptör varlığında obezite gelişiminin önlenmesi gerekmektedir ancak bu diyet indüklü hayvanlarda görülmemektedir. Bunun nedeni diyet indüklü obez olan bu hayvanlarda düşük düzey 5-HT'nin 5-HT_{2C} reseptörleri aktive edememesinden kaynaklanmaktadır. Bu durum 5-HT_{2C} reseptör mRNA ekspresyonunun uyarılmasına, yani klasik feedback sensitizasyon cevabına yol açmaktadır (367). Çalışmamızda VMN, ARC gibi beslenmede önemli rolleri olan bölgelerin bulunduğu hipotalamustaki 5-HT_{2C} reseptör ekspresyonu azalan serotonin düzeyini kompanse etmek amaçlı olarak artmış olabilir. Ancak bu artışın anlamlı düzeyde olmaması oluşan obez fenotipi açıklamaktadır.

GRIN2A, GRIN2B

N-metil-D-aspartat reseptörleri ligand kapılı iyon kanalları olup 2 Grin1 alt ünitesi, Grin2A ve Grin2B olmak üzere 2 Grin2 alt ünitesi ve Grin3 alt ünitelerinden oluşmaktadır (368). NMDA sinyalinin besin alımını düzenlediği gösterilmiştir. NMDA agonistleri besin alımını baskılamak, NMDA inhibitörleri besin alımını artırır (369). Besinlerle ilgili bilgiler vagus siniriyle beyin sapındaki NMDA reseptörü aracılığıyla NTS'ye iletilir (369). Beyinsapında bulunan NMDA reseptörü besin alımının baskılanmasında rol alır. NTS'den PBN'ye glutamaterjik projeksiyon besin alımının baskılanmasına katkıda bulunur. VMN ve PVN'de bulunan NMDA reseptörlerinin de besin alımını baskıladığı gösterilmiştir (370). Ancak NMDA sinyali LHA'da besin alımını oreksijenik AgRP aktivasyonu ile artırmaktadır (371). LHA'dan VTA'ya NMDA reseptör aracılı olarak glutamaterjik projeksiyonların beslenme indüklü dopamin salınımını ve ödül bazlı beslenmeyi artırdığı gösterilmiştir (372). Yapılan bir başka çalışmada AgRP nöronlarında Grin2B reseptörlerin yokluğunda vücut ağırlığının, yağ kitlesi ve besin alımının azaldığı

görülürken, POMC nöronlarında Grin2B reseptörlerin normal enerji dengesi için gerekli olmadığı gösterilmiştir. Grin2A alt birimi ise hem AgRP hem de POMC nöronlarında vücut ağırlığının düzenlenmesinde çok elzem değildir. Grin2B'nin silinmesi, AgRP nöronlarının sayısını ve dendritik uzunluğunu azaltır. Ayrıca morbid obez ve leptin bozukluğu olan şiddetli diyabetik ratlarda AgRP nöronlarında Grin2B'nin yokluğunda vücut ağırlığı ve besin alımının etkilenmediği fakat hipergliseminin görüldüğü rapor edilmiştir. Leptin bozukluğu olan farelerde AgRP'de Grin2B yokluğu leptinin anti obezitik etkisine oldukça duyarlıdır. AgRP'de Grin2B vücut ağırlığının homeostazisinde önemli rol oynar ve bu etkisi AgRP nöronlarının hayatta kalma ve yapısının düzenlenmesi ve hipotalamik leptin etkisinin modülasyonu ile ilişkilidir (368). NMDA reseptörleri akut eksitatör sinir iletimine aracılık ederler. Uzun süreçte NMDA reseptörler ayrıca dendritik büyüme ve spin yoğunluğunu düzenlerler böylece nöronal gelişim, hayatta kalma, iletim ve nöronal fonksiyonları etkilemektedirler (368). Hipokampüste bu hücrel olaylar özellikle Grin2 alt birimine bağımlıdır ve uzun süreli potensiyelizasyon, depresyon ile öğrenme ve hafıza gibi kognitif fonksiyonların altında yatan mekanizmalardan biri olarak sayılmaktadır (368). NMDA reseptör antagonistinin kullanıldığı çalışmalarda uzamsal öğrenmede anlamlı düzeyde bozulmaların meydana geldiği ve uzun süreli potensiyelizasyonu blokladığı gösterilmiştir (194). Yaptığımız gen ifadesi analizinde tüm beyin bölgelerinde Grin2B'de anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Grin2A ise obez ve egzersiz gruplarında corpus striatum ve hipotalamus bölgelerinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma gösterirken diğer bölgelerdeki azalma anlamlı değildir. Yapılan depresyon ve anksiyete testleriyle öğrenme ve hafıza testlerindeki

bozulmaların kısmen de olsa bu reseptör düzeylerindeki azalmaya ve dolayısıyla da NMDA fonksiyonundaki azalmaya bağlı olduğu söylenebilir.

POMC

POMC anoreksijenik olarak etki gösteren bir peptittir. Yapılan bir çalışmada 21 hafta yüksek yağlı diyetten sonra diyet indüklü ve diyet dirençli ratlarda çalışılan birçok gende (NPY, AgRP, CART gibi) diyet indüklü ve diyet dirençli ratlar arasında bir fark olmazken POMC gen mRNA seviyesinde diyet indüklü ratlarda azalma görülmüştür. Bu bulgular POMC'nin vücut ağırlığının uzun süreli düzenlenmesindeki önemini göstermektedir (373). Bir başka çalışmada ise YYD ile beslenmenin ARC'de POMC ekspresyonunu etkilemediği gösterilmiştir (374). Ayrıca glikoz ve lipit metabolizmasını bloklayan bileşiklerle de herhangi bir değişiklik görülmemiştir (375). Bizim çalışmamızda tüm beyin bölgelerinde ve tüm gruplarda kontrol grubuna göre POMC azalmıştır. Bu azalma obez ve egzersiz gruplarında anlamlıyken, obez+egzersiz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak obez gruba göre tüm beyin bölgelerinde artış görülmesi egzersizle birlikte tokluk sağlayarak kilo kaybını sağladığını düşündürmektedir. Egzersiz grubunda daha çok baskılanmanın olması oluşan enerji açığını artan iştah ile kompanse etmek amaçlı olabilir.

DRD1 VE DRD2

Dopamin sinyalleri, iki aileden oluşan 5 G-protein bağlı reseptör alt tipi ile iletilmektedir. D1 reseptörleri; DRD1 ve DRD5'ten oluşur ve adenil siklazı aktive eder. D2 reseptörler DRD2, DRD3 ve DRD4'ten oluşur, postsinaptik nöronlardaki enzimi inhibe eder (376). DRD1 ve DRD2 reseptörler ağırlıklı olarak corpus striatumda bulunmakla birlikte hipotalamus ve prefrontal kortekste de lokalize

olmuşlardır (377). DRD1 ve DRD2'nin ayrı ayrı besin alımını ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilirken, birlikte uygulandığında besin alımı, vücut ağırlığı ve hipotalamik NPY ekspresyonunda ilave olarak azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (378). Dopamin salınımı, spontan beslenme sırasında VMN'de hızlı bir şekilde artarken, gıda yoksunluğu dopamin salınımında hızlı bir azalmaya neden olur. Dopamin seviyeleri, obez hayvan beyinde artarken, aynı zamanda DRD2 ve dopamin taşıyıcı ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiştir (376, 379). Obezlerde yüksek VKİ, D2 kullanılabilirliğinde azalmayla ilişkili bulunmuştur (380). Besin tüketimi sadece hayatta kalmak için gerekli besinleri sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda tatmin sağlayan, ödüllendirici ve oldukça motive edici bir davranıştır. İştah azaltıcı ya da tokluk sinyali veren DRD2 reseptörlerinin azalması, "ödül eksikliği sendromu"na yol açar. Bu durum obez hayvanlarda azalmış sinyalleşmeyi kompanse etmek için yemeklere yanıt olarak dopamin salınımının artmasına yol açar ve böylece tokluk üzerindeki negatif feedback etkisi azalır (376). Beslenme NAC'de ekstrasellüler dopamin konsantrasyonunu artırır ve bu ilaç bağımlılığında olduğu gibi haz duyusunun da artışına yol açar. Böylelikle obezlerde DRD2'deki azalmanın aşırı beslenmeyle birlikte artan dopamini kompanse etmek amaçlı olduğu düşünülmektedir (381). Striatum beslenme davranışının hedonik yönünde önemli rol oynar. Obezlerde yapılan bir çalışmada corpus striatumda DRD2 ekspresyonunun ve yüksek lezzetli gıdalara karşı striatum cevabının azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak ödül sürecindeki bozuklukların obezitenin gelişiminde risk oluşturduğu söylenebilir (275). Bu obez bireyler ödül hiposensitivitesini kompanse etmek için aşırı besin alımına yönelmektedirler. Striatal D2 reseptörünün azalması lezzetli gıdaların fazla alınmasına karşı oluşan nöroadaptif bir cevap olarak meydana

gelmektedir (382). DRD2 sinyalleşmesinin azalması sadece motivasyonu bozmakla kalmaz aynı zamanda dürtüselliğe de yol açar. Obez bireylerde striatumda azalmış DRD2 yoğunluğu, gıda alımı ve muhtemelen fiziksel aktivitenin yönetsel kontrolünü düzenleyen PFC alanlarında metabolik aktivitenin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, DRD2 eksikliği öğrenmede güçlükler neden olabilir ve bu da bireyin aşırı yemenin sonuçlarını anlama kapasitesini etkiler. Aşırı yeme ilaç bağımlılığıyla bazı benzer özellikler taşır, her iki davranış da aşırı tüketime ve istenmeyen sonuçlara karşı duyarsızlığa neden olur (385). 12 hafta % 60 yağ içeren diyetle beslenen erkek farelerde VTA, NAC ve PFC'de dopaminerjik genlerde (DRD1, DRD2) azalma görülmüştür (377). Benzer bulgular diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (386). Azalan dopamin sinyali doğal ödüllere duyarlılığı azaltır ve bu da aşırı yemeye yol açar ve obezite gelişir (377). Çalışmamızda DRD1 tüm beyin bölgelerinde ve tüm gruplarda kontrol grubuna göre azalma göstermiştir. DRD2 ise obez grupta hipotalamus bölgesinde artış gösterirken diğer beyin bölgelerinde azalma göstermiştir. Ayrıca obez+egzersiz ve egzersiz gruplarında tüm beyin bölgelerinde DRD2 azalma göstermiştir. Literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak dopamin reseptöründeki azalma YYD'ye bağlı olarak ödül devresindeki bozulmayı yansıtmaktadır. 8 hafta orta yoğunlukta treadmill egzersizi obez farelerde NAC'de DA ekspresyonunu, VTA ve NAC'de DA ekspresyonunu artırmıştır. Bu bulgu enerji tüketimini artırmasının yanısıra egzersizin VTA ve NAC'de DA sentezini artırarak ödül sistemi fonksiyonunu geliştirir. Böylelikle obez farelerde YYD alımını azaltarak kilo alımını baskılar (178).

Moody ve arkadaşları çember koşusunun sıçanlarda lezzetli gıda tercihini azalttığını göstermişlerdir (383). Liang ve arkadaşları ise gönüllü çember koşusunun

sıçanlarda yüksek yağlı gıda alımını azalttığını ve vücut ağırlığı artışını baskıladığını ve bunu egzersizin hedonik etkisinin besin ödülü yerine konularak sağladığını ileri sürmüşlerdir (384).

Hayvan çalışmalarında YYD indüklü hipotalamik DA disfonksiyonu, azalmış DA döngüsü ile karakterizedir. YYD'nin hipotalamustaki etkisi esas olarak besin alımının düzenlenmesiyle ilişkilirken, YYD, emosyonel ve kognitif fonksiyonlarda önem taşıyan hipokampus ve prefrontal korteksi de etkilemektedir. Bilişsel fonksiyonlarının yanısıra dorsal hipokampus uzaysal hafızada ventral hipokampus ise anksiyete benzeri davranışların modülasyonunda rol alır (387). Dorsal kısma göre ventral kısmın YYD'nin etkilerine daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ventral hipokampüste DA ve DA reseptörler anksiyete modülasyonu ile ilişkisi nedeniyle sıçanlarda bu bölgeye DA agonisti verildiğinde anksiyetenin arttığı gözlenmiştir. DA döngüsünün ve homovanilik asit konsantrasyonunun azalması ve YYD ile beslenmede ventral hipokampüste sinaptik DA düzeyinin artışı anksiyojenik etkilere yol açmaktadır (387). PFC'de ventral hipokampüsten direk olarak input aldığından anksiyete benzeri davranışlarda rol almaktadır. PFC ve ventral hipokampus anksiyetede fonksiyonel olarak etkileşim halindedirler (387). Çalışmamızda YYD'nin oluşturduğu anksiyojenik etkilerin bu iki bölgedeki monoamin homeostazisindeki değişimden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

BDNF

BDNF; sinir büyüme faktörü olup beyinde yaygın olarak dağılmaktadır. Son yapılan çalışmalarda BDNF'nin melanokortin sistemin önemli bir efektörü olduğu ve MC4R nakavt farelerde BDNF infüzyonunun kilo alımını ve hiperfajiyi baskıladığı gösterilmiştir (388). Yaptığımız RT-PCR çalışmasında tüm beyin bölgelerinde ve

tüm gruplarda obez ve egzersiz gruplarında BDNF düzeyi kontrol grubuna göre azalmıştır. Obez+egzersiz grubunda ise corpus striatum ve prefrontal korteks bölgelerinde obez gruba göre artış olurken hipokampus ve hipotalamusta kontrol grubuna göre azalma görülmüştür. Özellikle beslenmeyle ilişkili olarak hipotalamusta anoreksijenik faktör olan BDNF düzeyinin azalması obezlerde görülen kilo artışının nedenlerinden biri olarak sayılabilir. BDNF, hipokampus ve frontal kortekste de yaygın bir şekilde bulunmaktadır ve bu bölgelerdeki ekspresyonunun azalması depresyon gelişimiyle ilişkilidir (348). BDNF ve onun reseptörü tirozin kinaz B (trkB), depresyonda önemli rol oynayan nöronal plastisiteyi kontrol etmektedir (135). Bu bölgelerde görülen BDNF düzeyinde azalma hayvanlardaki anksiyete ve depresyonun nedenlerinden biri olabilir. Obez+egzersiz grubunda anlamlı olmasa da artış görülmesi egzersizin bu hayvanlardaki antidepresif ve anksiyolitik etkisinde BDNF'nin olumlu katkısı olduğunu göstermektedir. Obez ve diyabetik farelerde hipokampus ve diğer beyin bölgelerinde BDNF düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (389). YYD'nin öğrenme ve hafıza üzerindeki negatif etkileri kısmen BDNF ilişkili sinaptik plastisitedeki değişimden kaynaklı olabilir (194) ve yüksek yağlı diyetle beslenmenin dendritik spinlerde kayıplara yol açtığı gösterilmiştir (390). Özellikle obez grupta hipokampus ve prefrontal korteks bölgelerinde azalan BDNF düzeyi öğrenme ve hafıza üzerindeki negatif etkileri açıklamaktadır.

NPY

Nöropeptit Y güçlü bir iştah uyaran etkiye sahiptir. Özellikle Nöropeptit Y1 ve Nöropeptit Y5 reseptörler kilo alımıyla ilişkili olan reseptörlerdir (391). Yapılan çalışmalarda yüksek yağ-sükroz diyetle beslenen prenatal strese maruz bırakılmış

dişi erişkin sıçanlarda NPY mRNA düzeyinde artış görölmüştür. Bu çalışmada yüksek yağlı diyetle birlikte stres faktörü de etkili olduğundan NPY'de artış stresle birlikte salıverilen glikokortikoidlerin etkisine bağlanabilir. Bir başka çalışmada süttten kesildikten sonra 5 hafta boyunca yağlı yemle beslenen ratlarda hipotalamusta NPY ve AgRP mRNA ekspresyonlarının arttığı gözlenmiştir. Bu artış; artan leptine rağmen oluşan leptin direncine bağlanabilir (392). 5 hafta yüksek yağlı diyetle beslenen diyet indüklü ratlarda diyet dirençli ratlara göre hipotalamusta NPY gen ekspresyonu anlamlı düzeyde azalırken aynı hayvanlar 21 hafta boyunca beslenmeye devam ettiğinde bu fark ortadan kalkmıştır fakat yine diyet indüklü ratlarda daha azdır (373). Aynı hayvanlarda POMC mRNA düzeyi diyet indüklü ratlarda diyet dirençli ratlara göre daha düşüktür (373). Bu çalışmada obez fenotip oluştuktan sonra NPY'nin oreksijenik etkisinin rolünün olmadığı ya da azaldığı sonucuna varılmıştır (373). Çalışmamızda da bu bilgilerle uyumlu olarak hipotalamusta, hipokampüste ve corpus striatum bölgelerinde NPY düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı olmamakla birlikte diğer gruplarda azalma görölmüştür. Prefrontal korteks bölgesinde ise anlamlı bir farklılık görölmemiştir. NPY düzeyinde görölen azalmanın obez grupta ağırlık artışını engelleyememesi NPY ile birlikte azalan POMC seviyesine bağlanabilir. Ayrıca arkuat nükleustaki ekspresyonundan ayrı olarak biz çalışmamızda tüm hipotalamus bölgesini incelediğimizden hipotalamusun diğer bölgelerindeki NPY ekspresyonunun da sonucu değiştirebileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Diğer çalışmayla uyumlu olarak obezite geliştikten sonra NPY'nin etkisiz kaldığı da söylenebilir.

NPY'nin glikoz ve glikoz metabolizmasıyla yakından ilişkili olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Yüksek karbonhidrat diyetinde yüksek yağlı diyete

göre NPY ekspresyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir (53). Sıçanlarda tek bir diyetle yapılan yapılan kronik çalışmalarda, düşük enerjili, yüksek karbonhidratlı diyet alındığında, yüksek yağlı diyetlere kıyasla ARC'de NPY ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur (53). Bu durum artan leptinin NPY'yi baskılamasından kaynaklanabilir.

CARTPT

Kokain amfetamin ilişkili peptit, vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol almaktadır ve hipotalamusta beslenme davranışının santral kontrolünde rol alan PVN, ARC, LHA, DMN gibi bölgelerde yüksek oranda eksprese edilmektedir. Bu hipotalamik bölgelerde bulunan CART'ın, oreksijenik (NPY, MCH) ve anoreksijenik peptitlerle (POMC) ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu peptitlerin hepsi leptinle de düzenlenmektedir (393).

Hipotalamik bölgelerde bulunan CART mRNA leptinin düzenleyici kontrolü altındadır. CART, yüksek yağlı diyetle birlikte artan vücut yağının yanısıra dolaşımdaki lipitlere karşı oldukça duyarlıdır ve CART ekspresyonu YYD ile uyarılmaktadır (394). Bu uyarılma artan leptin sekresyonunun sonucu olarak meydana gelmektedir (394). ARC'de bulunan CART mRNA yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda artar ve leptin düzeyiyle pozitif ilişki gösterir (394). CART santral olarak uygulandığında dolaşımdaki yağ asit seviyesinde artma, adipoz dokuda lipoprotein lipaz aktivitesinde ise azalma görülmüştür. Bu bulgular yüksek yağlı diyetle beslenmede leptin ve CART yolağının vücutta aşırı yağ birikimini önleyerek, lipitlerin mobilizasyonunu sağladığını göstermektedir (394). Gen ifadesi analizinde ARC'yi içeren hipotalamus bölgesinde kontrol grubuna göre anlamlı olmayan düzeyde artış görülmektedir. Bu artışın çok fazla olmamasının nedeni oluşan leptin

direnci nedeniyle leptinin CART'ı uyaramaması olarak gösterilebilir. CART diğer beyin bölgelerinde ise azalmıştır. CART mRNA ve peptidin nükleus akkübens, amigdala ve VTA'da bulunması onun dürtüsellik ve ödül yollarıyla ilişkili olduğunu desteklemektedir (395). CART'ın VTA'ya enjeksiyonu psikostimülan benzeri etki oluşturarak lokomotor aktiviteyi artırmaktadır. Bu bulgu CART'ın bu bölgede bu tip ilaçların etkilerine aracılık ettiğini göstermektedir. CART'ın NAC'ye enjeksiyonu ise kokain indüklü lokomotor aktivite artışını azaltmaktadır. Bu durum CART'ın NAC'de psikostimülanların etkilerini baskılayarak homeostatik bir düzenleyici olarak işlev gördüğünü göstermektedir (393). VTA'da CART içeren sinir terminalleri hem dopaminerjik hem de GABAerjik nöronları etkilemektedir. Böylelikle CART, dopamin nöronlarını direk ya da GABA nöronlarının disinhibisyonu aracılığıyla indirek olarak etkilemektedir (393). NAC'de dopamin arttığında CART peptit salıverilir ve dopamin etkisi baskılanır. Çalışmamızda CART'ın corpus striatumda azalması bozulan ödül yolağını düzenleyici etkisinin de azaldığını düşündürmektedir.

MC4R

MC4R; santral melanokortin sistemin bir parçası olup hipotalamusta bol miktarda eksprese edilmektedir ve bu gendeki herhangi bir mutasyonun obeziteye yol açtığı düşünülmektedir (388). α -melanosit stimüle edici hormonun hipotalamusta MC4R'ye bağlanarak oreksijenik uyarıyı inhibe ettiği ve anoreksijenik etkiye yol açtığı bilinmektedir (388). 6 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen Long-Evans erkek ratlarda hipotalamusta MC4R ekspresyonunun anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (396). Bu çalışmada ve bizim çalışmamızda analizler bütün hipotalamusta yapılmıştır ancak Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma posterior

hipotalamusta gerçekleştirilmiştir ve yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda MC4R ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (397). Ancak buna zıt olarak paraventriküler nükleusta 5 hafta YYD ile beslenen ratlarda MC4R ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (392). Bu farklılıkların nedeni hipotalamusta çalışılan bölgelerin farklı olması, HFD süresi ve beslenme durumundan kaynaklanabilir (396). Bizim çalışmamızda MC4R ekspresyonu 4 beyin bölgesinde de hem obez hem de egzersiz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştır. Obez+egzersiz grubunda ise hipokampüste anlamlı düzeyde diğer beyin bölgelerinde ise anlamlı olmamakla birlikte azalma görülmüştür. MC4R ekspresyonunun azalması tokluk hissinin daha az oluşması ve obezite gelişimini açıklamaktadır. MC4 reseptör aktivitesinin azalması enerji dengesini pozitif yöne kaydırır. Sıçanlara MC4 reseptör agonisti kronik olarak uygulandığında besin alımını baskılama etkisinin giderek azaldığı gösterilmiştir. Birkaç hafta boyunca yüksek yağlı bir diyetle beslenen sıçanlarda melanokortin reseptör agonisti uygulandığında zayıflamış yanıt alındığı görülmüştür. Melanokortin reseptör agonistlerinin besin alımından ziyade vücut adipozitesini düzenlediği bilinmektedir (398). MC4R gen ifadesindeki azalma aynı zamanda duyarlılığındaki azalmayla da ilişkili olabilir. MC4R endojen antagonisti olan AgRP'deki muhtemel artışın da bu azalmaya katkısı olabilir.

MC4R'nin ventral striatumda dopamin 1 reseptörlerle birlikte ekspresyonu gösterilmiştir. MC4R olmayan farelerin hiperfajik ve obez oldukları bilinirken, yüksek yağlı yiyeceklere karşı olan dürtüsellığe cevapta bozukluk görülmüştür. D1R nöronlarında MC4R sinyalleşmesi iyileştirildiğinde yüksek yağlı diyetle motivasyonu etkilemeksizin prosedürel öğrenmeyi normalleştirir. Ayrıca D1R nöronlarında MC4R sinyalleşmesinin su labirenti testinde öğrenme için gerekli olduğu gösterilmiştir.

MC4R sinyalleşmesinin striatum bağımlı öğrenmedeki moleküler mekanizmalarla da güçlü ilişkisi bulunmuştur (399). Corpus striatum ve hipokampüste azalan MC4R gen ifadesi öğrenme ve hafıza testindeki bozulmaları açıklayan faktörlerden biri olarak sayılabilir.

Diyet uygulamalarından sonra POMC, CART, NPY ve AgRP ekspresyonu ile ilgili önceki çalışmaların çoğunda, obeziteye eğilimli farelerde homeostazın sürdürülmesi veya herhangi bir değişiklik görülmemesinin aksine birçok değişiklik olduğu gösterilmiştir (376). Örneğin, leptin iştahı azaltan ve metabolizmayı arttıran anoreksijenik POMC ve CART nöronlarını uyarırken, diyetle indüklenen obez farelerde, POMC ve CART düzeylerinde, yüksek yağlı bir diyetten sonra azalma, artma veya herhangi bir değişiklik görülmemiştir (376). Oreksijenik NPY ve AgRP üretimi leptin tarafından engellendiğinden, bu peptitlerin ekspresyonunda azalma beklenen yanıtıdır. Diyet indüklü obez farelerde yüksek NPY ekspresyonu olağandır ve obeziteye duyarlılığın nedeni olarak gösterilmiştir, fakat azalma veya hiç değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bu nedenle, obeziteye eğilimli fare modelinde nöropeptidlerin homeostatik etkinliğinin derecelerinin değiştiği görülmektedir (376). Çalışmalarda sıçanların vücut ağırlığını kontrol altına alamaması, tek başına hipotalamik nöropeptid ekspresyonundaki değişikliklerin, diğer faktörlerin aracılık ettiği yüksek yağlı diyetin oluşturduğu obezogenik hasarı etkili bir şekilde engelleyememesinden kaynaklanmaktadır (376).

Bu çalışmayla elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

- 1) Yüksek yağlı diyetle birlikte artan adipozitenin beynin yapı ve fonksiyonunu olumsuz etkilediği gösterilmiş olup, egzersizin obeziteyle meydana

gelen bu negatif etkileri iyileştirici etkisindeki moleküler ve hücresel mekanizmalar açıklanmaya çalışılmıştır.

2) Cinsel davranış testinde, obez hayvanlarda görülen cinsel performans düşüklüğünün, beyinde kisspeptin eksprese eden hücre sayısındaki azalma ve bu hücrelerdeki immüno floresan ışımadaki azalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir.

3) Obez olup egzersiz yapan gruptaki cinsel performans artışı ise obez gruba göre kisspeptin eksprese eden hücre sayısı ve immüno floresan ışımadaki artışla açıklanabilir. Ayrıca cinsel davranışı indüklediği bilinen POMC'nin azalması da bu sonucu etkilemiş olabilir.

4) Egzersizin yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda cinsel davranış üzerindeki etkisi ise ilk kez bu çalışmayla ortaya konulmuştur. Egzersiz uygulanan hayvanlarda ejakülasyon, intromisyon sayısında artış, intromisyon latensinde ve mount latenslerinde azalma bu hayvanlarda egzersizin cinsel performans ve cinsel motivasyonda artışa yol açtığını göstermektedir.

5) Obez hayvanlarda davranış testleriyle ortaya konulan depresyon ve anksiyete semptomlarının, beyinde meydana gelen nörotransmitter ve nöropeptit düzeyleri ve reseptör ekspresyonlarındaki değişimlerin sonucu olarak görüldüğü düşünülmektedir. Obez hayvanlardaki BDNF düzeyinde azalma, 5-HTR2A reseptör ekspresyonunda artış depresif ve anksiyetik semptomların altında yatan faktörlerden sayılabilir.

6) Obez olup egzersiz yapan hayvanlarda ise egzersizin anti-depresif ve anksiyolitik etki sağladığı gösterilmiştir. Egzersizle birlikte beyinde artan BDNF düzeyi ve 5-HTR2A düzeyleri egzersizin antidepresan etkisinin altındaki moleküler mekanizmalardan sayılabilir.

7) Depresyon ve anksiyete tedavisinde kullanılan ilaçların birçok yan etkisi olduğu hesaba katıldığında; egzersizin, yan etkisi olmayan güvenilir bir antidepresan ve anksiyolitik ilaç gibi kullanılması söz konusu olabilir.

8) Morris su labirenti testiyle obez hayvanlarda görülen öğrenme güçlüklerinin nedeninin, obezlerdeki NMDA reseptör düzeylerindeki azalma ve işlevlerindeki bozulma kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

9) Obez hayvanlarda çalışma boyunca görülen kilo artışında, beyinde meydana gelen moleküler ve hücrel değişimlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Obezlerde genetik çalışmayla gösterilen HRH1, GLP-1, POMC, MC4R düzeylerindeki azalma, bu reseptör ve peptitlerin tokluk etkilerinin de azalmasına ve sonuç olarak hayvanlarda kilo artışına neden olduğu düşünülmektedir.

10) Obez hayvanlarda DRD2 ekspresyonundaki azalma ödül yolağındaki bozulmayı gösterebilir. DRD2 ekspresyonunda görülen azalma yüksek yağlı gıdaların alımına karşı bu hayvanlarda kompensatuar bir değişiklik olarak ortaya çıkmış olabilir.

Sonuç olarak yüksek yağlı diyetle birlikte artan adipozitenin beyin yapı ve fonksiyonunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Davranış testleriyle ortaya çıkan semptomlar yapılan biyokimyasal, genetik ve immünohistokimyasal çalışmaların neticesinde beyinde hücrel ve moleküler düzeyde meydana gelen değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir.

Egzersizin de obeziteyle meydana gelen bu negatif etkileri iyileştirici yöndeki etkisi hem davranışsal olarak hem de hücrel olarak açıklanmaya çalışılmıştır. Böylelikle obezite tedavisinde etyolojik yaklaşımı güçlendirici yönde bilgilerin elde edilmesine çalışılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Joram D. Mul, Denovan P. Begg, Jason G. Barrera et al. High-fat diet changes the temporal profile of GLP-1 receptor-mediated hypophagia in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013; Jul 1; 305(1): 68–77.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000; 894:i–xii,1–253.
3. Antonino De Lorenzo, L Soldati, Francesca Sarlo et al. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol* 2016; January 14; 22(2): 681-703.
4. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404:635–643.
5. Karolina Szewczyk-Golec, Alina Woźniak and Russel J. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *Pineal Res.* 2015; 59:277–291.
6. Chrysant SG, Chrysant GS. New insights into the true nature of the obesity paradox and the lower cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7: 85–94.
7. Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 363: 157–163, 2004.
8. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, et al. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972; 25: 329–343.
9. André Tchernof and Jean-Pierre Després. Pathophysiology Of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev* 2013; 93: 359–404.
10. A Festa, R D’Agostino Jr, K Williams, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *International Journal of Obesity* 2001; 25, 1407–1415.
11. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Card* 1994;73:460–468.
12. Kyle J McInnis. Exercise and obesity. *Coronary Artery Disease* 2000, Vol 11 No 2.
13. Christa M. Patterson, Barry E. Levin. Role of Exercise in the Central Regulation of Energy Homeostasis and in the Prevention of Obesity. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 65–70.
14. WHO Global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva, World Health Organization (WHO), 2000b.
15. D L. Duren, Richard J. Sherwood, Stefan A. Czerwinski, et al. Body Composition Methods: Comparisons and Interpretation. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; Nov; 2(6): 1139–1146.
16. A Romero-Corral, V K Somers, J Sierra-Johnson. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *International Journal of Obesity*, 2008; 32, 959–966.
17. The comparison of dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectric impedance analysis in determination of body composition in hemodialysis patients. *Journal Of The Turkish Society Of Nephrology* 2001;10(4): 244-248.
18. De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 513-523
19. Ellen P. Williams, Marie Mesidor, Karen Winters, et al. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep* 2015; 4:363–370.

20. Peterson MD, Al Snih S, Stoddard J, et al. Obesity misclassification and the metabolic syndrome in adults with functional mobility impairments: Nutrition Examination Survey 2003-2006. *Prev Med.* 2014; Mar;60:71-6.
21. Alok Kumar Mishra, Vinay Dubey, Asit Ranjan Ghosh. Obesity: An overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. *Metabolism Clinical And Experimental* 65 2016; 48 – 65.
22. Wang, Y.; Beydoun, M.A.; Liang, L.; et al. Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16, 2323–2330.
23. Rayner, G.; Lang, T. Obesity: Using the ecologic public health approach to overcome policy cacophony. In *Clinical Obesity in Adults and Children*; Wiley-Blackwell: Malden, USA, 2009; pp. 452–470.
24. Pi-Sunyer, X. The medical risks of obesity. *Postgrad. Med.* 2009, 121, 21–33.
25. Ogden, C.L.; Carroll, M.D.; Curtin, L.R.; et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295, 1549–1555.
26. Fincham, J.E. The expanding public health threat of obesity and overweight. *Int. J. Pharm. Pract.* 2011; 19, 214–216.
27. Cho, J.; Juon, H.S. Assessing Overweight and Obesity Risk among Korean Americans in California Using World Health Organization Body Mass Index Criteria for Asians. *Prev Chronic Dis.* 2006; Jul; 3(3): A79.
28. Campos, P.; Saguy, A.; Ernsberger, P.; et al. The epidemiology of overweight and obesity: Public health crisis or moral panic? *Int. J. Epidemiol.* 2006; 35, 55–60.
29. Türkiye İstatistik Kurumu. Basın odası haberleri. Sayı:58/2015. 8 Ekim 2015. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=18854>.
30. Von Deneen, K.M.; Liu, Y. Obesity as an addiction: Why do the obese eat more? *Maturitas* 2011; 68, 342–345.
31. F. Xavier, Pi-Sunyer. The Relation of Adipose Tissue to Cardiometabolic Risk. *Clinical Cornerstone.* 2006; 8[Suppl 4]:S14-S23.
32. L. Macia, O. Viltart, C. Verwaerde, et al. Genes involved in obesity: adipocytes, brain and microflora. *Genes & Nutrition* Vol. 2006; 1, No. 3/4. 189-212.
33. Smorlesi A, Frontini A, Giordano A, Cinti S. The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolic inflammation. *Obes Rev* 2012;13:83–96.
34. Faust I.M., Miller W.H., Sclafani A., et al. Diet-dependent hyperplastic growth of adipose tissue in hypothalamic obese rats. *American Journal of Physiology* 1984; 247, R1038-R1046
35. Fève B. Adipogenesis: cellular and molecular aspects. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 19, 483-499.
36. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes* 2010; 59: 105–109.
37. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation* 2003; 112, 1796-1808.
38. Bastard J.P., Jardel C., Bruckert E., et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85, 3339-3342.
39. Schmidt M and Duncan B.B. Diabesity: an inflammatory metabolic condition. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2003; 41, 1120-1130.

40. Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, et al. The adipocyte: A model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280:E827-E847.
41. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106:473-481.
42. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis. *Endocrinology.* 2003;144:3765-3773.
43. Frühbeck G, Nutr R, Salvador J. Role of adipocytokines in metabolism and disease. *Nutrition Res.* 2004; 24:803-826.
44. Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: From adipogenesis to the metabolic syndrome. *CR Biol.* 2006;329: 570-577.
45. Liping Luo and Meilian Liu. Adipose tissue in control of metabolism. *Journal of Endocrinology* 2016; 231, R77–R99.
46. Liangyou Rui. Brain Regulation of energy balance and body weights. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013; December; 14(4).
47. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716–720.
48. Shen W, Wang Z, Punyanita M, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *ObesRes* 2003;11: 5–16.
49. Spiegelman B. M. and Flier J. S. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001; 104, 531-543.
50. Schwartz M. W., Woods S. C., Porte, D., et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404, 661-671.
51. Jong-Woo Sohn. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep.* 2015; 48(4): 229-233.
52. Barsh GS, Schwartz MW. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nat Rev Genet.* 2002; Aug;3(8):589-600.
53. Sarah F. Leibowitz, Katherine E. Wortley. Hypothalamic control of energy balance: different peptides, different functions. *Peptides* 25 2004; 473–504.
54. Kalra S. P., Dube M. G., Pu S., et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999; 20, 68-100.
55. Shutter J.R., Graham M., Kinsey A.C., et al. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes Dev.* 1997; 11, 593–602.
56. Small CJ, Kim MS, Stanley SA, et al. Effects of chronic central nervous system administration of agouti-related protein in pair-fed animals. *Diabetes* 2001;50(2):248–54.
57. Marijke W.A. de Backer, Susanne E. et al. Both overexpression of agouti-related peptide or neuropeptide Y in the paraventricular nucleus or lateral hypothalamus induce obesity in a neuropeptide- and nucleus specific manner. *European Journal of Pharmacology* 660 (2011) 148–155.
58. Broberger C, Johansen J, Johansson C, et al. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(25):15043–8.
59. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature.* 2001;411(6836):480–4.
60. Atasoy D, Betley JN, Su HH, Sternson SM. Deconstruction of a neural circuit for hunger. *Nature.* 2012; 488(7410):172–7.

61. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409(6817):194–8.
62. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996;381(6581):415–21.
63. Koylu EO, Couceyro PR, Lambert PD, et al. Immunohistochemical localization of novel CART peptides in rat hypothalamus, pituitary and adrenal gland. *J Neuroendocrinol* 1997;9(11):823–33.
64. Elias CF, Lee C, Kelly J, et al. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron* 1998;21(6):1375–85.
65. Juliane Kampe, Arthur-Scheunert-Allee, Matthias Tschöp. *Neuroendocrine Integration of Body Weight Regulation*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2010 Aug 10.
66. Borgland S., L., E. Storm & A. Bonci: Orexin B/hypocretin 2 increases glutamatergic transmission to ventral tegmental area neurons. *Eur J Neurosci*, 2008; 28, 1545-56.
67. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature*. 1996; 380 (6571):243–7.
68. Wang S, Behan J, O'Neill K, et al. Identification and pharmacological characterization of a novel human melanin-concentrating hormone receptor, mch-r2. *J Biol Chem*. 2001;276(37):34664–70.
69. Marsh DJ, Weingarh DT, Novi DE, et al. Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(5):3240–5
70. Marsh DJ, Weingarh DT, Novi DE, Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, et al. Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(5):3240–5.
71. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998; 92(4):573–85.
72. Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, et al. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 1999;827(1/2):243–60.
73. Parise EM, Lilly N, Kay K, et al. Evidence for the role of hindbrain orexin-1 receptors in the control of meal size. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011; 301(6):R1692–9.
74. Wortley KE, Chang GQ, Davydova Z, Leibowitz SF. Peptides that regulate food intake: orexin gene expression is increased during states of hypertriglyceridemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284(6):R1454–65.
75. Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat. *Peptides* 1989; 10: 89–93.
76. Lechan RM, Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. *Prog Brain Res* 2006;153:209–235.
77. Onaka T, Takayanagi Y, Yoshida M. Roles of oxytocin neurones in the control of stress, energy metabolism, and social behaviour. *J Neuroendocrinol*. 2012; 24(4):587–98.
78. Richard D, Huang Q, Timofeeva E. The corticotropin-releasing hormone system in the regulation of energy balance in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 2):S36–9.
79. Tejwani G. A., and Richard, C. W. Effect of electrolytic and chemical ventromedial hypothalamic lesions on food intake, body weight, analgesia and the CNS opioid peptides in rats and mice. *NIDA Res Monogr* 1986; 75, 497-500.

80. Matsuda K, Azuma M, Maruyama K, et al. Neuroendocrine control of feeding behavior and psychomotor activity by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in vertebrates. *Obes Res Clin Pract* 2013; 7: e1–e7.
81. Choi YH, Fujikawa T, Lee J, et al. Revisiting the ventral medial nucleus of the hypothalamus: The roles of SF-1 neurons in energy homeostasis. *Front Neurosci* 2013; 7: 71.
82. Kim KW, Zhao L, Donato J Jr, et al. Steroidogenic factor 1 directs programs regulating diet-induced thermogenesis and leptin action in the ventral medial hypothalamic nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 10673–10678.
83. Resch JM, Boisvert JP, Hourigan AE, et al. Stimulation of the hypothalamic ventromedial nuclei by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide induces hypophagia and thermogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 301: R1625–R1634.
84. Tanida M, Hayata A, Shintani N, et al. Central PACAP mediates the sympathetic effects of leptin in a tissue-specific manner. *Neuroscience* 2013; 238: 297–304.
85. Bi S, Robinson BM, Moran TH. Acute food deprivation and chronic food restriction differentially affect hypothalamic NPY mRNA expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003; 285 (5):R1030–6.
86. Yang L, Scott KA, Hyun J, et al. Role of dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y in modulating food intake and energy balance. *J Neurosci.* 2009; 29(1):179–90.
87. Bi S, Scott KA, Kopin AS, Moran TH. Differential roles for cholecystokinin receptors in energy balance in rats and mice. *Endocrinology.* 2004; 145(8):3873–80.
88. Wu Q, Boyle MP and Palmiter RD. Loss of GABAergic signaling by AgRP neurons to the parabrachial nucleus leads to starvation. *Cell* 2009;137, 1225-1234.
89. Wu Q, Clark MS, Palmiter RD. Deciphering a neuronal circuit that mediates appetite. *Nature.* 2012; 483(7391):594–7.
90. Watabe-Uchida, M. et al. Whole-brain mapping of direct inputs to midbrain dopamine neurons. *Neuron* 2012; 74, 858–873.
91. Travagli RA, Hermann GE, Browning KN, Rogers RC. Brainstem circuits regulating gastric function. *Annu Rev Physiol.*2006; 68:279–305.
92. Peroutka SJ, Howell TA. The molecular evolution of G protein-coupled receptors: focus on 5-hydroxytryptamine receptors. *Neuropharmacology*1994; 33:319-324.
93. Hamon M, Bourgoin S, el Mestikawy S, et al. Central serotonin receptors. Oxford: Blackwell Science1982; pp. 107-143.
94. Physical exercise ameliorates mood disorder-like behavior on high fat diet induced obesity in mice. Hye-Sang Park, Jae-Min Lee, Han-Sam Cho, et al. *Psychiatry Research* 250 (2017) 71–77.
95. Hitoshi Watanabe, Tatsuya Nakano, Ryo Saito, et al. Serotonin Improves High Fat Diet Induced Obesity in Mice. *PLOS ONE* 2016; 14:11(1).
96. Jörg-Peter Voigt, Heidrun Fink. Serotonin controlling feeding and satiety. *Behavioural Brain Research* 277.2015; 14–31.
97. Jun Namkung, Hail Kim and Sangkyu Park. *Mol Cells*. Peripheral Serotonin: a New Player in Systemic Energy Homeostasis. 2015 Dec 31; 38(12): 1023–1028.
98. Grippo, A.J. & Johnson, A.K. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress.* 2009; 12, 1–21.
99. Wu Z, Yu Y, Wu Y, et al. Reduction of histamine H1 receptor binding induced by high-fat diet can be prevented by DHA and dietary fiber in specific brain areas of male rats. *Brain Res Bull.* 2013;97:119-25.

100. Masaki T, Chiba S, Yoshimichi G, et al. Neuronal histamine regulates food intake, adiposity, and uncoupling protein expression in agouti yellow (A(y)/a) obese mice. *Endocrinology* 2003;144:2741–2748.
101. Masaki T. et al. Involvement of hypothalamic histamine H1 receptor in the regulation of feeding rhythm and obesity. *Diabetes* 2004; 53,2250–2260.
102. Ansley Grimes Stanfill, Yvette Conley, Ann Cashion et al. Neurogenetic and Neuroimaging Evidence for a Conceptual Model of Dopaminergic Contributions to Obesity. *Biological Research for Nursing* 2015, Vol. 17(4) 413-421.
103. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006;443:709–12.
104. Andreas Stengel. Nesfatin-1-more than a food intake regulatory peptide. *Peptides*. 2015; 72:175-183.
105. Price CJ, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus. *Brain Res* 2008; 1230:99–106.
106. B Kłapcińska, A Kroemeke, M Tataruch, R Tataruch, I. Effects of Long-term Regular Exercise on Cognitive Function, Lipid Profile and Atherogenic Biomarkers in Middle-aged Men. *Journal of Human Kinetics* 2008; volume 20, 89-98.
107. Edward B., Lee Mark, P. Mattson. The neuropathology of obesity: insights from human disease. *Acta Neuropathol* 2014; 127:3–28.
108. Xu B, Goulding EH, Zang K, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 2003; 6(7):736–742.
109. Gehlert, D. R., Gackenhimer, S. L., & Shaw, J. L. Distribution of nociceptin and Ro64–6198 activated [35.S]-GTPgammaS binding in the rat brain. *Neuropeptides* 2006; 40(2), 95–105.
110. Jeffrey M.Witkin, MichaelA.Statnick, Linda M. et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. *Pharmacology & Therapeutics* 141 2014; 283–299.
111. Bomberg E.M., Grace M.K., Levine A.S.,&Olszewski P.K. Functional interaction between nociceptin/orphanin FQ and alpha-melanocyte-stimulating hormone in the regulation of feeding. *Peptides* 2006; 27(7), 1827–1834.
112. William A. Banks. Leptin Transport Across the Blood-Brain Barrier: Implications for the Cause and Treatment of Obesity. *Current Pharmaceutical Design*, 2001, 7, 125-133 125.
113. Zhiying Li, Giovanni Ceccarini, Michael Eisenstein, et al. Phenotypic effects of an induced mutation of the ObRa isoform of the leptin receptor. *Mol Metab.* 2013; Aug 4;2(4):364-75.
114. Peter J. Havel. Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2000; 59, 359–371 359.
115. Jéquier E.Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; Jun;967:379-88.
116. Vaisse, C., J.L. Halaas, C.M. Horvath Et al. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice, but not db/db mice. *Nat. Genet.* 1996; 14: 95–97.
117. Lee, G.H., R. Proenca, J.M. Montez et al. 1996. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 379: 632–635.
118. Elmquist J.K., C.F. Elias & C.B. Saper. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999; 22: 221–232.
119. Bjorbaek C., H.J. Lavery, S.H. Bates et al. SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr985. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 40649–40657.

120. Obici S., B. B. Zhang, G. Karkanas & L. Rossetti. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med*, 2002; 8, 1376-82.
121. Timothy Sean Kairupan, Haruka Amitani, Kai-Chun Cheng. Role of gastrointestinal hormones in feeding behavior and obesity treatment. *J Gastroenterol* 2016; 51:93–103.
122. Wynne K, Stanley S, Bloom S. The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 ; Jun;89(6):2576-82.
123. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, et al. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87, 2984–2987.
124. Tentolouris N, Kokkinos A, Tsigos C, et al. Differential effects of high-fat and high-carbohydrate content isoenergetic meals on plasma active ghrelin concentrations in lean and obese women. *Horm Metab Res* 2004; 36, 559–563.
125. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *PNAS* 2002; 99, 16309–16313.
126. Kubota N., Yano W., Kubota T., et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* 2007; 6, 55-68.
127. Trujillo M. E, and Scherer P. E. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 257, 167-175.
128. Qi Y., Takahashi N., Hileman S. M., et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004; 10, 524-529.
129. Sentinelli F., Romeo S., Arca M, et al. Human resistin gene, obesity and type 2 diabetes: Mutation analysis and population study. *Diabetes* 2002;51:860–862
130. Ahima, R. S., and Lazar, M. A. Adipokines and the Peripheral and Neural Control of Energy Balance. *Mol Endocrinol*. 2008; May;22(5):1023-31.
131. Tovar S., Nogueiras R., Tung L. Y., et al. Central administration of resistin promotes short-term satiety in rats. *Eur J Endocrinol* 2005; 153, R1-5.
132. Batterham R. L., and Bloom S. R. The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 994, 162-168.
133. Chandarana K, Drew ME, Emmanuel J, et al. Subject Standardization, acclimatisation, and sample processing affect gut hormone levels and appetite in humans. *Gastroenterology* 2009;136(7):2115–26.
134. Elizabeth G. Miettlicki-Baase, Pavel I. et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Activation in the Nucleus Accumbens Core Suppresses Feeding by Increasing Glutamatergic AMPA/Kainate Signaling. *The Journal of Neuroscience*, 2014; 34(20):6985– 6992 • 6985.
135. Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol*. 2010; 70(5):289-97.
136. Paik KH, Jin DK, Lee KH, et al. Peptide YY, cholecystokinin, insulin and ghrelin response to meal did not change, but mean serum levels of insulin is reduced in children with Prader–Willi syndrome. *J Korean Med Sci* 2007;22(3):436–41.
137. Valérie Compan, B. Timothy Walsh, Walter Kaye, et al. How Does the Brain Implement Adaptive Decision Making to Eat?. *The Journal of Neuroscience*, 2015; 35(41):13868–13878.
138. Hisham Ziauddeen, Miguel Alonso-Alonso, James O Hill, et al. Obesity and the Neurocognitive Basis of Food Reward and the Control of Intake. *Adv Nutr* 2015;6:474–86.
139. Emil Eggecioglu, Karolina P., Skibicka & Caroline Hansson et al. Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord*., 2011; 12:141–151.

140. Dean A. Van Vugt. Brain imaging studies of appetite in the context of obesity and the menstrual cycle *Human Reproduction Update*, 2010; Vol.16, No.3 pp. 276–292.
141. Lowe MR, Butryn MI. Hedonic hunger: a new dimension of appetite? *Physiol Behav* 2007;91:432–9.
142. Kent C. Berridge and Morten L. Kringelbach. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Aug; 199(3): 457–480.
143. Pecina S, Berridge KC. Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *J Neurosci*. 2005;25(50):11777–86.
144. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: 'liking', "wanting," and leARCing. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:65–73.
145. Kyle S. Burger, Grace E. Shearrer, Abigail J. Sanders. Brain-Based Etiology of Weight Regulation. *Curr Diab Rep*, 2015; 15: 100.
146. Baik J. H. Dopamine signaling in food addiction: Role of dopamine D2 receptors. *BMB Reports*, 2013; 46, 519–526.
147. J.J. Cone, H.A. Robbins, J.D. Roitman, et al. Consumption of a high fat diet affects phasic dopamine release and reuptake in the nucleus accumbens, *Appetite* 2010; 54, 640.
148. Wei Chena, Hai Jun Wanga, Ning Ning Shanga, et al. Moderate intensity treadmill exercise alters food preference via dopaminergic plasticity of ventral tegmental area-nucleus accumbens in obese mice. *Neuroscience Letters* 2017; 641, 56–61.
149. Nora D. Volkow, Gene-Jack Wang, Joanna S. et al. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Phil. Trans. R. Soc. B* (2008) 363, 3191–3200.
150. Robinson TE, Berridge KC. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363:3137–46.
151. Berridge KC, Valenstein ES. What psychological process mediates feeding evoked by electrical stimulation of the lateral hypothalamus? *Behav Neurosci* 1991;105:3–14.
152. Opland DM., Leininger GM., Myers MG. Modulation of the mesolimbic dopamine system by leptin. *Brain Research*, 2010; 1350, 65–70.
153. Berridge KC. 'Liking' and "wanting" food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav* 2009;97:537–50.
154. Kelley AE. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related leARCing. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27:765–776.
155. Rangel A. Regulation of dietary choice by the decision-making circuitry. *Nat Neurosci* 2013;16:1717–24.
156. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:167–202.
157. Heatherton TF, Wagner DD. Cognitive neuroscience of self-regulation failure. *Trends Cogn Sci* 2011;15:132–9.
158. Natalie R. Lenard and Hans-Rudolf Berthoud. Central and Peripheral Regulation of Food Intake and Physical Activity: Pathways and Genes. *Obesity* 2008; 16(Suppl 3): S11–S22.
159. Rissanen A, Hakala P, Lissner L, et al. Acquired preference especially for dietary fat and obesity: a study of weight-discordant monozygotic twin pairs. *Int J Obes*. 2002;26(7):973–7.
160. Considine, R. V. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New Eng. J. Med*. 1996; 334, 292–295.
161. Caro J. F. et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348, 159–161.

162. Bjorbaek C., Elmquist J., Frantz J. et al. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol. Cell* 1998; 1, 619–625.
163. Y Pincu, Melissa A. Linden, Kai Zou et al. The effects of high fat diet and moderate exercise on TGFb1 and collagen deposition in mouse skeletal muscle. *Cytokine* 2015; 73, 23–29.
164. Ramos EJ, Xu Y, Romanova I. et al. Is obesity an inflammatory disease?. *Surgery*. 2003;Aug;134(2):329-35.
165. McNay DE, Briancon N, Kokoeva MV. et al. Remodeling of the arcuate nucleus energy-balance circuit is inhibited in obese mice. *J Clin Invest*.2012;122(1):142–52.
166. Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science*. 2000; 287 (5457):1433–8.
167. Kasischke KA, Vishwasrao HD, Fisher PJ. et al. Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis. *Science*. 2004;305(5680):99–103.
168. Fuente-Martin E, Garcia-Caceres C, Granado M. et al. Leptin regulates glutamate and glucose transporters in hypothalamic astrocytes. *J Clin Invest*. 2012; 122(11):3900–13.
169. Niloofar Hariri and Louise Thibault. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition Research Reviews* 2010; 23, 270–299.
170. Tannenbaum BM, Brindley DN, Tannenbaum GS. et al. 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.
171. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann ny acad sci* 2002; 967:363-78.
172. Lewis GF, Carpentier A., Adeli K. et al. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr rev* 2002; 23:201-29.
173. Cheung YM, Joham A, Marks S. et al. The obesity paradox: an endocrine perspective. *Intern Med J*. 2016; Sep 19.
174. X. Sun, H. Pan, H. Tan et al. “High free fatty acids level related with cardiac dysfunction in obese rats,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2012; vol.95,no.2,pp.251–259.
175. Ruiz-Ramírez A, López-Acosta O, Barrios-Maya MA. et al. Cell Death and Heart Failure in Obesity: Role of Uncoupling Proteins. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:9340654.
176. A. S. Neitzel, A. N. Carley and D. L. Severson. “Chylomicron and palmitate metabolism by perfused hearts from diabetic mice,” *American Journal of Physiology—Endocrinology and Metabolism*, 2003; vol.284,no.2,pp.E357–E365.
177. Jiang SZ, Lu W, Zong XF. et al. Obesity and hypertension. *Exp Ther Med*. 2016; Oct;12(4):2395-2399.
178. Touati S, Meziri F, Devaux S. et al. Exercise Reverses Metabolic Syndrome in High-Fat Diet–Induced Obese Rats. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;Mar;43(3):398-407.
179. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; Sep 24-30;366(9491):1059-62
180. Takahara M, Katakami N, Kaneto H. Contribution of visceral fat accumulation and adiponectin to the clustering of metabolic abnormalities in a Japanese population. *J atheroscler thromb*, 2014; 21: 543-553.
181. Byers T, Sedjo RL. Body fatness as a cause of cancer: epidemiologic clues to biologic mechanisms. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:R125–34.
182. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011;121:2111–7.
183. Everard A, Lazarevic V, Gaia N. et al. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J* 2014; 8:2116–30.

184. McNeilly AD, Stewart CA, Sutherland C. et al. High fat feeding is associated with stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and reduced anxiety in the rat. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; Feb; 52:272-80.
185. Storey J.D., Robertson D.A., Beattie J.E. et al. Behavioural and neurochemical responses evoked by repeated exposure to an elevated openplatform. *Behav. Brain Res* 2006; 166, 220—229.
186. Kathryn D. Baker, Amy C. Reichelt. Impaired fear extinction retention and increased anxiety-like behaviours induced by limited daily access to a high-fat/high-sugar diet in male rats: Implications for diet-induced prefrontal cortex dysregulation. *Neurobiology of Learning and Memory* 2016; 136, 127–138.
187. Dinel A.L., Andre C., Aubert A. et al. Cognitive and emotional alterations are related to hippocampal inflammation in a mouse model of metabolic syndrome. *PLoS One* 2011; 6 (9), e24325.
188. Pistell P.J., Morrison C.D., Gupta S. et al. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J. Neuroimmunol.* 2010; 219 (1–2), 25–32.
189. Caroline André, Anne-Laure Diné, Guillaume Ferreira et al. Diet-induced obesity progressively alters cognition, anxiety-like behavior and lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior: Focus on brain indoleamine 2,3-dioxygenase activation. *Brain, Behavior, and Immunity* 2014; 41, 10–21.
190. H.A. Ferris, C.R. Kahn. New mechanisms of glucocorticoids induced insulin resistance: make no bones about it, *J. Clin. Invest.* 2012;122, 3854–3857.
191. Torres SJ, Nowson CA. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition* 2007; 23:887–894.
192. S. Akhondzadeh. Hippocampal synaptic plasticity and cognition. *journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 1999; 24, 241–248.
193. Niewiadomska G, Baksalerska-Pazera M, Riedel G. The septo-hippocampal system, learning and recovery of function. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33, 2009; 791–805.
194. Zachary A. Corder, Kellie L.K. Tamashiro. Effects of high-fat diet exposure on learning & memory. *Physiology & Behavior* 152, 2015; 363–371.
195. C Boitard, A Cavaroc, J Sauvant. Impairment of hippocampal-dependent memory induced by juvenile high-fat diet intake is associated with enhanced hippocampal inflammation in rats., et al. *Brain, Behavior, and Immunity* 2014;40,9–17.
196. Parhar IS, Ogawa S, Ubuka T. Reproductive Neuroendocrine Pathways of Social Behavior. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;Mar 31;7:28.
197. D Landry, F Cloutier, Luc J. Martin. Implications of leptin in neuroendocrine regulation of male reproduction. *Reproductive Biology* 2013;13,1–14.
198. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA. et al. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111:1152–1158.
199. Ubuka T, Mukai M, Wolfe J. et al. RNA interference of gonadotropin-inhibitory hormone gene induces arousal in songbirds. *PLoS One*, 2012; 7:e30202.
200. Yun S, Kim DK, Furlong M. et al. Does Kisspeptin Belong to the Proposed RF-Amide Peptide Family?. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; Aug 13;5:134.
201. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ. et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst*,1996; 88:1731–7.
202. Kotani M., Detheux M., Vandenberghe A. et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J. Biol. Chem.* 2001; 276, 34631e34636.

203. Putteeraj M, Soga T, Ubuka T, Parhar IS. A "Timed" Kiss Is Essential for Reproduction: Lessons from Mammalian Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016; Aug 31;7:121.
204. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE. et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*, 2003; 349:1614–27.
205. H Clarke, Waljit S. Dhillon, C N. Jayasena. Comprehensive Review on Kisspeptin and Its Role in Reproductive Disorders. *Endocrinol Metab* 2015; 30:124-141.
206. Tsutsui K., Saigoh E., Ukena K. et al. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 275, 661–667.
207. Kriegsfeld LJ, Mei DF, Bentley GE. et al. Identification and characterization of a gonadotropin-inhibitory system in the brains of mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:2410–5.
208. Hinuma S., Shintani Y., Fukusumi S. et al. New neuropeptides containing carboxy-terminal RFamide and their receptor in mammals. *Nat. Cell Biol.* 2000; 2, 703e708.
209. Gouarderes C., Mazarguil H., Mollereau C., et al. Functional differences between NPFF1 and NPFF2 receptor coupling: high intrinsic activities of RFamide-related peptides on stimulation of [35S]GTPgammaS binding. *Neuropharmacology* 2007;52, 376e386.
210. Ubuka T, Son YL, Tsutsui K. Molecular, cellular, morphological, physiological and behavioral aspects of gonadotropin-inhibitory hormone. *Gen Comp Endocrinol*. 2016; Feb 1; 227:27-50.
211. Johnson MA, Tsutsui K, Fraley GS. Rat RFamide-related peptide-3 stimulates GH secretion, inhibits LH secretion, and has variable effects on sex behavior in the adult male rat. *Horm Behav.*, 2007; 51:171–80.
212. Snoeren EM, Veening JG, Olivier B. et al. Serotonin 1A receptors and sexual behavior in female rats: a review. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014; Jun; 121:43-52.
213. Adam G. Tsai, T. Histon W. Troy Donahoo. Investing in Obesity Treatment: Kaiser Permanente's Approach to Chronic Disease Management. *Curr Obes Rep*; 2016, 5:307–311.
214. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. *Obes Res*. 1998; 6(Suppl 2):51S-210S.
215. Ross R, Bradshaw AJ. The future of obesity reduction: beyond weight loss. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 319–325.
216. Burke LE, Wang J, Sevick MA. Self-monitoring in weight loss: a systematic review of the literature. *J Am Diet Assoc.* 2011; 111:92-102.
217. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014; 56:465–72.
218. Hussain SS, Bloom SR. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. In *J Obesity*. 2013; 37:625–33.
219. Ioannides-Demos LL, Proietto J, Tonkin AM, et al. Safety of drug therapies used for weight loss and treatment of obesity. *Drug Saf*, 2006; 29: 277–302.
220. Schubert MM, Desbrow B, Sabapathy S. et al. Acute exercise and subsequent energy intake. A meta-analysis. *Appetite*. 2013 Apr; 63:92-104.
221. Lewis DE, Shellard L, Koeslag DG. et al. Intense exercise and food restriction cause similar hypothalamic neuropeptide Y increases in rats. *Am J Physiol* 1993; 264(2 Pt 1):E279–E284.
222. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J. et al. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 1996; 726: 49–56.

223. Tom J. Hazell, H. Islam, Logan K. et al. Effects of exercise intensity on plasma concentrations of appetite regulating hormones: Potential mechanisms. *Appetite* 98, 2016; 80e88.
224. Broom D. R., Stensel D. J., Bishop N. C. et al. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *Journal of Applied Physiology* 2007; 102(6), 2165e2171.
225. Perini R., Orizio C., Comande A. et al. Plasma norepinephrine and heart rate dynamics during recovery from submaximal exercise in man. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 1989; 58(8), 879e883.
226. Ellingsgaard H., Hauselmann I., Schuler B. et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagonlike peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nature Medicine*, 2011; 17(11), 1481e1489.
227. Gagnon J. & Anini Y. Insulin and norepinephrine regulate ghrelin secretion from a rat primary stomach cell culture. *Endocrinology*, 2012; 153(8), 3646e3656.
228. Holst J. J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological Reviews*, 2007; 87(4), 1409e1439.
229. Cairns S. P. Lactic acid and exercise performance: culprit or friend? *Sports Medicine*, 2006; 36(4), 279e291.
230. Brobeck J. R. Food intake as a mechanism of temperature regulation. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 1948; 20(6), 545e552.
231. Huang W., Liu R., Ou Y. et al. Octreotide promotes weight loss via suppression of intestinal MTP and apoB48 expression in diet-induced obesity rats. *Nutrition*. 2013;Oct;29(10):1259-65.
232. Kwon DH., Kim BS., Chang H. et al. Exercise ameliorates cognition impairment due to restraint stress-induced oxidative insult and reduced BDNF level. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 May 3;434(2):245-51.
233. S. Kim M., Y. Kim and Y.H. Leem. Hippocampal neuronal death induced by kainic acid and restraint stress is suppressed by exercise. *Neuroscience* 194, 2011; 291–301.
234. Jun Iwamoto, Tsuyoshi Takeda, Yoshihiro Sato. Effect of treadmill exercise on bone mass in female rats. *Exp. Anm.* 2005; 54(1), 1-6.
235. Agmo A. Male rat sexual behavior. *Brain Res Brain Res Protoc* 1997; 1: 203–209.
236. T. Soga, DW. Wong, I J. Clarke. Citalopram (antidepressant) administration causes sexual dysfunction in male mice through RF-amide related peptide in the dorsomedial hypothalamus. *Neuropharmacology*. 2010; Vol.59, Issues 1–2, July–August, Pages 77–85.
237. S. L. Jones, S. Farrell, J.G. Gregory et al. Sensitization of sexual behavior in ovariectomized rats by chronic estradiol treatment. *Hormones and Behavior* 64, 2013; 8–18.
238. Detke M.J., Lucki, I. Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behav. Brain Res*. 1996; 73, 43–46.
239. Porsolt R.D., Anton G. et al. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur. J. Pharmacol.* 1978a; 47, 379–391.
240. Adeline D R, Mindy M. McDermott and Jun Panee. Effects of high fat diet and bamboo extract supplement on anxiety- and depression-like neurobehaviors in mice. *Br J Nutr*. 2012; 108(7): 1143–1149.
241. Cryan JF., Markou A., Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci*. 2002 May;23(5):238-45.
242. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology* 1985; 85:367–370.

243. Moreau M., Andre C., O'Connor J.C. et al. Inoculation of *Bacillus Calmette-Guerin* to mice induces an acute episode of sickness behavior followed by chronic depressive-like behavior. *Brain Behav. Immun.* 2008; 22 (7), 1087–1095.
244. Fukui M., Rodriguiz RM., Zhou J., et al. *Vmat2* heterozygous mutant mice display a depressive-like phenotype. *J Neurosci.* 2007; Sep 26;27(39):10520-9.
245. Thomas Riediger. The receptive function of hypothalamic and brainstem centres to hormonal and nutrient signals affecting energy balance. *Proc. of the Nutr. Soc.*, 2012; 71, 463–477.
246. Crawley LN, Goodwin FK. Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav* 1980; 13: 167-170.
247. Hascoët M, Bourin M, Nic Dhonnchadha BA. The mouse light-dark paradigm: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2001 Jan;25(1):141-66.
248. Slaweki CJ. Comparison of anxiety-like behavior in adolescent and adult Sprague-Dawley rats. *Behav Neurosci.* 2005; Dec; 119(6):1477-83.
249. Diaz MR, Mooney SM, Varlinskaya EI. Acute prenatal exposure to ethanol on gestational day 12 elicits opposing deficits in social behaviors and anxiety-like behaviors in Sprague Dawley rats. *Behav Brain Res.* 2016; Sep 1; 310:11-9. 15.
250. Belzung C., Misslin R., Vogel E. et al. Anxiogenic effects of methyl-h-carboline-carboxylate in a light/dark choice situation. *Pharm. Bio. Behav.* 1987; 28, 29–33.
251. Lahouel A., Kebieche M., Lakroun Z. et al. Neurobehavioral deficits and brain oxidative stress induced by chronic low dose exposure of persistent organic pollutants mixture in adult female rat. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016; May 30.
252. Carli M., Prontera C., Samanin R. Effect of 5-HT1A agonists on stress-induced deficit in open field locomotor activity of rats: evidence that this model identifies anxiolytic-like activity. *Neuropharmacology* 1989; 28 :471-6.
253. Walsh R.N., Cummins R.A. The open field test: a critical review *Psychol. Bull.* 1976; 83, 481– 504.
254. Prut L., Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol* 2003;463:3-33.
255. H.R. Maei, K. Zaslavsky, C.M. Teixeira et al. What is the most sensitive measure of water maze probe test performance? *Front. Integr. Neurosci.* 2009; 3,4.
256. Frye CA., Walf AA. Progesterone enhances performance of aged mice in cortical or hippocampal tasks. *Neurosci Lett* 2008;437:116–20.
257. Song L., Che W., Min-Wei W. et al. Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress. *Pharm Bio Behav* 2006; 83:186–93.
258. Tuzcu M., Baydas G. Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 537, 106–110.
259. Alçin E., Sahu A., Ramaswamy S., et al. Ovarian regulation of kisspeptin neurones in the arcuate nucleus of the rhesus monkey (*macaca mulatta*). *J Neuroendocrinol.* 2013 May;25(5):488-96.
260. George Paxinos and Charles Watson. *The Rat Brain. In Stereotaxic Coordinates.* Fourth Edition. Academic Press. 1998.
261. B Li EK Matter B.S., HT Hoppert, et al. Identification of optimal reference genes for RT-qPCR in the rat hypothalamus and intestine for the study of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2014 February; 38(2): 192–197.
262. Johnson F., Wardle J. Variety, palatability and obesity. *Adv Nutr.* 2014;14;5(6):851-9.

263. Edmonds ES., Dallie SK., Withyachumnarnkul B. Reproductive System of the Obese Male Zucker Rat. Reproductive Capacity, Artificial Insemination and Plasma Testosterone Levels. *Biol Reprod* 1982; 27(4):891-897.
264. Carla DB Fernandez, Fernanda F Bellentani, Glaura SA Fernandes et al. Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2011; 9:32.
265. Ozbek E., Tasci A.I, Ilbey YO., et al. The effect of regular exercise on penile nitric oxide synthase expression in rats. *Int J Androl* 2010; 33: 623–628.
266. Bakos HW., Mitchell M., Setchell BP. et al. The effect of paternal diet induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model. *Int J Androl* 2010.
267. Hoffman BM., Babyak MA., Sherwood A. et al. Effects of aerobic exercise on sexual functioning in depressed adults. *Ment Health Phys Activity*. 2009; 2(1):23–28.
268. Cindy M. Meston, & Andrea Bradford. Autonomic Nervous System Influences: The Role of the Sympathetic Nervous System in Female Sexual Arousal. *The psychophysiology of sex*. E Janssen - 2007; p. 66-82.
269. Leffa DD., Valvassori SS., Varela RB. et al. Effects of palatable cafeteria diet on cognitive and noncognitive behaviors and brain neurotrophins' levels in mice. *Metab Brain Dis* 2015; 30: 1073-1082.
270. Camila P. Almeida-Suhett, A. Graham, Y. Chen et al Behavioral changes in male mice fed a high-fat diet are associated with IL-1 β expression in specific brain regions. *Physiology & Behavior* 169, 2017; 130–140.
271. D.J. Clegg, K. Gotoh C. Kemp, et al. Consumption of a high-fat diet induces central insulin resistance independent of adiposity. *Physiol. Behav.* 103, 2011; 10–16.
272. T.M. Waise, K. Toshinai, F. Naznin, et al. One-day high-fat diet induces inflammation in the nodose ganglion and hypothalamus of mice, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 464, 2015; 1157–1162.
273. Maniam J, Morris MJ. Long-term postpartum anxiety and depression-like behavior in mother rats subjected to maternal separation are ameliorated by palatable high fat diet. *Behav Brain Res* 2010a;208:72–79.
274. S Aslani, N Vieira, F Marques, et al. The effect of high-fat diet on rat's mood, feeding behavior and response to stress. *Translational Psychiatry* 2015; 5, e684.
275. Kim M, Bae S, Lim KM. Impact of High Fat Diet-induced Obesity on the Plasma Levels of Monoamine Neurotransmitters in C57BL/6 Mice. *Biomol Ther (Seoul)*. 2013;21(6):476-80.
276. Wipfli B., Landers D., Nagoshi C., et al. An examination of serotonin and psychological variables in the relationship between exercise and mental health. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2011; 21, 474–481.
277. Teychenne M., Ball K., Salmon J. Physical activity and likelihood of depression in adults: a review. *Prev. Med.* 2008; 46, 397–411.
278. Kim T.W., Ji E.S., Kim T.W., et al. Postnatal treadmill exercise attenuates prenatal stress-induced apoptosis through enhancing serotonin expression in aged-offspring rats. *J. Exerc Rehabil.* 2015a; 11, 12–19.
279. Yamada N, Katsuura G, Ochi Y, et al. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology*. 2011; Jul;152(7):2634-43.
280. Maniam J, Morris MJ. Voluntary exercise and palatable high-fat diet both improve behavioural profile and stress responses in male rats exposed to early life stress: role of hippocampus. *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 35:1553–64.
281. S.S. Kang, P.R. Jeraldo, A. Kurti et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Mol. Neurodegener.* 9 2014; 36.

282. L.M. Gorton, M.G. Vuckovic, N. Vertelkina, et al. Exercise effects on motor and affective behavior and catecholamineneurochemistry in the MPTP-lesioned mouse, *Behav. Brain Res.* 213, 2010; 253–262.
283. M.D. Cook, S.A. Martin, C. Williams, K. et al. Forced treadmill exercise training exacerbates inflammation and causes mortality while voluntary wheel training is protective in a mouse model of colitis, *Brain Behav. Immun.* 33 2013; 46–56.
284. Wei-Xin Liu, T Wang, F Zhou et al. Voluntary exercise prevents colonic inflammation in high-fat diet-induced obese mice by up-regulating PPAR-g activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 459, 2015; 475e480.
285. Hicks JA, Hatzidis A, Arruda NL, et al. Voluntary wheel-running attenuates insulin and weight gain and affects anxiety-like behaviors in C57BL/6/J mice exposed to a high-fat diet. *Behav Brain Res.* 2016; 1;310:1-10.
286. N. Kuleshkaya, V. Voikar. Assessment of mouse anxiety-like behavior in the light-dark box and open-field arena: role of equipment and procedure. *Physiol. Behav.* 133, 2014; 30–38.
287. W. Liu, X. Zhai, H. Li, L. Ji. Depression-like behaviors in mice subjected to treatment of high-fat diet and corticosterone are ameliorated by AICAR and exercise. *J. Affect. Disord.* 156 2014; 171–177.
288. S. Sivanathan, K. Thavartnam, S. Arif et al. Chronic highfat feeding increases anxiety-like behaviour and reduces transcript abundance of glucocorticoid signalling genes in the hippocampus of female rats, *Behav. Brain Res.* 286, 2015; 265–270.
289. Candland DK, Nagy ZM. The open field: some comparative data. *Ann N Y Acad Sci.* 1969 Jul 30;159(3):831-51.
290. Buchenauer T, Behrendt P, Bode FJ et al. Diet-induced obesity alters behavior as well as serum levels of corticosterone in F344 rats. *Physiol Behav.* 2009; 98:563–9.
291. Prasad A, Prasad C. Short-term consumption of a diet rich in fat decreases anxiety response in adult male rats. *Physiol Behav.* 1996; 60:1039–42.
292. Dishman RK, Renner KJ, Youngstedt SD, et al. Activity Wheel running reduces escape latency and alters brain monoamine levels after footshock. *Brain Res Bull.* 1997;42:399–406.
293. Ransford CP. A role for amines in the antidepressant effect of exercise: a review. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14:1–10.
294. Barbour KA, Edenfield TM, Blumenthal JA. Exercise as a Treatment for Depression and Other Psychiatric Disorders. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2007;27(6):359-67.
295. J.G. Mielke, K. Nicolitch, V. Avellaneda, et al. Longitudinal study of the effects of a high-fat diet on glucose regulation, hippocampal function, and cerebral insulin sensitivity in C57BL/6 mice. *Behav. Brain Res.*, 175 (2) 2006; pp. 374–382.
296. Francis HM, Stevenson RJ. Higher reported saturated fat and refined sugar intake is associated with reduced hippocampal-dependent memory and sensitivity to interoceptive signals. *Behav Neurosci* 2011;125(6):943–55.
297. Greenwood CE, Winocur G. Cognitive impairment in rats fed high-fat diets: a specific effect of saturated fatty-acid intake. *Behav Neurosci* 1996;110:451–9.
298. Kanoski SE, Meisel RL, Mullins AJ, et al. 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.
299. Molteni R, BarCard RJ, Ying Z, Roberts CK, Gomez-Pinilla F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience* 2002;112:803–14.
300. Banks WA, Farr SA, Morley JE. The effects of high fat diets on the blood–brain barrier transport of leptin: failure or adaptation? *Physiol Behav* 2006;88:244–8.

301. Stranahan AM, Cutler RG, Button C et al. Diet-induced elevations in serum cholesterol are associated with alterations in hippocampal lipid metabolism and increased oxidative stress. *J Neurochem* 2011;118:611–5.
302. Munzberg H. Differential leptin access into the brain — a hierarchical organization of hypothalamic leptin target sites? *Physiol Behav* 2008; 94:664–9.
303. Munzberg H, Bjornholm M, Bates SH, Myers Jr MG. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:642–52.
304. Rozin P, Dow S, Moscovitch M, Rajaram S. What causes humans to begin and end a meal? A role for memory for what has been eaten, as evidenced by a study of multiple meal eating in amnesic patients. *Psychol Sci* 1998;9:392–6.
305. Schmelzeis MC, Mittleman G. The hippocampus and reward: effects of hippocampal lesions on progressive-ratio responding. *Behav Neurosci* 1996;110:1049–66.
306. Scott E. Kanoski. Cognitive and neuronal systems underlying obesity. *Physiology & Behavior* 106, 2012; 337–344.
307. C. Florian, N. Mons, P. Rouillet. CREB antisense oligodeoxynucleotide administration into the dorsal hippocampal CA3 region impairs long- but not short-term spatial memory in mice. *Learn. Mem.*, 13 (4) 2006; pp. 465–472.
308. Adonna M. Rometo, Sally J. Krajewski, Mary Lou Voytko, et al. Hypertrophy and Increased Kisspeptin Gene Expression in the Hypothalamic Infundibular Nucleus of Postmenopausal Women and Ovariectomized Monkeys. *JCEM*, 2007; 92 (7): 2744-2750.
309. Janette H. Quennell, Christopher S. Howell, Juan Roa, et al. Leptin Deficiency and Diet-Induced Obesity Reduce Hypothalamic Kisspeptin Expression in Mice. *Endocrinology*. 2011; 152(4): 1541–1550.
310. Tzu-Wen Liu, Timothy D. Heden, E. Matthew Morris et al. High-fat diet alters serum fatty acid profiles in obesity prone rats: implications for in-vitro studies. *Lipids*. 2015; Oct;50(10):997-1008.
311. Anderson J. W., and B. Sieling. Nutrition and diabetes. In: *Nutrition Update*, edited by J. Weininger and G. M. Briggs. New York: Wiley, 1985, p. 49–69.
312. Anderson, J. W. High carbohydrate diet effects on glucose and triglyceride metabolism of normal and diabetic men. In: *Metabolic Effects of Utilizable Carbohydrates*. 1982, p. 285–313.
313. Reaven, G. M. Banting lecture. The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
314. Susan A. Farr, Kelvin A. Yamada, D. Allan Butterfield, et al. Obesity and Hypertriglyceridemia Produce Cognitive Impairment. *Endocrinology*. 2008;149(5): 2628–2636.
315. Taylor R., and L. Agius. The biochemistry of diabetes. *Biochem. J*. 1988; 25: 625–640
316. T Akiyama, I Tachibana, H Shirohara, et al. High-fat hypercaloric diet induces obesity, glucose intolerance and hyperlipidemia in normal adult male Wistar rat. *Diabetes Research and Clinical Practice* 31, 1996; 27-35.
317. Zuoquan Xie, Houkai Li, Ke Wang et al. Analysis of transcriptome and metabolome profiles alterations in fatty liver induced by high-fat diet in rat. *Metabolism Clinical and Experimental* 59 2010; 554–560.
318. H.A. Rahman, N. G. Sahib, N Saari, et al. Anti-obesity effect of ethanolic extract from *Cosmos caudatus* Kunth leaf in lean rats fed a high fat diet. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2017; 17:122.
319. S M. Alwahsh, B J. Dwyer, S Forbes et al. Insulin Production and Resistance in Different Models of Diet-Induced Obesity and Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 285.

320. M. Khosravan¹, M.A. Azarbayjani¹, M. Abolmaesoomi et al. Ginger extract and aerobic training reduces lipid profile in high-fat fed diet rats. *Eur. Rev. for Med. and Pharm Sci.* 2016; 20: 1617-1622.
321. Ambalis Kd, Panagiotakos Db, Kavouras Sa et al. Responses of blood lipids to aerobic, resistance and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence. *Angiology* 2009; 60: 614-632.
322. Stein RA, Michielli DW, Glantz MD et al. Effects of different exercise training intensities on lipoprotein cholesterol fractions in healthy middle-aged men. *Am Heart J* 1990; 119: 277-283.
323. Y Shen, X Xu, K Yue et al. Effect of Different Exercise Protocols on Metabolic Profiles and Fatty Acid Metabolism in Skeletal Muscle in High-Fat Diet-Fed Rats. *Obesity* 2015; 23, 1000–1006.
324. Jeremy T. Smith, Muhammad Shahab, Alda Pereira et al. Hypothalamic Expression of KISS1 and Gonadotropin Inhibitory Hormone Genes During the Menstrual Cycle of a Non-Human Primate. *Biology Of Reproduction* 2010; 83, 568–577.
325. Julie-Ann P. De Bond, Kristen P. Tolson, et al. Unaltered Hypothalamic Metabolic Gene Expression in Kiss1r Knockout Mice Despite Obesity and Reduced Energy Expenditure. *Journal of Neuroendocrinology*, 2016, 28.
326. Tolson KP, Garcia C, Yen S et al. Impaired kisspeptin signaling decreases metabolism and promotes glucose intolerance and obesity. *J Clin Invest* 2014; 124: 3075–3079.
327. Li-Ying Fu and Anthony N van den Pol. Kisspeptin directly excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons but inhibits orexigenic neuropeptide Y cells by an indirect synaptic mechanism. *J Neurosci.* 2010 July 28; 30(30): 10205–10219.
328. Telegdy G, Adamik Á. Te action of kisspeptin-13 on passive avoidance learning in mice. Involvement of transmitters. *Behav Brain Res.* 2013; 243:300–5.
329. Tanaka M, Csabaf K, Telegdy G. Neurotransmissions of antidepressant-like effects of kisspeptin-13. *Regul Pept.* 2013; 180:1–4
330. Matthew C. Poling, Joshua Kim, Sangeeta Dhamija et al. Development, Sex Steroid Regulation, and Phenotypic Characterization of RFamide-Related Peptide (Rfrp) Gene Expression and RFamide Receptors in the Mouse Hypothalamus. *Endocrinology.* 2012 Apr; 153(4): 1827–1840.
331. Marlie A. Johnson, Kazuyoshi Tsutsui and Gregory S. Fraley. Rat RFamide Related Peptide-3 stimulates GH secretion, inhibits LH secretion, and has variable effects on sex behavior in the adult male rat. *Horm Behav.* 2007; Jan; 51(1): 171–180.
332. Shabana Anjum, A Krishna and K Tsutsui. Inhibitory roles of the mammalian GnIH ortholog RFRP3 in testicular activities in adult mice. *Journal of Endocrinology*, 2014; 223, 79–91.
333. Matthew C. Poling, Morris P. Shieh, Nagambika Munaganuru, et al. Examination of the influence of leptin and acute metabolic challenge on RFRP-3 neurons of mice in development and adulthood. *Neuroendocrinology.* 2014; 100(4): 317–333.
334. M. Z. Rizwan, A. A. Harbid, M. A. Inglis, et al. Evidence That Hypothalamic RFamide Related Peptide-3 Neurones are not Leptin-Responsive in Mice and Rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 2014; 26, 247–257.
335. Matthew C. Poling, Janette H. Quennell, Greg M. Anderson, et al. Kisspeptin neurons do not directly signal to RFRP-3 neurons but RFRP-3 may directly modulate a subset of hypothalamic kisspeptin cells in mice. *J Neuroendocrinol.* 2013 Oct; 25(10): 876–886.
336. Fu LY, van den Pol AN. Kisspeptin directly excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons but inhibits orexigenic neuropeptide Y cells by an indirect synaptic mechanism. *J Neurosci* 2010; 30:10205–10219.

337. A.U. Haq, H.M. Bundrant, L.P. Mercer. Food intake is inversely correlated with central nervous system histamine receptor (H-1) concentrations in male Sprague-Dawley rats fed normal, low protein, low energy or poor quality protein diets. *Journal of Nutrition*, 126 (1996), pp. 3083–3089.
338. Takayuki Masaki and Hironobu Yoshimatsu. The hypothalamic H1 receptor: a novel therapeutic target for disrupting diurnal feeding rhythm and obesity. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 2006; Vol.27 No.5.
339. Morimoto T. et al. Leptin facilitates histamine release from the hypothalamus in rats. *Brain Res.* 2000; 868, 367–369.
340. Emilie A. Jørgensen, Ulrich Knigge, Jørgen Warberg, et al. Histamine and the Regulation of Body Weight. *Neuroendocrinology* 2007; 86:210–214.
341. Ishizuka T, Hatano K, Murotani T et al. Comparison of the effect of an H(3)-inverse agonist on energy intake and hypothalamic histamine release in normal mice and leptin resistant mice with high fat diet-induced obesity. *Behav Brain Res.* 2008; Apr 9;188(2):250-4.
342. Carla DB Fernandez, Fernanda F Bellentani, Glaura SA Fernandes et al. Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility. *Reproductive Biology and Endocr* 2011; 9:32.
343. Barry E. Levin, Ambrose A. Dunn-Meynell, Matt R. Ricci et al. Abnormalities of leptin and ghrelin regulation in obesity-prone juvenile rats. *Am J Phys End Met.* 2003;285: E949–E957.
344. Kristy L. Townsend, Magen M. Lorenzi, Eric P. Widmaier. High-fat diet-induced changes in body mass and hypothalamic gene expression in wild-type and leptin-deficient mice. *Endocr* 2008; 33:176–188.
345. Lin S, Storlien LH, Huang XF. Leptin receptor, NPY, POMC mRNA expression in the diet-induced obese mouse brain. *Brain Res.* 2000;Sep 1;875(1-2):89-95.
346. Liu ZJ, Bian J, Liu J et al. Obesity reduced the gene expressions of leptin receptors in hypothalamus and liver. *Horm Metab Res.* 2007 Jul;39(7):489-94.
347. Harvey J. Novel actions of leptin in the hippocampus. *Ann Med.* 2003;35(3):197-206.
348. S. Sharma, S. Fulton. Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry. *International Journal of Obesity*, 2012;1 – 8.
349. J.A. Hastings, G. Wiesner, G. Lambert et al. Influence of leptin on neurotransmitter overflow from the rat brain in vitro, *Regul. Pept.* 103, 2002; 67–74.
350. Alexandra M. Bodnaruc, Denis Prud'homme, Rosanne Blanchet et al. Nutritional modulation of endogenous glucagon-like peptide-1 secretion: a review. *Nutr Metab (Lond).* 2016; 13: 92.
351. Fukase N, Igarashi M, Takahashi H et al. Hypersecretion of truncated glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide in obese patients. *Diabet Med* 1993;10(1):44–9.
352. Thomas Aranas, Alexandra Grosfeld, C Poitou et al. Lipid-rich diet enhances L-cell density in obese subjects and in mice through improved L-cell differentiation. *J Nutr Sci.* 2015; 4: e22.
353. Ewa Bojanowska. Physiology and pathophysiology of glucagon--like peptide-1 (GLP-1): The role of GLP-1 in the pathogenesis of diabetes mellitus, obesity, and stress. *Med Sci Monit*, 2005; 11(8): RA271-278.
354. Jason G. Barrera, Darleen A. Sandoval, David A. D'Alessio, et al. GLP-1 and energy balance: an integrated model of short-term and long-term control. *Nat Rev Endoc.* 2011; 7(9): 507–516.
355. Diana L. Williams, Nina Hyvarinen, Nicole Lilly, et al. Maintenance on a high-fat diet impairs the anorexic response to glucagon-like-peptide-1 receptor activation. *Physiol Behav.* 2011 Jul 6; 103(5): 557–564.

356. During MJ, Cao L, Zuzga DS et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med*. 2003; Sep; 9(9):1173-9.
357. Elizabeth G. Mietlicki-Baase, Pavel I. Ortinski et al. The food intake-suppressive effects of glucagon-like peptide-1 receptor signaling in the ventral tegmental area are mediated by AMPA/kainate receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;1; 305(11): E1367–E1374.
358. Arlene S. Eison, U. Lena Mullins. Regulation of central 5-HT_{2A} receptors: a review of in vivo studies. *Behavioural Brain Research*, 1995; Volume 73, Issues 1–2, Pages 177–181.
359. Miller KJ. Serotonin 5-HT_{2C} Receptor Agonists: Potential for the Treatment of Obesity. *Mol Interv* 2005; 5(5):282-91.
360. Malgorzata S. Martin-Gronert, Claire J. Stocker, Edward T. Wargent et al. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors as hypothalamic targets of developmental programming in male rats. *Dis Model Mech*. 2016; Apr 1; 9(4): 401–412.
361. Park S, Harrold J. A, Widdowson P. S. et al. Increased binding at 5-HT(1A), 5-HT(1B), and 5-HT(2A) receptors and 5-HT transporters in diet-induced obese rats. *Brain Res*. 1999;847,90-97.
362. Carr K. A., Lin H., Fletcher K. D et al. Two functional serotonin polymorphisms moderate the effect of food reinforcement on BMI. *Behav. Neurosci*. 2013; 127, 387-399.
363. Qiu J, Xue C, Bosch MA et al. Serotonin 5-Hydroxytryptamine_{2C} Receptor Signaling in Hypothalamic Proopiomelanocortin Neurons: Role in Energy Homeostasis in Females. *Mol Pharmacol* 2007; 72:885-896.
364. Xu-Feng Huang, Xin Huang, Mei Hana et al. 5-HT_{2A/2C} receptor and 5-HT transporter densities in mice prone or resistant to chronic high-fat diet-induced obesity: a quantitative autoradiography study. *Brain Research* 1018, 2004; 227– 235.
365. V.H. Routh, J.S. Stern, B.A. Horwitz. Serotonergic activity is depressed in the ventromedial hypothalamic nucleus of 12-day-old obese Zucker rats, *The American Journal of Physiology* 267,1994;R712– R719.
366. P. Bjorntorp. Neuroendocrine abnormalities in human obesity, *Metabolism, Clinical and Experimental* 44, 1995; 38– 41.
367. Xu-Feng Huang, Mei Han, Len H. Storlien. Differential expression of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor mRNAs in mice prone, or resistant, to chronic high-fat diet-induced obesity. *Molecular Brain Research* 127, 2004; 39–47.
368. Üner A, Gonçalves GH, Li W. The role of GluN2A and GluN2B NMDA receptor subunits in AgRP and POMC neurons on body weight and glucose homeostasis. *Molecular Metabolism* 4, 2015; 678e691.
369. Tsutomu Sasaki, Yoshihiro Kinoshita, Sho Matsui et al. N-methyl-D-aspartate receptor coagonist D-serine suppresses intake of high preference food. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015; 309: R561–R575.
370. Tejas-Juarez JG, Cruz-Martinez AM, Lopez-Alonso VE, et al. Stimulation of dopamine D4 receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of male rats induces hyperphagia: involvement of glutamate. *Physiol Behav* 2014;133: 272–281.
371. Liu T, Kong D, Shah BP et al. Fasting activation of AgRP neurons requires NMDA receptors and involves spinogenesis and increased excitatory tone. *Neuron* 2012;73: 511–522.
372. Westerink BH, Kwint HF, de Vries JB. Eating-induced dopamine release from mesolimbic neurons is mediated by NMDA receptors in the ventral tegmental area: a dual-probe microdialysis study. *J Neurochem* 1997; 69: 662–668.
373. Carlo Cifani, Maria V. Micioni Di Bonaventura et al. Regulation of hypothalamic neuropeptides gene expression in diet induced obesity resistant rats: possible targets for obesity prediction?. *Front Neurosci*. 2015; 9: 187.

374. Torri C, Pedrazzi P, Leo G et al. Diet-induced changes in hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA in the rat hypothalamus. *Peptides* 2002;23(6):1063–8.
375. Sergeyev V, Broberger C, Gorbatyuk O, et al. Effect of 2-mercaptoacetate and 2-deoxy-d-glucose administration on the expression of NPY, AGRP, POMC MCH and hypocretin/orexin in the rat hypothalamus. *Neuroreport* 2000;11(1):117–21.
376. Alex K. Lee, Marjan Mojtahed-Jaberi, Theodosios Kyriakou et al. Effect of high-fat feeding on expression of genes controlling availability of dopamine in mouse hypothalamus. *Nutrition*. 2010; Apr; 26(4): 411–422.
377. JesseLea Carlin, Tiffany E. Hill-Smith et al. Reversal of dopamine system dysfunction in response to high fat diet. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21(12): 2513–2521
378. Kuo DY. Co-administration of dopamine D1 and D2 agonists additively decreases daily food intake, body weight and hypothalamic neuropeptide Y level in rats. *J Biomed Sci*. 2002; Mar-Apr;9(2):126-32.
379. Narayanaswami V, Thompson AC, Cassis LA et al. Diet-induced obesity: dopamine transporter function, impulsivity and motivation. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37(8):1095-103.
380. Alsjö J, Olszewski PK, Norbäck AH, et al. Dopamine D1 receptor gene expression decreases in the nucleus accumbens upon long-term exposure to palatable food and differs depending on diet-induced obesity phenotype in rats. *Neuroscience*. 2010; Dec 15;171(3):779-87.
381. Wang GJ, Volkow ND, Logan J et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 2001; Feb 3;357(9253):354-7.
382. Paul M. Johnson and Paul J. Kenny. Addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats: Role for dopamine D2 receptors. *Nat Neurosci*. 2010; 13(5): 635–641.
383. L. Moody, J. Liang, P.P. Choi, et al. Wheel running decreases palatable diet preference in Sprague–Dawley rats, *Physiol. Behav.* 150, 2015; 53–63.
384. N. Liang, N.T. Bello, T.H. Moran. Wheel running reduces high-fat diet intake, preference and mu-opioid agonist stimulated intake, *Behav. Brain Res.* 284 2015; 1–10.
385. Denis Richard. Cognitive and autonomic determinants of energy homeostasis in obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* advance online publication 30 June 2015.
386. Vucetic Z, Carlin JL, Totoki K, et al. Epigenetic dysregulation of the dopamine system in diet-induced obesity. *J Neurochem*. 2012 Mar; 120(6):891-8.
387. Krishna S, Keralapurath MM, Lin Z, et al. Neurochemical and electrophysiological deficits in the ventral hippocampus and selective behavioral alterations caused by high-fat diet in female C57BL/6 mice. *Neuroscience*. 2015 Jun 25;297:170-81.
388. Peter M Schmid, Iris Heid, Christa Buechler, et al. Expression of fourteen novel obesity-related genes in zucker diabetic fatty rats. *Cardiovascular Diabetology* 2012, 11:48.
389. Stranahan AM, Arumugam TV, Cutler RG, et al. Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nat Neurosci* 2008; 11(3):309–317.
390. A.M. Stranahan, E.D. Norman, K. Lee, et al. Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats, *Hippocampus* 18 (11), 2008; 1085–1088.
391. Ann Cashion, Ansley Stanfill, Fridtjof Thomas, et al. Expression Levels of Obesity-Related Genes Are Associated with Weight Change in Kidney Transplant Recipients. *PLOS ONE*, 2013; Volume 8, Issue 3. e59962.
392. Stofkova A, Skurlova M, Kiss A et al. Activation of hypothalamic NPY, AgRP, MC4R, and IL-6 mRNA levels in young Lewis rats with early-life diet-induced obesity. *Endocr Regul* 2009;43:99–106.

- 393.** F Rohner-Jeanraud, LS Craft, J Bridwell, et al. Chronic central infusion of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART 55-102):effects on body weight homeostasis in lean and high-fat-fed obese rats. *International Journal of Obesity*, 2002; 26, 143–149.
- 394.** Wortley KE, Chang GQ, Davydova Z, Fried SK, Leibowitz SF. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript in the arcuate nucleus stimulates lipid metabolism to control body fat accrual on a high-fat diet. *Regul Pept* 2004;117(2):89–99.
- 395.** Koylu EO, Couceyro PR, Lambert PD et al. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide immunohistochemical localization in the rat brain. *J Comp Neurol*. 1998;Feb 2;391(1):115-32.
- 396.** Ruth Gutierrez-Aguilar, Dong-Hoon Kim, Stephen C. Expression of New Loci Associated With Obesity in Diet-Induced Obese Rats: From Genetics to Physiology. *Obesity*, 2011; 20, 306–312.
- 397.** Chen H, Simar D, Morris MJ. Hypothalamic neuroendocrine circuitry is programmed by maternal obesity: interaction with postnatal nutritional environment. *PLoS ONE* 2009;4:e6259.
- 398.** RAH Adan, B Tiesjema, JJG Hillebrand et al. The MC4 receptor and control of appetite. *British Journal of Pharmacology*, 2006; 149, 815–827.
- 399.** Huxing Cui, Brittany L. Mason, Charlotte Lee, et al. Melanocortin 4 receptor signaling in dopamine 1 receptor neurons is required for procedural memory learning. *Physiol Behav*. 2012; 106(2): 201–210.

8. ÖZGEÇMİŞ

21.10.1982 yılında Elazığ'da doğdum. İlkokul, ortaöğretim ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 2002 yılında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde üniversite eğitimime başladım. 2008 yılında mezun olduktan sonra 2009 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime başladım. 2011 yılında aynı bölümde doktora eğitimime devam ettim. 2014 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'na Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı ile araştırma görevlisi olarak atandım. Aynı yıl 35. madde ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'na doktora eğitimimi tamamlamak için görevlendirildim. Halen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.