



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL OBEZİTE MODELİNDE EGZERSİZİN HİPOKAMPUS
PPAR GAMMA GEN İFADESİ VE ÖĞRENME İLE İLİŞKİSİ**

İbrahim YILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYO FİZİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Can DEMİREL

Gaziantep

2019

T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OBEZİTE MODELİNDE EGZERSİZİN
HİPOKAMPUS PPAR GAMMA GEN İFADESİ VE ÖĞRENME İLE
İLİŞKİSİ**

İbrahim YILMAZ

Tez Savunma Tarihi: 26.07.2019

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışmanın bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Can DEMİREL
Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Can DEMİREL

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmza

- 1. Prof. Dr. Nurten ERDAL**
- 2. Prof. Dr. Can DEMİREL**
- 3. Dr. Öğr. Üyesi Serkan GÜRGÜL**

BEYAN

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

26.07.2019

İbrahim YILMAZ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca desteğini, bilgisini ve tecrübelerini esirgemeyen, bana kıymetli zamanını ayıran, değerli hocam ve danışmanım Sayın Prof. Dr. Can DEMİREL' e teşekkür ederim ve minnettarlığımı bildiririm.

Çalışmamın moleküler biyolojik analiz kısmında laboratuvarını açan ve yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Sibel OĞUZKAN BALCI' ya teşekkür ederim.

Tez çalışmamda hem bilgisini hem de akademik yaşamımın başında karşılaştığım zorluklar karşısında benden manevi yardımını esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Serkan GÜRGÜL hocama teşekkür ederim ve gönül borcumu bildiririm.

Yüksek lisansım boyunca benden desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ömer Can DEMİRTAŞ' a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez boyunca yardımlarını esirgemeyen Biyofizik Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi ve arkadaşım Meltem ESKİOCAK' a, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencileri İbrahim Halil ÇİTÇİ' ye ve Zeynep ULUKÜTÜK' e teşekkür ederim.

Anneme ve babama, kız kardeşlerim Elif'e ve Esra Gizem'e desteklerinden ve sabırlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Bu yüksek lisans tez çalışması, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı tarafından TF. YLT. 17. 32 No' lu araştırma projesi olarak desteklenmiştir. Bu desteğinden dolayı birime bilhassa teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Obezite Tanımı ve Epidemiyolojisi	5
2.2. Obezite Etiyolojisi.....	6
2.2.1. Nöroendokrin nedenler	7
2.2.2. Genetik nedenler	9
2.2.3. Çevresel faktörler.....	10
2.3. Obezitenin Neden Olduğu Hastalıklar	11
2.4. Deneysel Obezitenin Teşhisi.....	13
2.5. Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörler	13
2.5.1. Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gamma (PPAR γ).....	16
2.5.2. Ppar γ ve kognitif fonksiyon	17
2.6. Egzersiz	18
2.7. Hipokampus	21
2.8. Öğrenme Hafıza ve Çeşitleri	23
2.9. Morris Su Tankında Öğrenme ve Hafıza Testi	27
3. ARAÇLAR GEREÇLER VE YÖNTEMLER	28
3.1. Öğrenme Deneyleri ve Doku Çıkarılması.....	28

3.1.1.	Deney hayvanlarının temini.....	28
3.1.2.	Çalışmanın deney grupları	28
3.1.3.	Hayvanların bakımı ve beslenmesi	28
3.1.3.1.	Yüksek yağlı diyetin hazırlanması	29
3.1.4.	Morris su tankı: Uzamsal öğrenme ve hafıza değerlendirilmesi.....	29
3.1.5.	Hipokampus dokusunun çıkarılması.....	31
3.2.	Genetik Analizler	32
3.2.1.	Total RNA eldesi (mrna)	32
3.2.2.	cDNA eldesi.....	33
3.2.3.	Primerin seçimi	34
3.2.4.	Gen ifade analizi	34
3.2.4.1.	qrt-PCR (Real Time-PCR)	34
3.3.	İstatistiksel Analiz.....	35
4.	BULGULAR	36
4.1.	Hayvanların Ağırlık Takibi Sonucu ve Lee İndeksi Sonucu	36
4.2.	Öğrenme/ Hafıza Deneyi Sonuçları	38
4.3.	Gen İfadesi Sonuçları	39
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	44
6.	KAYNAKLAR.....	54
		76
	ÖZGEÇMİŞ	77

KISALTMALAR VE SİMGELER

A/B	Ligand Bağımsız Transaktivasyon Domain
AF-1	Aktivasyon Fonksiyonu
AF-2	Aktivasyon Fonksiyonu 2
AGRP	Agouti İlişkili Protein
AP-1	Aktivatör Protein 1
A β	Amyloid Beta
BACE 1	B- site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1
BBB	Kan Beyin Bariyeri
BDNF	Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
CA	Cornu Ammonis
CART	Kokain ve Amfetamin İlişkili Transkript
CRP	C-reaktif Protein
Ct	Thresold Cycle
DG	Dental Gyrus
DM	Diabetes Mellitus
EC	Entorinal Alan
FABP	Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
FAT	Yağ Asidi Translokaz
FTO	Fat Mass and Obesity Associated Gen
GCL	Granule Cell Layer
GLUT4	Glikoz Taşıyıcı Tip 4
HDL	High Density Lipoprotein
HFD	Yüksek Yağlı Diyet
IL- 12	Interleukin 12
IL- 1 β	Interleukin 1 Beta
IL- 6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
INF γ	Interferon γ
LEPR	Leptin Reseptörü
LPL	Lipoprotein Lipaz

LXR α	Karaciğer X Reseptör Alfa
MCP 1	Monocyte Chemoattractant Protein 1
MCP 3	Monocyte Chemoattractant Protein 3
MCR	Melanokortin Reseptör
NF-kB	Nükleer Faktör kappa
NPY	Nöropeptit Y
PAI-1	Plasminojen Aktivatör İnhibitör 1
PCG- 1 α	PPAR γ Co- Activator 1Alfa
POMC	Pro-opiyomelanokortin
PPAR	Peroksizom Aktive Reseptör
PPAR α	Peroksizom Aktive Reseptör Alfa
PPAR β/δ	Peroksizom Aktive Reseptör Beta/Teta
PPAR γ	Peroksizom Aktive Reseptör Gamma
PPRE	Peroksizom Aktive Reseptör Cevap Element
RXR	Retonoid X Reseptör
SHBG	Seks Hormonu Bağlayan Globulin
STAT	Signal Transducer and Activators of Transcription
T3	Triiyodotironin
TNF α	Tümör Nekrosiz Faktör Alfa
TSH	Tiroit Bezi Uyarı Hormon
TZD	Thiazolidinedione
UCP1	Uncoupling Protein 1
WHO	World Health Organization
α - MSH	Alfa Melanosit Uyarıcı Hormon

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.1975-2016 yılları arasında Türkiye’de obezitenin prevalans değişimi	6
Şekil 2.2.1975-2016 yılları arasında Türkiye’de aşırı kiloluğun prevalans değişimi.....	6
Şekil 2.3.Arkuat çekirdek nöronlarının enerji homeostazisini kontrolü.....	8
Şekil 2.4. Bir PPAR'ın yapısı.	14
Şekil 2.5. PPAR’ ın ligand bağımlı transaktivasyon mekanizması	15
Şekil 2.6. PPAR’ ın transrepresyon mekanizması.....	15
Şekil 2.7. PPAR γ 3. Kromozomdaki lokasyonu.....	16
Şekil 2.8.Egzersizın Sağlığa Etki Mekanizmaları	21
Şekil 2.9.Hipokampusun Anatomik olarak yapısı. Koronal kesitten, 1- alveus, 2- stratum oriens, 3- stratum pyramidalis, 4- stratum lucidum, 5- stratum radiatum, 6- stratum lacunosum, 7- stratum moleculare. Gyrus dentatus: 8- stratum moleculare, 9- stratum granulosum, 10- stratum polimorfica, 11- fimbria hippocampi, 12 subiculum	22
Şekil 2.10.Öğrenme, hafıza çeşitleri ve beyindeki bölgeleri.....	26
Şekil 2.11.Deklaratif hafıza ve onun içerisinde olan çalışma ve referans hafızası	26
Şekil 3.1. Morris Su Tankı.....	31
Şekil 3.2. Hipokampus izolasyonu	31
Şekil 4.1.İlk 8 haftanın Lee indeksi değişim grafiği. K kontrol, Ob obez, K+Eg kontrol egzersiz, Ob+Eg obez egzersiz gruplarını temsil etmektedir.	36
Şekil 4.2.Birinci, dokuzuncu (egzersizin ilk haftası) ve on altıncı haftanın ortalama ağırlık değişim grafiği. K kontrol, Ob obez, K+Eg kontrol egzersiz, Ob+Eg obez egzersiz gruplarını temsil etmektedir.....	37
Şekil 4.3.Grupların ortalama platforma kaçış süresi grafiği. K kontrol, Ob obez, K+Eg kontrol egzersiz, Ob+Eg obez egzersiz gruplarını temsil etmektedir.	38
Şekil 4.4. Kontrol, obez, kontrol egzersiz ve obez egzersiz gruplarının ısı haritaları. ...	39
Şekil 4.5.Kontrol ve obez gruplarında PPAR γ geninin kat değişim grafiği. K kontrol, Ob obez gruplarını temsil etmektedir.	41
Şekil 4.6.Kontrol ve kontrol egzersiz gruplarında PPAR γ geninin kat değişim grafiği. K kontrol, K+Eg kontrol egzersiz gruplarını temsil etmektedir.	42
Şekil 4.7.Obez ve obez egzersiz gruplarında PPAR γ geninin kat değişim grafiği. Ob obez, Ob+Eg obez egzersiz gruplarını temsil etmektedir.	42
Şekil 4.8.Kontrol egzersiz ve obez egzersiz gruplarında PPAR γ geninin kat değişim grafiği. K+Eg kontrol egzersiz, Ob+Eg obez egzersiz, gruplarını temsil etmektedir.....	43

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1. Obezitede endokrin yapılar ve metabolik değişimler	9
Tablo 2.2. DuBois Bazal metabolizma hızı normal standartları ($\text{Kal m}^{-2} \text{ s}^{-1}$).....	18
Tablo 3.1. Yüksek yağlı diyetin içeriği	29
Tablo 3.2. Öğrenme deneyinde sıçanları suya atış noktaları	30
Tablo 3.3. DNA Genomik Eliminasyon Karışımı.....	33
Tablo 3.4. Reverse Transkripsiyon karışımı için bileşen oranları	33
Tablo 3.5. qRT-PCR’ da kullanılan reaksiyon bileşenlerinin oranları.....	34
Tablo 3.6. qRT-PCR Tepkime Koşulları	35
Tablo 4.1. İlk 8 haftanın ortalama ağırlık tablosu	36
Tablo 4.2. Morris Su Tankı Öğrenme/Hafıza parametreleri	38
Tablo 4.3. Grupların PPAR γ geni ortalama Ct değerleri	40
Tablo 4.4. Grupların GAPDH geni ortalama Ct değerleri	40
Tablo 4.5. Kontrol ve obez gruplarının genetik analiz veri özeti.....	40
Tablo 4.6.. Kontrol ve kontrol egzersiz gruplarının genetik analiz veri özeti	41
Tablo 4.7. Obez ve obez egzersiz gruplarının genetik analiz veri özeti	42
Tablo 4.8. Kontrol egzersiz ve obez egzersiz gruplarının genetik analiz veri özeti	43
Tablo 4.9. PPAR γ geni ifade düzeyinin kat değişim özet tablosu	43

ÖZET

DENEYSEL OBEZİTE MODELİNDE EGZERSİZİN HİPOKAMPUS PPAR GAMMA GEN İFADESİ VE ÖĞRENME İLE İLİŞKİSİ

İbrahim YILMAZ

Yüksek Lisans Tezi, Biyofizik Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Can DEMİREL

Obezite dünya popülasyonunda prevelansı artan, kompleks, multifaktoriyel ancak önlenilebilen bir hastalıktır. Obezite oksidatif stresin artmasına, mitokondriyel fonksiyon bozukluğuna ve insülin direncine neden olarak öğrenme ve hafıza gibi kognitif fonksiyonlarda bozulmalara neden olmaktadır. PPAR γ aktivasyonu inflamatuvar aracılarının gen ifadesini ve proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesini azaltarak inflamasyonun düzenlenmesine dahil olur. Ayrıca, PPAR γ doğrudan oksidatif stres ile ilgili antioksidan ve prooksidan genlerin ifadesini düzenlenmesine katılır. Uygun ligand agonistler kullanılarak obezitede PPAR γ 'nın aktivasyonunu sağlayarak insülin duyarlılığını geliştirmektedir. PPAR γ bu işlevlerinin kognitif fonksiyonu iyileştirdiği bilinmektedir. Çalışmamızda otuz iki adet wistar albino sıçan kullanıldı. Deneysel obezite oluşturmak ve deney sonuna kadar obezite durumunu devam ettirmek amacıyla obez grubu ve obez+egzersiz grubu yüksek yağlı diyetle 16 hafta süre ile beslendi. Obeziteyi tedavi edici yöntem olarak, kontrol+egzersiz ve obez+egzersiz grubuna çalışmanın dokuzuncu haftasında başlayan egzersiz uygulandı. Deneyin son haftası tüm gruplara Morris su tankında uzamsal referans hafıza testi yapıldı. Tüm hayvanlar kurban edilerek hipokampus dokusu izole edildi. Real- Time PCR ile hipokampusta PPAR γ geni ifade düzeyine bakıldı. Hafıza testinde, egzersiz uygulanan gruplar ile uygulanmayan grupların ortalama platforma kaçış süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($P<0.05$) Bunun sonucunda egzersiz yapılan grupların kognitif fonksiyon testinde daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Moleküler analiz sonucunda, egzersiz uygulanan gruplarda PPAR γ geni ifade düzeyinde egzersiz uygulanmayan gruplara göre arttığı ancak gruplar arası gen ifade düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P>0.05$). Sonuç olarak, egzersiz uygulanan grupların PPAR γ gen ifade düzeylerinde artış bulunmuştur aynı zamanda bu artışa bağlı olarak egzersiz gruplarının kognitif fonksiyonlarında da anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuç obeziteye bağlı kognitif fonksiyondaki performans farklılıklarında egzersizin etkinliğine moleküler düzeyde ip uçları vermektedir.

Anahtar kelimeler: Deneysel Obezite, PPAR Gamma, Öğrenme, Hafıza, Egzersiz

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN EXERCISE AND HIPPOCAMPUS PPAR GAMMA GENE EXPRESSION IN EXPERIMENTAL OBESITY MODEL

İbrahim YILMAZ

Master of Science Thesis, Department of Biophysics

Supervisor: Prof. Dr. Can DEMİREL

Obesity is a disease which is complex, multifactorial but preventable and the prevalence of which increases over world. Obesity causes oxidative stress, mitochondrial dysfunction and insulin resistance, hence it results in cognitive impairment. Activated PPAR γ reduces the gene expression of the inflammatory mediators and the production of proinflammatory cytokines. Also, PPAR γ directly modulate the gene expression of antioxidants and prooxidants genes related to oxidative stress. By using convenient agonists, the activation of PPAR γ improves insulin sensitivity in obesity. These functions of PPAR γ enhance the cognitive functions. Thirty-two wistar albino rats were used in the study. Obese groups were fed with high fat diet from the starting to the end for 16 weeks. Control+exercise and obese+exercise groups were exposed to an exercise training began at the ninth week of the study. At the last week, all rats' spatial reference memory was tested in Morris water maze. Then, all rats were sacrificed under anesthesia and hippocampus tissues were isolated. By using Real-Time PCR, PPAR γ gene expression was investigated. In cognitive function test, rats in exercise groups showed better performance than rats in non-exercise groups and there was a statistically significant difference among these groups ($P < 0.05$). This shows the beneficial effects of exercise on memory improvement. The gene expression of PPAR γ increased in exercise groups when comparing to non-exercise groups but there wasn't statistically significant difference between groups ($P > 0.05$). Finally, it has found an increase in PPAR γ gene expression level of exercise groups. Depending on this increase, it has also identified a statistically significant difference in cognitive function in the exercise groups. These results give a cue of efficiency of exercise in the cognitive function's performance variations in obesity.

Keywords: Experimental Obesity, PPAR Gamma, Learning and Memory, Exercise

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsan vücudu adipoz dokuda depolanmış halde bulunan esansiyel ve esansiyel olmayan (triacilgliserol gibi) lipitlerden oluşur ve obezite de genel olarak bu vücut yağlarının aşırı birikmesi olarak tanımlanır (1). Obezite dünya genelinde nüfusun üçte birini etkilemektedir ve bugünkü artış trendinin devam etmesi durumunda 2030 yılına kadar dünya nüfusunun % 38'i aşırı kilolu ve % 20' sinin ise obez olacağı hesaplanmaktadır (2). Obezite vücut metabolizmasını neredeyse tamamını olumsuz etkiler ve diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve kolon, rektum, gastrik kardia, karaciğer, pankreas böbrek, özofagus al adenokarsinoma gibi kanser türleri için risk oluşturmaktadır (2,3). 2015 verilerine göre Avrupa' da Türkiye obezite prevalansı en yüksek ülke olmuştur (4).

Obezitede kognitif fonksiyon bozukluğunda öğrenme ve hafıza için önemli beyin bölgelerini de kapsayan merkezi sinir sistemini etkilediği son zamanlarda yapılmış çalışmalar ile gösterilmiştir (5). Artan adipozite temporal, oksipital ve frontal loblar ile hipokampusta hacimsel azalmaya neden olmaktadır (5). Kognitif bozulmaya neden olan mekanizmalar olarak obezitede artmış adipozite ile yükselmiş seviyelerde sitokinlerin (IL-6, TNF α ve CRP gibi) neden olduğu sistemik inflamasyon veya kronik düşük derece inflamasyon olarak gösterilmiştir (5). Bu sitokinlerin periferde uyarılmasıyla, beyinde mikrogliya ve astrositlerin aktifleşmesini, aktifleşince proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesine neden olarak nöroinflamasyona yol açmaktadırlar (6). Nöroinflamasyonun artmasıyla beyinde yapısal ve fonksiyonel bozulmalara neden olmaktadır (6).

Egzersiz alışkanlık edilmesi durumunda vücutta biriken yağlar için önemli bir panzehirdir. Hali hazırda bilinen obezitenin kişinin biyolojik ihtiyacından fazla vücut yağlarının aşırı birikmesidir (7). Egzersiz gıda alımını düzenler ve vücut enerji dengesini, enerji harcama yönüne kaydırır ve ağırlık artışını kontrol altına aldırır (7). Egzersiz ile vücut ağırlığı azalmakta, obezite önlenmekte, sistemik inflamasyon azalmakta ve insülin direnci iyileşmektedir (8). Nörogörüntüleme yaklaşımlarına dayanan bilimsel kanıtlar fiziksel aktivitenin insan yaşamında kognitif sağlığı geliştirdiğini göstermiştir. Fiziksel aktiviteler nöroplastisiteyi arttıran önemli bir faktördür (9). Fiziksel aktivite, hayvan çalışmalarında hipokampusta nörojenezi,

sinaptogenezi, anjiyogenezi ve nörotrofik faktörleri (IGF-1 ve BDNF) arttırmakta ve uzamsal hafızayı geliştirmektedir (9). İnsan çalışmalarında ise frontal ve hipokampal bölgede boz madde hacmini, nörotrofik faktörleri arttırdığı, öğrenme, hafıza, dikkat işlemlerini geliştirdiği ve kognitif bozulmayı engellediği gösterilmiştir (9).

PPAR γ diğer PPAR' lar nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olup transkripsiyon faktörüdür (10). PPAR γ adiposit farklılaşmasının, yağ asidi depolanması, glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır (10). PPAR γ antidiyabetik ilaçların hedefinde yer almaktadır, TZD ilaçları gibi agonistler TNF- α gibi sitokinlerin etkilerine karşı insülin direncini iyileştirir (10). PPAR γ agonistleri Alzheimer hastalığı, beyin yaralanmaları, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda etkinliği bilinmektedir (10). PPAR γ anti-inflamatuvar etkiye sahiptir (11). PPAR γ agonistleri monositlerin ve makrofajların negatif düzenleyicisi olarak davranır ve nöroinflamasyona neden olan TNF- α , IL- β , IL- 6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini engeller (11).

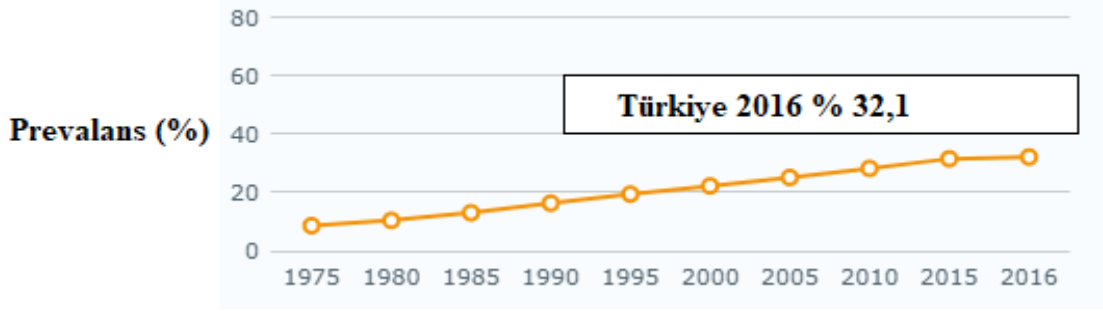
Çalışmamızda sıçanlar yüksek yağlı diyetle beslenip obez yapılmıştır (12). Obeziteyi tedavi edici ve kognitif fonksiyon geliştirici yöntem olarak egzersiz uygulaması verilmiştir (13). TZD ilaçları ile PPAR γ aktifleşerek kognitif bozulmayı düzenlediği çalışmalar ile gösterilmiştir (14). Ancak çalışmamızın amacı non-farmakolojik yaklaşımlardan biri olan egzersiz ile PPAR γ arasındaki olası ilişkiyi araştırarak obezite ve kognitif hasar tedavisinde egzersizin moleküler yollar ve sistemler üzerine etkilerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite Tanımı ve Epidemiyolojisi

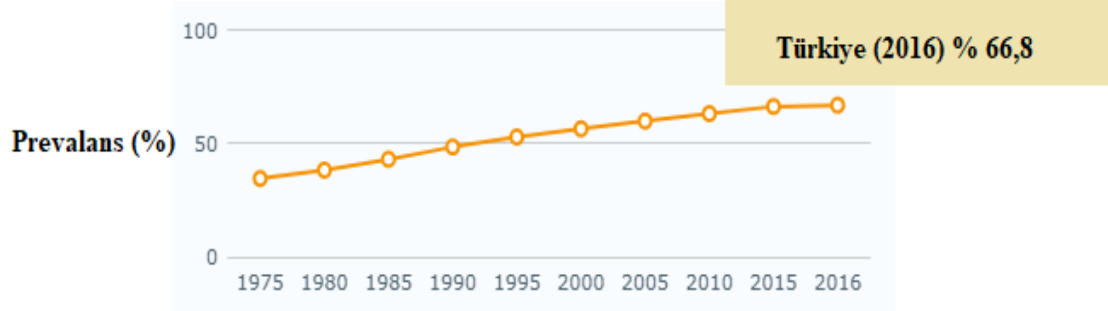
Obezlik, bugün dünya nüfusunun üçte birinden fazlasını etkileyen, aşırı kiloya eşlik eden büyük ölçüde önlenabilir, karmaşık, çok faktörlü bir hastalıktır (2). Obezite kendisi bir hastalık olmasının yanında, hafif, kronik ve sistemik inflamasyon, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, bazı kanser türleri ve diğer olumsuz patolojik durumlar ile ilişkilidir (15). Dünya sağlık örgütü 2016 verilerine dayanarak, dünya genelinde obezite 1975'ten bu yana yaklaşık 3 katına çıkmıştır (16). Yine 2016 yılında 1.9 milyar yetişkinden fazla, 18 yaş ve üzeri, aşırı kilolu olarak kayıtlara geçmiştir (16). Bu sayının 650 milyonu ise obezdir (16). On sekiz yaş ve üzeri yetişkinlerin % 39'u aşırı kilolu, % 13'ü obezdir (16). Aynı yılın verilerine göre beş yaşın altı 41 milyon çocuk aşırı kilolu ya da obez olduğu rapor edilmiştir (16). Beş ve 19 yaş arası 340 milyonu aşkın çocuk ve ergenlik çağı çocuklar aşırı kilolu ve obez oldukları tespit edilmiştir (16). Obezite gelişmiş ülkelerde daha yaygın olmakla birlikte son yıllarda gelişmekte olan ülkelerde de belirgin bir şekilde artmıştır (17). Obezite aynı hız ile devam ederse 2030 yılına kadar 2.16 milyar insanın (% 38) aşırı kilolu, 1.12 milyar insanın (% 20) obez olacağı bildirilmiştir (17). Dünya sağlık örgütü (WHO) vücut kitle indeksini kullanarak, yetişkinler için vücut kitle indeksi 25 kg/m^2 ve daha büyük olanları aşırı kilolu, 30 kg/m^2 ve üzeri olanları ise obez olarak sınıflandırmaktadır (18). Vücut kitle indeksi büyümenin dinamiklerinden etkilenir bu nedenle yetişkinlerde kullanılan kriterler çocuklarda kullanılamaz (19). WHO' nun yaşlara göre çocukluk obezitesini sınıflandırmak için Vücut kitle indeksi Z-skorlarını kullanmaktadır; buna göre, 5 yaş altı çocuklar için vücut kitle indeksi skoru > 3 ise obez, $2 < \text{vücut kitle indeksi Z-skoru} \leq 3$ ise aşırı kilolu, $-3 < \text{vücut kitle indeksi Z-skoru} \leq 2$ ise normal kilolu olarak kabul edilmektedir (19). 5 yaş ve üzeri çocuklar için vücut kitle indeksi Z-skoru > 2 ise obez, vücut kitle indeksi Z-skoru ≤ 2 ise aşırı kilolu, $-2 < \text{vücut kitle indeksi Z-skoru} \leq 1$ ise normal kilolu kabul edilmektedir (19). Türkiye'de son 20 yılda hem yetişkin hem de çocuklarda aşırı kiloluluğun/obezitenin prevalansı önemli derecede artmıştır (20). Yetişkin ve çocukluk obezitesi önemli ve alarm seviyede bir sağlık konusu haline gelmiştir (20).

2017 yılı WHO'nun Türkiye verilerine göre, obezite prevalansı 1990 yılında % 19.4 iken 2010 yılında % 28.2, 2016 yılında ise % 32.1 değerine ulaşmıştır (Şekil 2.2) (18).



Şekil 2.1.1975-2016 yılları arasında Türkiye’de obezitenin prevalans değişimi

2016 yılına ait WHO yetişkin 18 yaş üzeri yaş standardizasyonu değerlendirmesine göre her iki cinsiyete ait aşırı kiloluğun Türkiye prevalansına ait yıllara göre değişimleri Şekil 2.1’ de gösterilmiştir (18).



Şekil 2.2.1975-2016 yılları arasında Türkiye’de aşırı kiloluğun prevalans değişimi

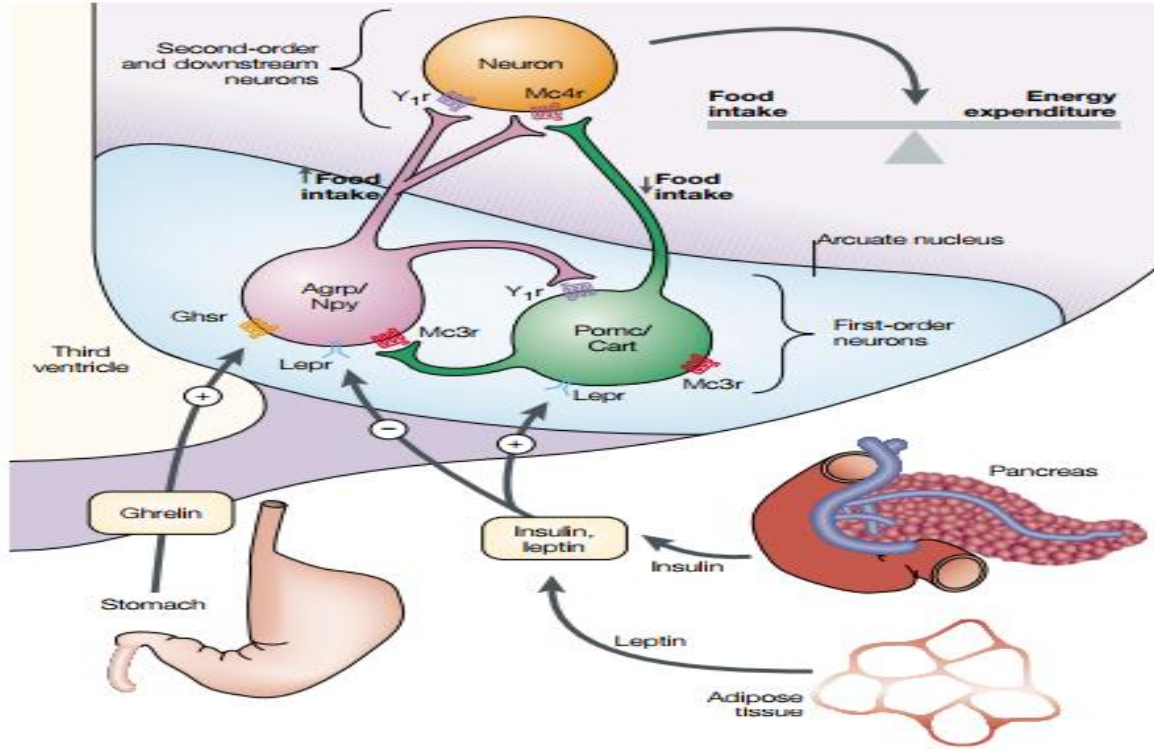
2.2. Obezite Etiyolojisi

Termodinamiğin birinci kanuna dayanan basitleştirilmiş görüşe göre artan yağ depolanması, kalori alınımı ve enerji harcanış arasındaki dengesizlikten oluşur (15). Termodinamiğin bu kanuna göre belli zaman boyunca vücut ağırlığı değişmiyorsa enerji alımı, harcanmasına eşittir (21). Enerji dengesi, üç temel bileşene sahiptir; enerji alımı, harcanması ve depolanması. Bu görüşe göre, obezite, düşük fiziksel aktivite (sedanter yaşam tarzı) ve kişinin ihtiyacından fazla yüksek enerjili besinlerin tüketiminin sonucudur (15). Obezite çok değişik sebeplere bağlı olabilir (22). Bunlar, nöroendokrin nedenler, genetik nedenler ve diğer nedenler gibi başlıklar altında incelenebilir.

2.2.1. Nöroendokrin nedenler

Enerji alımının ve harcanmasının düzenlenmesi merkezi sinir sistemi tarafından yapılmaktadır ve burada hipotalamu önemli bir rol oynamaktadır (23,24). Hipotalamus bir yemek sonunda ya da vücut enerji depolarından sinyal alır. Bu sinyaller değerlendirilir ve gelecek besin alımının belirlenmesine ve harcanmasına yardımcı olur (23). Enerji harcanması adipoz dokuda ısı üretim (termogenez) değişimi tarafından düzenlenebilir ve bu hipotalamus tarafından kontrol edilen sempatik sinir sistemine dayanır (23). Beslenme ve enerji düzenlenmesinin nöroendokrin nedenlerine bakacak olursak; hipotalamusta bulunan çeşitli sinirsel merkezler beslenmenin kontrolüne dahil olur (25). Hipotalamik lateral çekirdeğin uyarılması aşırı iştahla yemek yenmesine neden olurken, harabiyet olması durumunda ise yemek yemeye karşı isteksizlik, gözle görülür kilo kaybı, kaslarda zayıflama ve metabolizma hızının azalmasına neden olur (25). Ventromediyal çekirdekler, beslenme ile ilgili tokluk hissini oluşturur, hatta iştah açan yemeklere bile tokluk olduğu gözlemlenir (25). Çekirdeklerin zarar görmesi durumunda ise aşırı iştaha sebep olarak oburluğa neden olur (25). Paraventriküler çekirdekteki lezyonlar aşırı iştaha sebep olurken, dorsomediyal çekirdekte oluşan lezyonlar ise genellikle iştahı keser (26). Arkuat çekirdek, sindirim sisteminden ve yağ dokularından salınarak besin alımını ve enerji harcanmasını düzenleyen birçok hormonların birleştiği hipotalamus bölgesidir (26). Hem iştahı hem de enerji harcanmasının kontrolü için önemli olan hipotalamusun arkuat çekirdeğinde iki belirgin nöron bulunmaktadır, birincisi, α -melanosit-uyarıcı hormon (α -MSH) ile birlikte kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART) üreten pro-opiomelanokortin (POMC) nöronları, ikincisi ise oreksijenik madde olan nöropeptit Y (NPY) ve agouti-ilişkili protein (AGRP) üreten nöronlardır (26). POMC nöronlarının aktivasyonu yiyecek alımını azaltır ve enerji alımını artırır. Öte yandan, NPY-AGRP nöronları yiyecek alımını artırıp, enerji harcanmasını azaltır (26). Arkuat çekirdeğin nöronları enerji depolarını düzenleyen sinirsel ve periferel sinyallerin çoğunun birleşim yeridir (26). Bu nöronlar leptin, insülin, kolesistokinin ve grelini kapsayan iştahı düzenleyen hormonların ana hedefi olarak görülmektedir (26). POMC nöronları, özellikle paraventriküler çekirdeğin nöronlarında bulunan melanokortin reseptörlerini (MCR) etkileyen α -MSH serbestler (26). En az beş çeşit MCR bulunur, bunlardan özellikle MCR-3 ve MCR-4 besin alımını ve enerji dengelenmesinde önemlidir (26). Bu reseptörlerin aktivasyonu enerji harcanmasını artırırken besin alımını azaltır (26).

Hipotalamik melanokortin sistem vücutta enerji depolarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve bu yolağın bozulması aşırı obezite ile ilişkilendirilir (26). NPY ayrıca arkuat çekirdeğin oreksijenik nöronlarından salınır ve vücudun enerji depoları düşük olduğu zaman oreksijenik nöronlar aktive olur ve NPY salar. NPY iştahı uyarır, POMC nöronlarının ateşlemesi azalır ve böylece melanokortin yolağın aktivitesi düşer ve yine iştah uyarılır (27). MCR-3 ve MCR-4'ün doğal antagonisti olan AGRP, hipotalamusun oreksijenik nöronlarından salınır ve MCR'leri uyaran α -MSH'ın etkisini engelleyerek beslenmeyi artırır (Şekil 2.3) (28) (27). Ghrelin, köken olarak mideden izole edilen ancak gastrointestinal sistem, pankreas, ovaryum ve adrenal korteks gibi diğer periferal dokulardan da tespit edilmiş sirküle bir peptid hormondur (29). Ghrelin, periferal olarak oreksijenik rol oynayan tek hormondur, iştahı uyarmadan sorumludur (29). Leptin, adipositlerin bir ürünüdür, adipoz enerji rezervleri hakkında beyini bilgilendirmeden sorumlu baskın uzun dönem sinyal gibi davranır. Leptin iştah düzenleyici nöronların reseptörüne ve hipotalamusun vücut enerji depoları durumu hakkında bilgi veren arkuat çekirdekteki kendi reseptörlerine (LEPr) bağlanır ve iştahı azaltır (29).



Şekil 2.3. Arkuat çekirdek nöronlarının enerji homeostazisini kontrolü (15)

Şekil 2.3 de görüldüğü üzere insülin ve leptin hormonları AGRP/NPY nöronlarını inhibe eder ve komşu POMC/CART nöronlarını uyarır (28). Düşük insülin ve leptin seviyelerinin, POMC/CART nöronlarını inhibe ederken, AGRP/NPY nöronlarını aktive ettiği düşünülmektedir (28). Ghrelin AGRP/NPY nöronlarını aktive eder bu nedenle besin alımını uyarır (28).

Obezite ve aşırı kiloluluk bir takım endokrin ve metabolik değişime sebep olur bunlar aşağıdaki tablo 2.1’ de gösterilmiştir (30).

Tablo 2.1. Obezitede endokrin yapılar ve metabolik değişimler

Endokrin bez	Hormonal değişim
Endokrin pankreas	Hiperinsülinemi
Adipoz doku	Hiperleptinemi Adiponektin azalma
Hipofiz bezi	Bazal ve uyarılmış büyüme hormonun (GH)’ da azalma Prolaktin uyaranlara azalmış cevap
Gonadlar	Kadın: azalmış Seks Hormonu Bağlayan Globulin (SHBG) Artmış serbest estradiol ve testesteron Erkek: azalmış SHBG Azalmış total ve serbest testesteron
Adrenal bezler	Artmış serbest üriner kortizol ve normal plazma kortizol
Gastrointestinal hormonlar	Grehlin azalması
Tiroit bezi	TSH (Tiroit bezi uyarıcı hormon) ve serbest T3 (Triiyodotironin) artışı

2.2.2. Genetik nedenler

Obezitenin etyolojisine dahil olan genler, açlık ve tokluk sinyallerinin iletilmesi ilgili peptitleri kodlayan genler ile adiposit büyümesi ve farklılaşmasına ve enerji harcanması kontrolüne dahil olan genleri içerir (31). İştahın düzenlenmesinde görev alan proteinlerin kodlanmasında ve sentezinde yer alan genlerdeki mutasyonlar obezitenin gelişmesiyle ilişkili patolojik değişimlerden sorumludur (31). Leptin, leptin reseptörü

(LEPR), karboksipeptidaz E , oreksijenik agouti proteindeki prohormon konvertaz 1 (insülin ve proopiomelanocortin, POMC işlemine dâhil olan) ve POMC 6-8'de gözlenen mutasyonlar monogenik obeziteye neden olmaktadır (31). Ayrıca MCR 3 ve 4'ü kodlayan genlerdeki mutasyonların da obeziteye sebep olduğu bildirilmiştir (31). Obezitenin oluşumunda olası etkilerinden dolayı FTO (Fat mass and obesity associated gen) geni yaygın olarak çalışılmıştır (31). Bu gen çok fazla ekspire olduğu kişilerde devamlı aşırı kilo alımını tetiklediği kabul edilir (31). Pleiotropik etkisi bilinen bazı insan genlerindeki mutasyonlar morbid obezite ile ilişkilidir (31). Genetik sendromlar obezite ile ve gelişimsel gecikme ile ilişkilendirilmekte ya da ilişkilendirilmemektedir (17). Prader-Willi sendromu, bir otozomal baskın hastalıktır ve klinik olarak bu sendrom çocukluk obezitesi ile tanımlanır (31). Alström–Hallgren sendromu otozomal çekinik bir hastalıktır (31). Bu sendromda obezite genellikle iki yaşından sonra oluşur ve vücut ağırlığı, yaşı normal ağırlığından % 100 daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (31). Cohen sendromu da bir otozomal çekinik hastalıktır ve beş yaşından itibaren obezite gözlenmektedir (31). Poligenik obezitenin değişkenliği özellikle bir obez kişiden diğerine değişir bu yüzden, poligenik obezite çalışmaları monogenik obeziteden daha karmaşıktır (17). Poligenik obezite monogenik obeziteye göre obezite karakteristiklerinde önemli bir rol oynamaz (17). Obeziteyle ilişkili aday genler, enerji alımını düzenleyen NPY ya da leptin gibi proteinleri kodlayan genleri, UCP1 (Uncoupling Protein 1) ya da β 3- adrenoreseptör gibi enerji harcanmasını kontrol eden genleri hedef alır (23).

2.2.3.Çevresel faktörler

Çoğu obezite vakalarında, obezitenin görülmesi, biyolojik bir eğilimin çevresel faktörler ile etkileşmesine bağlıdır (32). Yeme, sigara, sedanter yaşam, alkol tüketimi, uyku, boya göre vücut ağırlığı ve stres gibi hayat tarzı seçimi sağlığı olumsuz etkileyebilir (33). Obezite de bu hayat tarzının bir sonucu olup kişinin sağlığını bozar (33). Belli genler kişinin obeziteye yatkınlığına yol açsa da mevcut obezojenik ortam bir yandan fiziksel aktivite ihtiyacını azaltarak, ucuz, enerjisi fazla besinlere erişimi kolaylaştırıp obezitenin gelişimine neden olmaktadır (34).

Fiziksel aktiviteye daha az erişim, okullarda daha az beden eğitimi, televizyon izleme, internette dolaşma ve video oyunları oynama gibi sedanter davranışlarda çok vakit harcanması kalori harcanmasını azalmaktadır (35).

Vücut ağırlığının artışı, psikotropik, diyabetik, antihipertansif, steroid, antihistaminik, proteaz inhibitörleri ve doğum kontrol gibi ilaçların kullanmasıyla ilişkidir (35).

Uyku eksikliği artmış vücut ağırlığı ile ilişkilendirilmektedir (35). Bazı çalışmalar gece başına uyuma süresi vücut kitle indeksi ile negatif korelasyonda olduğunu ve uyku kısıtlaması açlığı ve iştahı arttırdığını göstermiştir (35).

2.3.Obezitenin Neden Olduğu Hastalıklar

Çalışmalarda, obeziteye eşlik eden hastalıkların tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve hipertansiyon olduğunu gösterilmiştir (36,37). Hipertansiyon, arteriyel basınç ile natriuresis arasındaki ilişkinin anormal olduğu zaman oluşmaktadır (37,38). Genel olarak, gelişmiş sempatik tonus, renin anjiyotensin sistemin aktivasyonu, hiperinsülinemi, böbreklerdeki yapısal değişimler, leptin gibi adipokinlerin salınması basınç-natriuresis eğrisinde obezite ile ilişkili değişimlerden sorumlu faktörlerdir (37). Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofi, atriye fibrilasyon ve konjestif kalp yetmezliğini kapsayan sekel ile ilişkilidir (37). Obez olan kişilerde obez olmayan kişilere göre yapısal kardiyovasküler anormallikler daha olasılıkla gelişmektedir (37).

Obezite böbrek hastalıklarının gelişmesinde güçlü bir risk faktörüdür (39). Obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi kronik böbrek hastalığı riskini arttırmaktadır (39). Diyabetes mellitus, hipertansiyon, adiponektin, leptin ve resistin gibi adipoz dokudan salınan endokrin aktivite obezitenin böbreğe olan zararlı etki mekanizmalarıdır (39).

Obezite kardiyasküler hastalıkları için bir ana risk faktörüdür (40). Obezitenin, kalpte yapısal ve fonksiyonel değişikliklere, hemodinamik ve sol ventrikül yapısına ve fonksiyonuna olumsuz etkisi olmaktadır (40). Bu nedenle, obezite kalp yetmezliğinin prevalansında artışa sebep olmaktadır (40).

İnsülin, kan glikozunu iskelet kası, yağ ve kalp gibi insüline duyarlı dokulara alımını tetikleyerek azaltır (41). Ayrıca karaciğerden, böbrekten ve kan glikozu kontrolündeki ince bağırsaktan glikoz üretimini engeller (41). İnsülin direnci, insüline duyarlı dokunun bu hormona cevabı kaybetmesiyle oluşur (41). İnflamasyon, artmış sayıda beyaz kan hücreleri, sirkülasyonda ve dokuda artmış proinflamatuvar sitokinler ile nitelendirilen fizyolojik bir işlemdir (41). Obezitede kronik ve düşük derece inflamasyon görülmektedir (41). Obezite ilişkili inflamasyon adipoz doku ve karaciğerden yükselmiş

makrofaj ve proinflamatuvar sitokinler ile başlamaktadır ve oluşan inflamasyon insülin direnci ile ilişkilendirilir (41). Yapılan çalışmalar, insülinin mitokondriyal biyogenezi uyardığı, kilo kaybından ve insülin direncinin gelişmesinden sonra mitokondriyal sayıda ve fonksiyonda değişim olmadığı, azalmış mitokondriyal fonksiyonun daha iyi bir insülin hassasiyeti ile ilişkili olduğu göstermektedir (41). Bütün bunlar, mitokondriyal aktivasyonun insülin direncine sebep olabileceğinin kanıtlarını desteklemektedir (41). Hiperinsülinemi açlık durumunda plazma insülinin yüksek seviyelerde olduğu ve genel olarak bu durumun insülin direncine yol açtığı iddia edilmiştir (41). Bunların yanında genetik arka plan, yaşlanma, lipotoksisite, endoplazmik retikulum stresi, hipoksi, oksidatif stres insülin direncine neden olmaktadır (41).

Diabetes mellitus (DM) karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını değiştiren kronik bir hastalıktır (42). DM'a, pankreasın β -Langerhans adacık hücrelerinin insülin üretme yeteneğini kaybetmesinden ya da perifer dokulara insülin alımının bozulmasından kaynaklanmaktadır (42). DM, tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki kategoriye ayrılır (42). Tip 2 diyabet, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının bozulması ile nitelendirilir ve bozulmuş insülin salınımı, insülin direnci ya da her ikisinin birleşiminden doğar (43). Çoğu obez kişilerde tip 2 diyabet gelişirse de fazla ağırlık tip 2 diyabet için bir risk faktörüdür (44). Obezite ve tip 2 diyabet arasındaki bağlantı, proinflamatuvar sitokinler (tumor necrosis factor ve interleukin-6), insülin direnci, bozulmuş yağ asidi metabolizması ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve endoplazmik retikulum stresi gibi hücresel işlemlerdir (44). Bunlara ek olarak yapılan genetik çalışmalar obezite ve diyabet için ortak patofizyolojik yollar ortaya koymaktadır (44). Tip 1 diyabet insülin üreten beta hücrelerinin parçalanmasıyla pankreasın fonksiyonunun bozulması olan bir inflamatuvar otoimmün hastalıktır (45). Çoğunlukla çocukluk ve yetişkinliğin erken dönemlerinde teşhis edilmiştir (45). 2001 yılında Hızlandırıcı Hipotezi, fazla adipozitenin glukotoksisiteye yol açtığını, diyabetle sonuçlanan immunojenliği arttıran β – hücresi apoptosisini hızlandırdığını öne sürmüştür (46). Otoimmünitenin tetiklenmiş olduğu yerde fazla adipozite insülin direncine yol açar bu da β - hücrelerinin apoptosisini ve immün hasarı hızlandıran β -hücresinin aşırı dolmasına neden olur (46). İnsanlarda obezite özellikle hipokampusu dayanan deklaratif hafıza kognitif bozuklukla ilişkilidir (47,48). Kemirgenlerde ise yüksek yağlı diyetle oluşturulan obezite hipokampusu bağlı öğrenme ve hafıza işlemlerini bozmaktadır (47,49). Yüksek yağlı diyetle beslenme hipokampusu bağlı hafıza harabiyetinde inflamasyon bir potansiyel

mekanizma olarak öne sürülmüştür (47). Düşük seviyelerdeki proinflamatuvar sitokinler hafıza oluşumunu kolaylaştırırken, interleukin -1 beta gibi sitokinlerin yüksek seviyelerde olması hafıza harabiyetine neden olmaktadır (47,50). Obezitenin komplikasyonları arasında ileri kognitif bozukluk olan demans ve Alzheimer hastalığı dikkat çekmekte olup yapılan çalışmalar, obezite, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (51,52,53). Beyinde insülin düzenlenmesinin bozulması beyin hastalıklar için ana rol oynamaktadır (51,54). İnsülinin, nöronal poliferasyon, apoptosis, sinaptik iletim, nöronal dejenerasyon ve öğrenme-hafızadaki rolü açısından beyin için, özellikle insülin reseptörü açısından zengin hipokampus için önemlidir (51,55,56). İnsülin kan beyin bariyerinde (BBB) beyne doymuş taşıma sistemi ile taşınır. Obezitede, inflamasyon durumunda yüksek seviyelerdeki inflamatuvar sitokinler kan beyin bariyerinin harabiyetine neden olması ile insülinin taşınmasında meydana gelen bozulma, beyinde çok miktarda insülinin olmasına neden olmaktadır ve obez kişilerde bu nörodejeneratif hastalıklar açısından yüksek risk oluşturmaktadır (56,57,58,59).

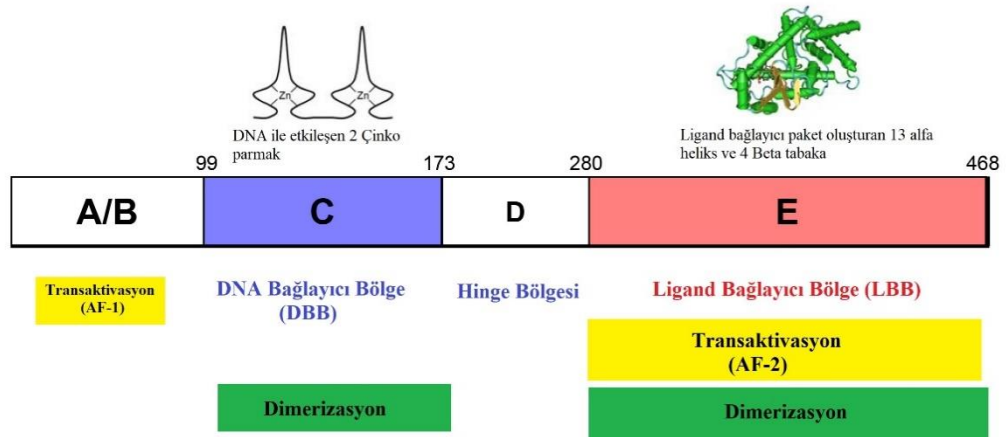
2.4. Deneysel Obezitenin Teşhisi

Lee indeksi hızlı ve doğru bir yolla obezite oluşturulan deney hayvanlarında obezite teşhisi konmak amacıyla kullanılır (60). Lee tarafından 1928 yılında önerildi ve obezite hesabı Bernardis ve Patterson tarafından tanımlanmıştır (60). Nazoanal uzunluk boy olarak kabul edilir. Vücut ağırlığının (g) 1/3 kuvveti nazoanal uzunluğa (cm) bölünerek Lee indeks değeri bulunur (60,61). Bu değer 0.3' ün altında ise deney hayvanı normal, üzerinde ise obez kabul edilir (60,61).

2.5. Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörler

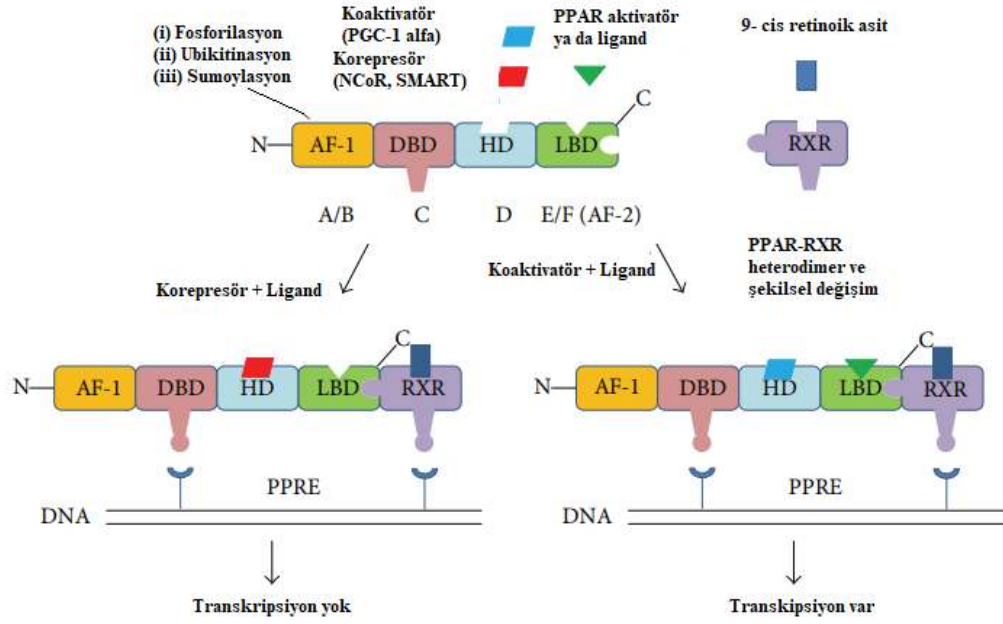
Peroksizom, H₂O₂ tabanlı respirasyon, yağ asitlerinin β - oksidasyonu ve kolesterol metabolizmasını gerçekleştiren çoğu bitki ve hayvan hücrelerinde bulunur (10). Peroksizom aktive reseptör proteinleri (PPARlar) 48 üyesi bulunan nükleer hormon reseptör süper ailesine aittir (10). PPAR' ların transkripsiyonel aracı olarak merkez rolleri, lipid metabolizması, glikoz homeostasisi, hücre farklılaşması, obezite, kanser gibi önemli metabolik işlemleri düzenlerler (62). PPAR' lar 3 farklı izoforma sahiptir; PPAR α , çoğunlukla yüksek yağ asidi katabolizmasına sahip kahverengi adipoz doku, karaciğer, böbrek, kalp, barsak gibi dokularda ifade olurlar (63). PPAR β/δ , cilt, gut

(gastrointestinal sistem), plasenta, iskelet kası, adipoz doku ve beyinde ekspresyon olur (63). PPAR γ gut, vasküler hücreler ve çeşitli ümmün ve inflamatuvar hücrelerde, hipokampusu da içeren beyin dokularında ifade olmaktadır (63,64,65). PPAR'lar 4 fonksiyonel domaine sahiptirler (64). A/B (ligand-bağımsız transaktivasyon domaini) domaini N- terminalinde bulunur ve aktivasyonu AF-1(Aktivasyon Fonksiyonu) ligand ile kontrol eder, C ve D domainleri 2 çinko parmak motifi ve bir kenetlenme domaini içeren DNA bağlayıcı domain bulundurur, bu, Peroksizom proliferatör cevap elementin (PPRE) bağlanmasını kolaylaştırır (64,66). C terminali ya da ligand bağlayıcı domain, ligand özgüllüğünden ve hedef gen ifadesini arttıran PPRE' e bağlı PPAR'ın aktivasyonundan sorumludur (66). AF-2 için, bir özel bağlayıcı domain ve transaktivasyon domaini içerir (64). D domaini kofaktörler ve korepresörler için bir kenetlenme yeri oluşturur (66). C domaini ligand bağımlı AF-2 yoluyla transaktivasyon için kofaktör kullanır (66).



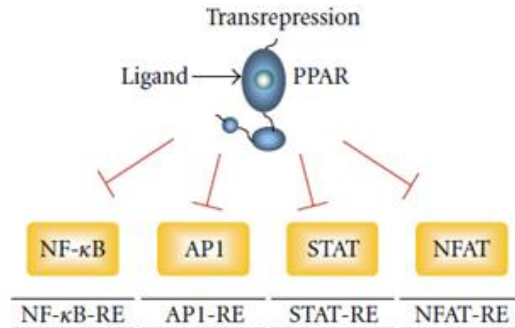
Şekil 2.4. Bir PPAR'ın yapısı.

PPARlar temelde iki mekanizma ile gen ifadesini düzenler. Bu mekanizmalar transkripsiyonel aktivasyon ve transkripsiyonel represyondur. Transaktivasyon; PPAR'lar endojen ya da sentetik ligandlar ile aktive olduğunda, 9- cis retonoik asit (retonoid X reseptör; RXR) ile heterodimer oluşturur, PPAR-RXR'de bir şekilsel değişiklik meydana gelir, bu korepresör kompleksinin ayrışmasını tetikler (66). PPAR-RXR heterodimeri hedef gende promotor bölgedeki PPRE' e bağlanır ve sonra koaktivatör/korepresör dinamiğini değiştirir böylece gen ifadesini ayarlamış olur (66).



Şekil 2.5. PPAR' ın ligand bağımlı transaktivasyon mekanizması

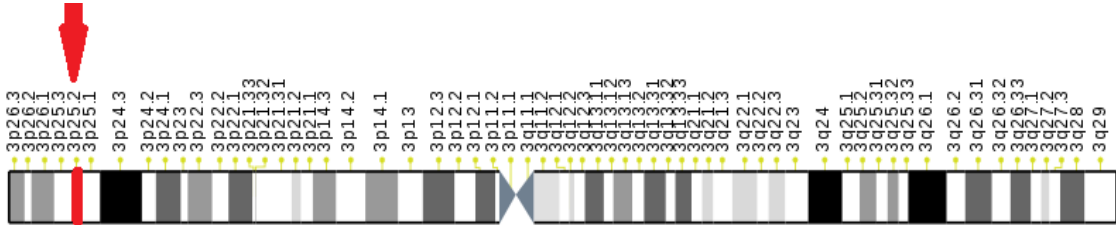
PPAR' lar ayrıca DNA bağımsız mekanizma olan ligand bağımsız transrepresyon ve ligand bağımlı transrepresyon yoluyla da transkripsiyonu düzenler. Örneğin, aktive olmuş PPAR-RXR heterodimerinin AP-1, NF-kB, STAT gibi diğer transkripsiyon faktörleri ile fiziksel olarak etkileşir. Bu etkileşim, transkripsiyon faktörünün kendi cevap elementine bağlanmasını engeller, bu ise transkripsiyon faktörünün gen transkripsiyonunu tetikleyen yeteneğini engellenmesine neden olur. PPARların anti-inflamatuar etkilerinin çoğu transrepresyon ile gerçekleşmektedir (67).



Şekil 2.6. PPAR' ın transrepresyon mekanizması

2.5.1. Peroksisom Proliferator Aktive Reseptör Gamma (PPAR γ)

PPAR γ , üç PPAR izoformundan en fazla çalışılan çeşididir ve bu reseptör, fare, hamster, kurbağa, domuz, maymun ve insandan klonlanmıştır (62). PPAR γ , insanda 3. kromozomun kısa kolunda (3p25.2) bulunur ve 14 ekzon içermektedir (68).



Şekil 2.7. PPAR γ 3. Kromozomdaki lokasyonu

PPAR γ 4 alt izoforma sahiptir,

- PPAR γ 1- kalp, kas, kalın bağırsak, böbrek, pankreas ve dalakta ifade olur,
- PPAR γ 2- adipoz dokuda ifade olur,
- PPAR γ 3- makrofajlarda, kalın bağırsakta ve beyaz adipoz dokuda ifade olur,
- PPAR γ 4- endotel hücrelerde ifade olur (10).

PPAR γ ayrıca öğrenme ve hafıza için önemli olan hipokampusu içeren merkezi sinir sisteminde ifade olur (65). Bu reseptör, doymamış yağ asitler olan oleik asit, linoneik asit, eikosapentenoik asit ve araşidonik asit gibi doğal ligandlar ve Rosiglitazone, Pioglitazone, Troglitazone, Ciglitazone ve Farglitazar gibi sentetik liganlar ile aktive olur (62,69). PPAR γ geni, glikoz metabolizması, adipoz farklılaşması ve lipid depolanması gibi metabolik olaylara dahil olan genlerin transkripsiyonlarını kontrol ederek düzenleyici rol alır (66). Bu görevlerde PPAR γ 'nın hedef genleri, yağ asidi bağlayıcı protein 2 (aP2; FABP), lipoprotein lipaz (LPL), yağ asidi translokaz (FAT/CD36), yağ asidi taşınım, Açıl CoA sentaz, glikokinaz, glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4), fosfoenolpirüvat karboksikinas, eşleşme bozucu proteinler (UCP) 1,2,3 ve karaciğer X reseptör α (LXR- α)'dır (66). Ayrıca insülin sinyali ve Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi insülin direnci ile ilişkilendirilen sitokinlerin gen ifadesini düzenler (66,70). PPAR γ 'nın beyindeki ifadesi, yaygın olarak inflamasyon, nörodejenerasyon ve sinir hücresi farklılaşması ile ilişkili çalışmalar olmuştur (71,72).

2.5.2. PPAR γ ve kognitif fonksiyon

Aşırı kiloluluk ve obezite Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar için risk faktörü olarak nitelendirilir. Bunun nedeni ise demansın gelişmesinde önemli rol oynayan obezite ile insülin direnci ilişkisidir. Yükselmiş proinflatuar sitokinler inflamasyonu artırır, bu ise kognitif hasara yol açar (73). Yüksek yağlı diyetin vücuda alımı, reaktif oksijen türlerinin artmasına, antioksidan enzimlerin aktivitenin azalmasına neden olur bu ise obezite ilişkili değişimlerde önemli rol oynayan oksidatif strese yol açar. Mitokondri, reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin ana oluşum yeridir. Obezitede ATP üretimi bozulur ve hücrelerin fonksiyonları bundan olumsuz olarak etkilenir. Ayrıca oksidatif stres Alzheimer hastalığında A β formasyonuna katkıda bulunur. Özet olarak obezite, kognitif hasara yol açan inflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozukluk ile ilişkilidir (73). Obezitede görülen bu kognitif bozuklukta, beyin atrofisi, amigdala, hipokampus ve frontal kortekste anormallikler kortikal kalınlıkta ve boz madde hacminde azalma, aksonal kısalma ve beyin bağlantılarında fonksiyonel azalma olduğu görülmüştür (73,53).

PPARlar glikoz homeostasisinde, enerji metabolizmasında ve inflamasyon işlemlerine dahil olan genlerin aktivasyonu ve ifadesini etkileyen ligandla aktive transkripsiyon faktörleridir. Bu nedenle PPAR agonistleri nörodejeneratif hastalık gibi kognitif bozukluklarda nörokoruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (74,75). Troglitazone, rosiglitazone ve pioglitazone gibi insülin duyarlı thiazolidinedione (TZD) ilaçlar tip 2 diyabette kullanılır ve PPAR γ agonistleridir (74,76,77). Bu ilaçlar, farklı hayvan çalışmalarında, Alzheimer hastalığının oluşmasının ertelenmesinde ve hücre hayatta kalımının sağlanmasında PPAR γ aktivasyonu ile gerçekleştirmektedirler (74,78,79). PPAR γ aktivasyonu, doğrudan antioksidan ve prooksidan üzerine etkisi yoluyla oksidatif stres ile ilişkisi çalışmalar ile ortaya konmuştur (74,80). PPAR γ aktivasyonu beta sekretaz enzim 1 (β - site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE 1) promoter aktivitesini baskılayarak amyloid birikimini azaltır (74,81,82). RXR: PPAR kompleksinin aktivasyonu transkripsiyonel ko-represörlerin kaldırılması ve hücre metabolizma ve mitokondriyal biyogenez için önemli PGC-1 α gibi ko-aktivatörlerin bağlanması ile gerçekleşir (74,83,84). PPAR γ agonistinin bağlanması ve PGC-1 α ' nin eklenmesi ile Alzheimer hastalığında gerçekleşen mitokondriyal disfonksiyonu ilişkili Amyloid beta (A β) engellenmektedir (74,85). Beyinde PPAR γ agonistleri A β ve sitokin aracılı nöroinflamasyon ve nörotoksiteyi azalttığı in vivo ve in vitro çalışmalarda

gösterilmiştir (74,86,87). Obezite sistemik ve merkezi inflamasyona neden olması ile hipotalamik düzenleyici yolları bozmakla kalmayıp kognitif hasara yol açmaktadır (52). PPAR γ aktivasyonu nöroinflamasyonu, nörodejenerasyonu ve demiyelinasyonu glia ve nöronlar gibi farklı hücrelerel hedeflerde etkisini göstererek kontrol eder (74,88) (89). PPAR γ aktivasyonu sonrasında, NF-KB, AP-1, STAT-1 gibi inflamasyona aracılık eden hücrelerel yollar engellenir (74,90,91). Bu şartlar altında, IL- 8 ve IL-12 ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinler ve MCP-1, MCP-3 (monocyte chemoattractant protein-1 ve 3) ve INF γ (interferon- γ) gibi kemokinlerin gen ifadesi azalmaktadır (74,92,90,62). Alzheimer hastalığı gibi kognitif fonksiyon bozukluğunda mitokondriyel fonksiyon bozukluğu görülmektedir (74) ve PPAR γ aktivasyonu PGC-1 α koaktivatörünün bağlanması ile mitokondriyel biyogenezi kolaylaştıran genlerin ifadesini tetikler (74,93).

2.6. Egzersiz

Fiziksel aktivite bazal metabolizma enerji harcama seviyesinin üzerinde enerji harcamak için kasların kasılması için yapılan beden hareketleri olarak ya da tanımlanmaktadır (94,95).

Tablo 2.2. DuBois Bazal metabolizma hızı normal standartları (Kal m⁻² s⁻¹)

Yaş	Erkek	Kadın
14-15	46.0	43.0
16-17	43.0	40.0
18-19	41.0	38.0
20-29	39.5	37.0
30-39	39.5	36.5
40-49	38.5	36.0
50-59	37.5	35.0
60-69	36.5	34.0
70-79	35.5	33.0

Egzersiz, solunum sistemi, kas ve iskelet sistemi, kardiyovasküler sistemi üzerinde yararlı etkisi olacak şekilde, genel sağlığın iyileşmesini hedefleyen düzenli, tekrarlı yapılan fiziksel aktivite olarak adlandırılır (96).

Yürüyüş, pedal çevirme ve havuz egzersizleri gibi aerobik egzersizler, kalp atış hızında ve enerji harcanmasında önemli artışa neden olan geniş kas gruplarının dahil olduğu dinamik aktivitelerdir (97,98). Bu egzersiz yapıldığında kalbin pompalama özelliğini dengede kalmasını sağlar, kalp yetmezliği olan hastalarda kalp fonksiyonu ve hayat kalitesini artırır (99,100). İyi kolesterol (HDL) seviyesini yükseltir, açlık kan glikoz seviyesini azaltır, insülin hassasiyetini artırır (101,102).

Anaerobik egzersiz, kısa sürede yoğun fiziksel aktivite olarak tanımlanmaktadır ve kasılan kas içinde solunan oksijen miktarı yetersiz kalır, hücreler glikoliz ve fermantasyon yoluyla ATP üretir (103). Ağırlık kaldırma aktiviteleri hız koşusu ve zıplama anaerobik egzersize örneklerdir (104).

Düzenli yapılan egzersiz, kanser, tip 2 diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklara, önleyici ve tedavi edici etkisi bulunmaktadır (105,106,107,108,109).

Obeziteye etkin müdahale olarak diyet değişikliği ve enerji harcanması odak noktasıdır (110). Egzersizin tedavi olarak yapılması öncelik sırasına göre ağırlık artışının engellenmesi, vücut ağırlığının azalması ve uzun dönem azalmış vücut ağırlığının korunmasıdır (110). Fazla vücut ağırlığı enerji alımının harcanmasını aştığından kaynaklanan enerji dengesizliğinden kaynaklanmaktadır (111). Ağırlık kaybının olması için vücuda alınan enerji alımının harcanmasından daha az olmasını sağlanmasıyla gerçekleşmektedir (111). Egzersiz ise enerji alımında eşit artış yoksa ağırlık kaybını arttırmaktadır (111). Bu ağırlık azalış sırasında, egzersiz, kas kütlesinin korunmasını ve yağ dokunun yakılmasını sağlar (112). Egzersize başladıktan sonra bir süre vücut ağırlığında kayda değer bir değişiklik gözlenmez ancak 3 ay sonra yağsız kütle korunurken ağırlıkta azalma görülmektedir (113). Egzersizde dayanıklılık (endurans) dakikada tüketilen oksijen miktarı (VO_2 maks) olarak tanımlanır (113). Aerobik egzersizlerde oksijen kullanımını artırır. Böylelikle verilmiş ağırlığın tekrar alınması önlenir, vücut yağ dokunun yakılarak azalmasını, plazma insülin seviyesinin ve yağ dokudan leptin üretiminin düzenlenmesini sağlar (113,114,115,116). Bir fiziksel aktivite sırasında totalde harcanılan enerjiye olan katkıları egzersizin yoğunluğuna bağlı olarak değişmektedir (117). Egzersiz yapmayan bireylerde maksimum oksijen

tüketiminin (VO_2 maks) % 47-52 'si yağ oksidasyonundan gelirken bu değer egzersiz yapanlarda ise % 59- 64 arasında yer almaktadır (117). Fiziksel egzersizde özellikle endurans antrenmanda (aerobik egzersiz) lipoliz, yağ asidi oksidasyonu kaslarda artmaktadır (118). Obezite için yağ oksidasyonunu arttıran egzersiz değeri, 30 dakika haftada en az 5 gün ve maksimum tüketilen oksijen değeri (VO_2 maks) % 65 verimli bir egzersiz olarak değerlendirilmektedir (113).

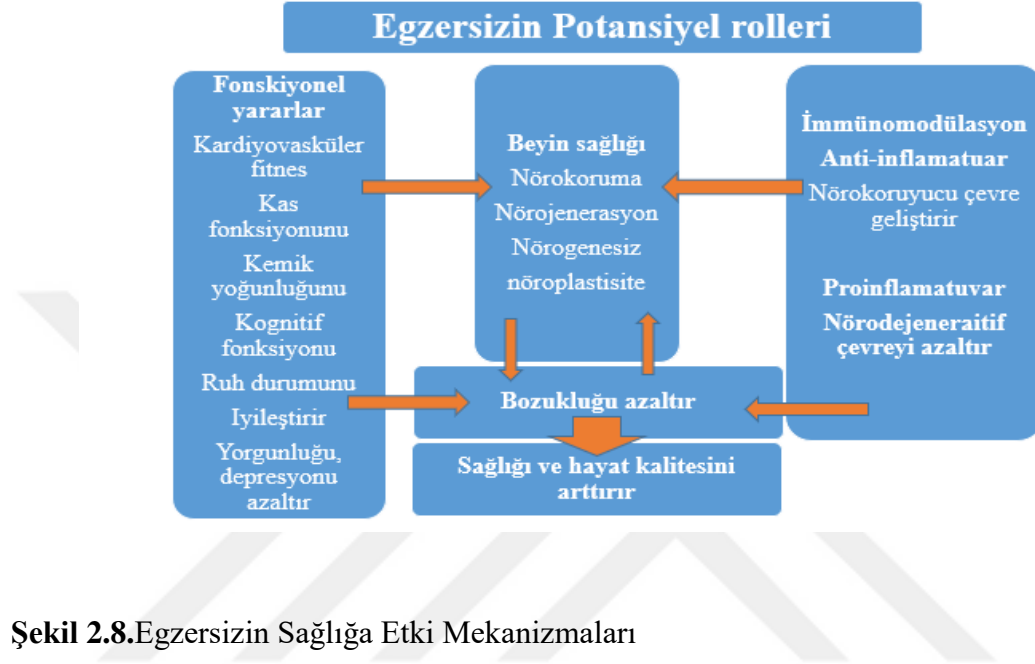
Sinaptik plastisite, nöral devreleri değiştiren ve böylelikle düşünceleri, duyguları ve davranışları da değiştiren deneyimler ile oluşturulan beyin kapasitesi olarak tanımlanır (119). Yüksek yağlı diyetle beslenme sinaptik plastisite için önemli olan Beyin türevli nörotrofik faktörü (BDNF) seviyesini azaltmaktadır (120,121). Yapılan egzersiz ise bu azalmayı tersine çevirip hipokampusta BDNF seviyesini arttırmaktadır (120). Egzersizin bir diğer yararı ise hayvan çalışmalarında koşu bandı ve tekerlek koşusu egzersizlerinde uzamsal hafızayı arttırdığı görülmüştür (122). Dahası egzersizin hipokampusta kognitif fonksiyona katkı sağlayan nörogenezi arttırdığı görülmüştür (122,121) .

Obezite oksidatif strese yol açmaktadır (123,124). Obezite durumunda mitokondriyal respirasyon ortamda aşırı miktarda mitokondriyal substratların (glikoz ve yağ asitleri gibi) bulunması glikozun ya da yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında oksidatif stres oluşturmaktadır (124). Reaktif oksijen türlerinin artması ise mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (124). Mitokondriyal fonksiyonun değişmesine eşlik eden obezite ve fazla yağ kütlesi kronik inflamasyonu oluşturarak prooksidatif çevreye neden olur bu ise ümmin hücreler tarafından serbest radikal üretimine neden olur (124). Oluşan oksidatif stress ve kronik inflamasyon daha da proinflamatuvar sitokinlerin oluşmasını sağlar (124). Woo ve ark. (2013) çalışmasında obezitenin neden olduğu oksidatif stres inflamasyona neden olduğu gibi protein, lipidlerin ve DNA'nın fonksiyonunu değiştirerek nörodejeneratif hastalıklara, beyin fonksiyonlarının yaşlanmasına, kognitif bozukluğa, nöronal hücrelerin apoptosizine neden olmaktadır (125). Aynı çalışmada düzenli egzersizin metabolik dengesizliği ve beyin hasarını önlediği gösterilmiştir (125).

Obezitede artmış adipozite hipokampusunda bulunduğu beyin bölgelerinde hacimsel azalmaya neden olmaktadır (5). Düzenli egzersizin ise ak ve boz madde hacminin

korunmasını sağladığı gibi hipokampusta BDNF aracılığıyla nöroplastisiteyi ve nörogenesizi tetikler (126).

Özet olarak egzersizin beyin sağlığına etkisini aşağıda şekil 2.8 ile gösterilmektedir (126).



Şekil 2.8. Egzersizin Sağlığa Etki Mekanizmaları

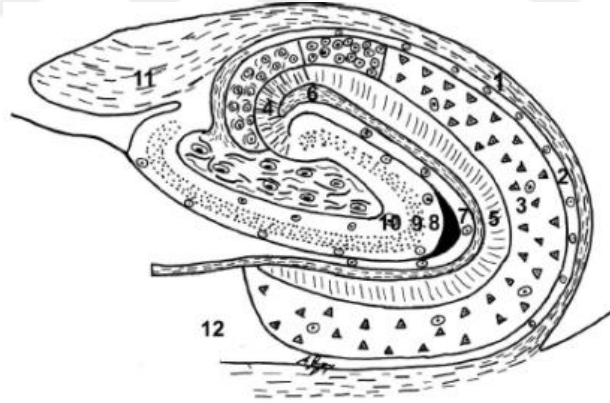
2.7. Hipokampus

Hipokampus serebral korteksin temporal uzantısı olup, öğrenme ve hafıza işlemleri için ana beyin yapısıdır (127,128). Görünüşü koç boynuzuna benzediği için daha önce cornu ammonis adı verilen oluşuma, deniz atına benzediği için hipokampus olarak adlandırılmıştır (129,130). Lateral ventrikülün inferior hornunda yer alan hipokampus, gri madde tabakasıdır (131). Beynin en eski yapılarından olan hipokampus frontal kesitten bakıldığında C şeklinde görünmektedir (129). Hipokampus, hipokampus proper (cornu ammonis, CA), denta gyrus (DG), subikulum, presubikulum, parasubikulum ve entorinal alan (EC) kısımlarından oluşan hipokampal formasyon denen yapının içinde yer alır (127,132). Cornus ammonis, CA1, CA2, CA3, CA4 olarak 4 bölgeden oluşmaktadır (133). CA1, subikuluma, CA3 denta gyrusa en yakın olan kısımlardır (129). Denta gyrusun hilusu olarak tanımlanan CA4 ise CA3 ve denta gyrus arasında yer almaktadır (129). Hipokampusa ait tabakalar ventriküler yüzeyden başlayarak içlere doğru,

- Alveus
- Stratum oriens
- Stratum pyramidalis
- Stratum lucidum
- Stratum radiatum
- Stratum lacunosum
- Stratum moleculare şeklinde sıralanmaktadır (134).

Cornus Ammonis' in nöronu hücre gövdesi stratum pyramidaliste, dentritleri stratum oriens ve alveolusa yerleşmiş, aksonları ve dallanmaları ise stratum radiatum ve stratum lacunosuma uzanmış pyramidal nöronlardır (135).

Denta gyrus granül hücrelerinden oluşur (136). Granül hücrelerin dendritleri moleküler tabakada yer alır ve hücre gövdeleri komşu granül hücre tabakasını oluştururlar (GCL= Granule Cell Layer) (136). GCL ve CA3 arasında hilus denen bir polimorfik tabaka bulunur ve bu aksonlara yosunsu lifler denmektedir (136).



Şekil 2.9.Hipokampusun Anatomik olarak yapısı. Koronal kesitten, 1- alveus, 2- stratum oriens, 3- stratum pyramidalis, 4- stratum lucidum, 5- stratum radiatum, 6- stratum lacunosum, 7- stratum moleculare. Gyrus dentatus: 8- stratum moleculare, 9- stratum granulosum 10- stratum polimorfica, 11- fimbria hippocampi, 12 subiculum

Subikulum, hipokampus proper ve entorinal alan ve subkortikal gibi diğer kortikal yapıların arasında konumlanmış ana bir kısım olmasına rağmen az incelenmiş hipokampal formasyon yapısıdır (137). Presubikulum ve parasibukulum, subikulumu meydana getirir (135). Subikulum, 3 katmanlı korteks yapısıdır (138). Derin polimorfik katman, pramidial hücre katmanı ve CA1' in stratum lacunosum ile devam eden moleküler katmandan oluşur (138). Moleküler katmanı pramidial hücrelerin apikal dendritlerini barındırırken, pramidial hücre katmanı pramidial hücre gövdelerinden oluşur (135).

Entorinal korteks, rostral olarak amigdalanın ön ucuna kadar uzanır. İçinde bir çok aksonal yolak bulunur ve altı katmanda oluşur (139,140).

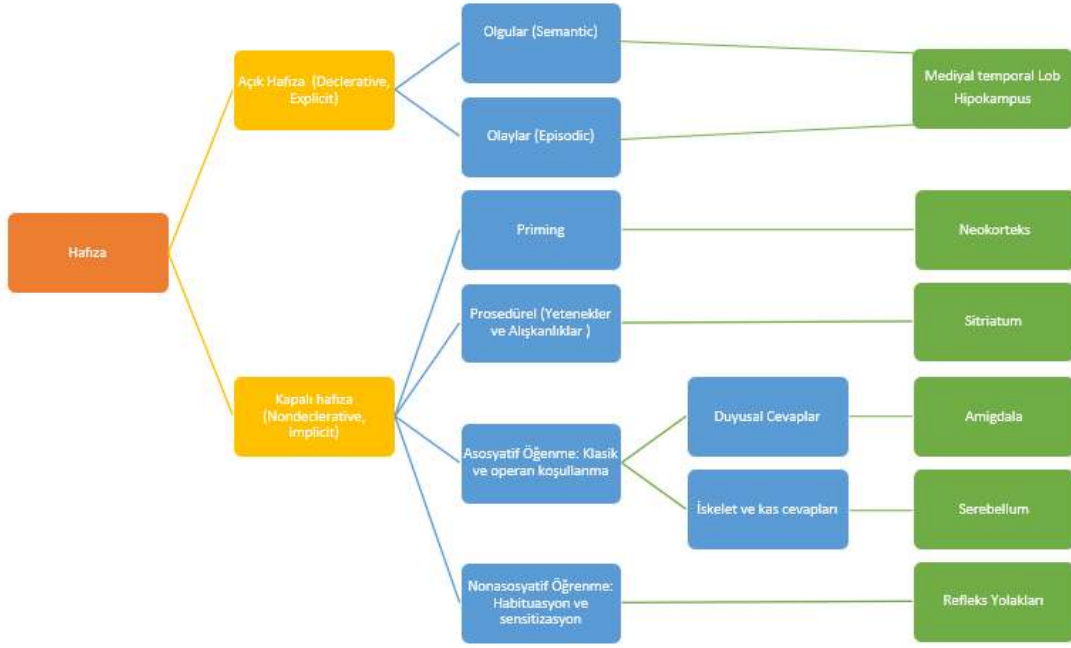
2.8. Öğrenme Hafıza ve Çeşitleri

Öğrenme, yeni bilgilerin ve becerilerin eğitim ya da deneyim süresince elde etme yeteneği, hafıza ise öğrenme süresince elde edilen bilginin depolanma ve geri çağırılması işlemidir (141). Non-asosyatif ve asosyatif olmak üzere 2 tür ile sınıflandırılır (142). Non-asosyatif öğrenme, kişinin bir tip uyarana cevabı öğrenmesi bir başka deyişle tekrarlı bir cins uyarana maruz kaldıktan sonra gelişen davranıştaki değişimdir (142,143). Non-asosyatif öğrenme iki alt sınıfa ayrılır; Habitüasyon ve Sensitizasyon (142). Habitüasyon, canlının tekrar tekrar verilen ilgili uyarana azaltılmış tepki göstermesidir (143). Sensitizasyon ise canlının uyarana daha duyarlı hale gelmesidir (142). Bir kişiye tekrarlı olarak bir uyarın uygulanırsa, habitüasyon meydana gelir. Ancak, eğer aynı uyarın başka bir tip acı veren ya da acı vermeyen uyarınla birleştirilirse kişi orijinal uyarına daha duyarlı hale gelir (142). Asosyatif öğrenme, 2 uyarın birbiriyle ilişkilendirilmesi durumunda meydana gelir (143). Asosyatif öğrenme, klasik koşullanma ve enstrümantal koşullanma olarak alt kategoriye ayrılır (144). Klasik koşullanma, genel olarak şartlı uyarın adı verilen nötr uyarın, şartsız uyarın adı verilen tepki verdiren uyarın ile eşleştirildiği bir işlem tarafından oluşturulur (144). Enstrümantal (operan) koşullanma, kendi davranışı ile sonuçları bağdaştırmayı öğrenen bir organizma tarafından yapılan işlemidir (144). Örneğin, bir kafesteki fareye kafese temas ettiği zaman elektrik şoku verilirse, belli zaman sonra fare elektrik şoku aldığı kafes bölgesiyle acı veren elektrik şokunu bağdaştıracak ve bu bölgeden uzak duracaktır (143) .

Hafıza türlerini genel olarak neyin hatırlandığına ve kapasite-süresine göre sınıflandırabiliriz (145). Buna göre, Episodik hafıza önemli kişisel deneyimlerin hafızası, semantik hafıza bilinçli olarak önemli kişisel deneyimlere bağlanmayan genel bilgilerin hafızasıdır, örneğin sofra tuzunun kimyasal formülünün hatırlanması gibi (145). Açık hafıza (explicit memory, deklaratif hafıza) geçmiş olayların bilinçli tasviri anlamına gelirken, kapalı hafıza (implicit memory, nondeklaratif hafıza) geçmiş olayların bilinçsiz tasviri anlamına gelir (145). Açık hafızada geçmiş olayların etkisi ya kişisel deneyimlerin (episodik hafıza) hatırlanmasından ya da kişisel olmayan olgu ya da kavramların (semantik hafıza) bilgisinden oluşur (145). Bunun tersine, kapalı hafızada, geçmiş olayların etkisi, bilinçten ziyade davranışta görülür (145). Bisiklet sürmeyi öğrenme gibi motor beceriler, kelimelerin aynadaki görüntülerin hızlı ve doğru olarak okumayı öğrenmek gibi algısal beceriler, belli bir tür problemi ya da yap-bozu çözmek için etkili bir yöntem öğrenmek için kognitif beceriler kapalı hafızanın türleridir (145). Ayrıca Non-asosyatif öğrenme (habitüasyon, sensitizasyon), klasik koşullanma ve önceki deneyimlerin bilinçli hatırlanmasının yokluğunda, önceki deneyimlerin algılama ya da diğer işlemler üzerine bilinçsiz kolaylaştırıcı etkisi olan hazırlama (priming) ayrıca kapalı hafızanın ilgi alanı içindedir (145). Kapasite ve süresine göre hafıza, duyuşsal kayıt (ikonik ve yansımali (echoic) hafıza), kısa dönem hafıza, çalışma hafızası (working memory), son dönem-orta düzey dönem hafıza ve uzun dönem hafıza olarak sınıflandırılır (145). Görsel tarzın kısa ömürlü hatırlanması ikonik hafıza, duyuşsal tarzın kısa ömürlü hatırlanması yansımali hafıza olarak tanımlanır (145). Kısa dönem hafıza, Bir telefon numarasını bir kez okuduktan sonra, numarayı çevirip, konuşma yaptıktan sonra unuturuz, işe bu bilinçlice öğrenilmiş ancak sonra unutulmuş duruma Kısa Dönem Hafıza denir. Kısa dönem hafıza da öğrenilen şey saniyeler içinde unutulur. Kısa dönem hafıza ayrıca sınırlı kapasiteye sahiptir, en fazla 7 kavram akılda tutulur (145). Çalışma hafızası, Kısa Dönem hafıza kavramı, daha fazla kavram ile çalışan hafızanın dahlindedir. Çalışma hafıza, mevcut davranışı ve mental işlemleri düzenlemede ve yönlendirmede önemlidir. Çalışma hafıza, kısa dönem hafızayı ve daha fazla işlemleri içerir. Genel olarak, 2 bileşene sahip olduğu varsayılır; birincisi genel geçici depo, birkaç özelleşmiş geçici depolama sistemleri ve herhangi bir zamanda bu içeriklere uygulanan özel işlemler. Birlikte bunlar, çalışma alanı (workspace) olarak terimlenir. İkincisi ise, yönetici fonksiyon (executive function); çalışma hafızadaki tüm işlemlere dikkat eden birimdir (145). Son dönem-orta düzey dönem hafıza, türü, bilginin kısa dönem hafıza (saniyeden dakikalara) ile uzun dönem hafıza (ömür boyu

sürebilir) arasında bir zaman periyodunda sürdüren depo anlamına gelir. Örnek olarak, bu sabah kahvaltıda ne yediğini hatırlamak verilebilir. Bu bilgi açıkça, kısa dönem hafıza gibi geçici değil, ancak bugünün kahvaltısı bir şekilde farklı olmadıkça, birkaç günden fazla bilgiyi taşıyabiliriz (145). Kognitif doğal yeteneğimizin büyük mucizelerinden biri, uzun dönem hafızadır. Uzun dönem hafıza, çok fazla bilginin depolandığı ki bu bilgi miktarı tanımlanamadı. Bu bilgiler yıllar boyu ya da ömür boyunca bile saklanır (145).

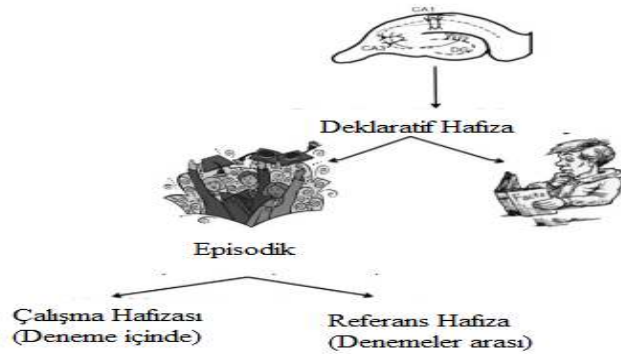
Navigasyonel öğrenme, organizmaların, kaybolmadan çevreleri boyunca yollarını bulmayı öğrenmek için lokasyonlar ve rotalara hafıza gerektiren yetenektir (146). Navigasyonun en az 2 belirgin tipi vardır: allosentrik ve egosentrik navigasyon. Allosentrik yol bulma, ayrıca uzamsal navigasyon olarak da bilinir, distal ipuçlarını (organizmadan biraz uzaklıkta ve dışarısında olan ipuçları/landmarklar) kullanarak yol bulma yeteneği olarak karakterize edilir. Egosentrik yol bulma iç ipuçlarını (kol-bacak hareket hızı, yönler, dönüşler ve dönüş sırası) ve tabelaları (signspost) kullanarak yol bulma yeteneği olarak karakterize edilir (146). Uzamsal hafıza, nesnelerin sıralanışı ya da spesifik rotalar hakkındaki uzamsal bilginin tanınmasından, kodlanmasından, depolanmasından sorumlu, beyin fonksiyonudur (147). Uzamsal hafızada bilgi egosentrik ya da allosentrik yollar ile elde edilir (147). Uzamsal çalışma hafızası, sınırlı miktardaki bilginin geçici depolanmasına ve bilginin anlık ulaşımlara mümkün olmasını sağlayan bir sistemdir (147). Uzamsal referans hafıza, uzamsal hafızanın denemeler boyunca elde edildiği hafıza işlemi olarak tanımlanır (147). Uzamsal referans hafıza uzamsal çalışma hafızasına göre daha fazla kapasiteli, daha uzun süreli ve karışıklığa karşı daha dirençlidir (147). Uzamsal hafıza, episodik hafızanın alt tipi olarak kavramsallaştırılır çünkü uzamsal bilgiyi, bir uzamsal-temporal çatı içine depolar (147). Bütün hayvan türlerinde uzamsal hafıza olmasına rağmen insanlarda ve diğer hayvanlarda oldukça farklı olabilir. Çünkü insanlar sembolik uzamsal tasviri- haritalar, diyagramlar ve sözlü ya da yazılı bilgiler kullanabilir (147). Şekil 2.10 öğrenme- hafıza çeşitlerini özetlemektedir ve bunların beyindeki bölgelerini göstermektedir (148).



Şekil 2.10.Öğrenme, hafıza çeşitleri ve beyindeki bölgeleri

Dekleratif (açık,explicit hafıza) hafızayı içeren ana beyin yapıları hipokampus ve hipokampusa eşlik eden diğer medial temporal lob yapılarıdır ve dekleratif hafızada yeni bilgi oluşması, yeni bilginin alınması (kodlanması), depolanması ve geri çağırılması gibi bir dizi işlemi gerektirir (149). Ayrıca, hafızalar neokortekste sürekli olarak pekiştirilir (149). Non-dekleratif (açık) hafıza nasıl sorusunu yanıtlar, bu motor beceriler ve alışkanlıkların edinilmesidir, sorumlu yapılar ise neostriatum ve serebellumdur (149).

Ek olarak, Amigdala duyuşal hafızaya aracılık eder ve hafızanın pekiştirilmesine de katıldığı gösterilmiştir (149). Çalışma ve referans hafızası da dekleratif hafızanın dahilindedir.



Şekil 2.11.Deklaratif hafıza ve onun içerisinde olan çalışma ve referans hafızası

2.9. Morris Su Tankında Öğrenme ve Hafıza Testi

Richard Morris tarafından 1984 yılında geliştirilmiş, uzamsal ve yer öğrenme için düzenlenmiştir (150). Morris su tankı, hipokampal bağımlı uzamsal yer-yön ve referans hafızayı test etmek için deney öncesi antrenman gerektirmeyen, geniş tank sınırları ile test prosedürü güvenli şekilde uygulanan, fare, sıçan ve insanlarda (insanlar için yalancı bir tank) geniş bir uygulama alanı olan test yöntemidir (150,151). Morris su tankı lezyon ve farmakolojik uygulamanın sonucunu görmek için yapılan uygulamalarda kullanılır ve böylece hayvanlarda uzamsal harita yapısının temelini anlaşılmaya yardım eder (151,152). Morris su tankı yarıya kadar su ile dolu üstü açık dairesel havuzdur. İç duvar özelliksizdir (ip ucu olacak şekilde iz barındırmama). Hayvan su yüzeyinden biraz aşağı batırılmış, tankın iç duvarıyla ve opaklaştırılmış su ile aynı renkte olan gizlenmiş bir labirentin yerini tank dışına yerleştirilmiş sabit ip uçları yardımıyla öğrenmeyi ve hafızayı test etmeyi hedefleyen bir protokole dayanır (150). Uzamsal öğrenmede tank dışı ip uçları kullanılır ve deney hayvanını suya bırakmak için 4 başlangıç noktası kullanılır ve bu noktalar, kuzeyi güney, doğu ve batı gibi yönleri kullanılır (150). Her deneme gününde 4 deneme verilir ve bu yönler rastgele seçilir (150). Toplam olarak 5 gün olup ilk 4 gün öğrenme denemeleri son gün ise probe denemesidir (150). Denemeler arası olarak 10-15 saniyeden 5-15 dakikaya kadar değişmektedir (150). Verilen zaman içinde hayvan platformu bulmazsa platform üzerinde 15 saniye tutulur ve deneme bitirilir (150). Son deneme gününden 24 saat sonra probe deneme yapılarak referans hafıza test edilir (150). Çalışma hafızası test ederken, referans hafıza testinden farklı olarak, her deneme gününde platformun yeri değiştirilir ve probe deneme yapılmaz (153).

3. ARAÇLAR GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1.Öğrenme Deneyleri ve Doku Çıkarılması

3.1.1.Deney hayvanlarının temini

Çalışma için, Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığından (07/06/2017 tarihli, 2017/16 nolu karar ve 32 Protokol numaralı Ek 1) Araştırma Başvuru Onayı alındı. Çalışma “Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi” esaslarına uygun gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılmak üzere 32 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi’nden satın alındı.

3.1.2.Çalışmanın deney grupları

32 adet sıçan, 4 deney grubuna rastgele ayrılmış olup her grup eşit sayıda sıçan içermektedir.

Kontrol grubu (K): 16 hafta standart yem ile beslendi (154).

Obez grubu (Ob): 16 hafta kalorisinin %45 'i yağ içeren yüksek yağlı diyetle beslendi (12, 154).

Egzersiz uygulanacak kontrol grubu (K+Eg): 16 hafta standart yem ile beslendi ve dokuzuncu haftasında başlanarak hayvanlara 30 dakika /gün şeklinde 8 hafta süren yüzme egzersizi uygulandı. (154,155).

Egzersiz uygulanacak obez grubu (Ob+Eg): 16 hafta kalorisinin %45'i yağ içeren yüksek yağlı diyetle beslendi (12,154). Obezite oluşturulduktan sonra hayvanlara 30 dakika/gün şeklinde 8 hafta süren yüzme egzersizi uygulandı (155).

3.1.3.Hayvanların bakımı ve beslenmesi

Bütün hayvanlar, 12 saat/ 12 saat gece gündüz devrinde ve 21-23°C derece sıcaklığında ve %40-50 nemde tutulan odada Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde barındırıldı. Kontrol ve egzersiz uygulanan kontrol grupları normal sıçan yemi ile obez ve egzersiz uygulanan obez grubu ise yüksek yağlı diyetle beslendi, hayvanlar suya serbest şekilde erişebildi. Her hafta her hayvanın boy ve ağırlık ölçümü yapıldı ve Lee indeks değeri hesaplandı. Sekizinci haftanın sonunda Lee indeks değeri

0.3 ve üzeri olan sıçanlar obez olarak kabul edildi. Bütün grupların beslenmesi, boy ve ağırlık takibi deney sonuna kadar sürdü.

3.1.3.1.Yüksek yağlı diyetin hazırlanması

Yüksek yağlı diyet Research Diet DIO serisi D12451 formülü esas alınarak hazırlandı (Arden A.Ş., Ankara) (12). Yüksek yağlı diyetin içeriği tablo 3.1’ de gösterildiği gibidir.

Tablo 3.1.Yüksek yağlı diyetin içeriği

HESAPLANMIŞ DEĞERLER	% (Gr)
Kazein	200.00
L-Sistin	3.00
Mısır Nişastası	72.8
Maltodekstrin	100.00
Sükroz	172.8
Soya yağı	25.00
Selüloz	50.00
Koyun kuyruk yağı	177.5
Mineral Karışımı (S10026)	10.00
Dikalsiyum Fosfat	13.00
Kalsiyum Karbonat	5.5
Potasyum Sitrat (H ₂ O’lu)	16.00
Vitamin Karışım (W10001)	10.00
Kolin	2.0
Toplam	858.1

3.1.4.Morris su tankı: Uzamsal öğrenme ve hafıza değerlendirilmesi

Hayvanların tamamına, on altıncı haftanın sonunda Morris su tankı kullanarak, yer öğrenme (gizli platform) protokolü uygulanıp uzamsal referans hafıza testi uygulandı. Öğrenme testi toplam 5 gün sürdü. İlk 4 gün öğrenme denemeleri, son gün ise hafızayı test edecek probe deneme yapıldı. Öğrenme denemeleri günde 4 deneme olarak verildi (150). Öğrenme deneyine başlamadan önce stresi minimize etmek amacıyla her hayvan

3 gün, günde bir defa Morris su tankında bir dakika süre verilip suya alıştırma uygulaması yapıldı. Öğrenme günlerinde, Morris su tankına oda sıcaklığında su dolduruldu, tank farazi Kuzey (K), Güney (G), Doğu (D), Batı (B) olarak 4 kadrana bölündü ve platform KB kadrınının merkezine su yüzeyinin 2 cm altında olacak şekilde konumlandırıldı (150). Suya platformun hayvan tarafından görülmemesi için yeterli miktarda, toksik olmayan tankın tabanı ve çeperleri ile aynı renkte siyah gıda boyası karıştırıldı. Her gün yeni su dolduruldu ve suyu opaklaştırma işlemi yapıldı. Tankın çevresine hayvanın yer öğrenmesi işlemi için yerleri sabit uzamsal ipuçları asıldı (yıldız, hilal, daire, kalp). Öğrenme günleri boyunca (4 gün) platform hep aynı kadranda kaldı. Öğrenme denemelerinde hayvanın bırakılacağı noktalar tayin edildi. Her öğrenme deneme gününde ilk deneme için ilk suya bırakılış noktası bir önceki günden farklı seçildi. Günlere göre atış sırası (150);

Tablo 3.2. Öğrenme deneyinde sıçanların suya atış noktaları.

Gün	Birinci atış	İkinci atış	Üçüncü atış	Dördüncü atış
1.	K	D	GD	KB
2.	GB	K	KD	B
3.	KD	GB	B	K
4.	B	KD	K	GB

K Kuzeyi, D Doğuyu, GD Güneydoğuyu, KB Kuzeybatıyı, GB Güneybatıyı, KD Kuzeydoğuyu, B Batıyı temsil etmektedir.

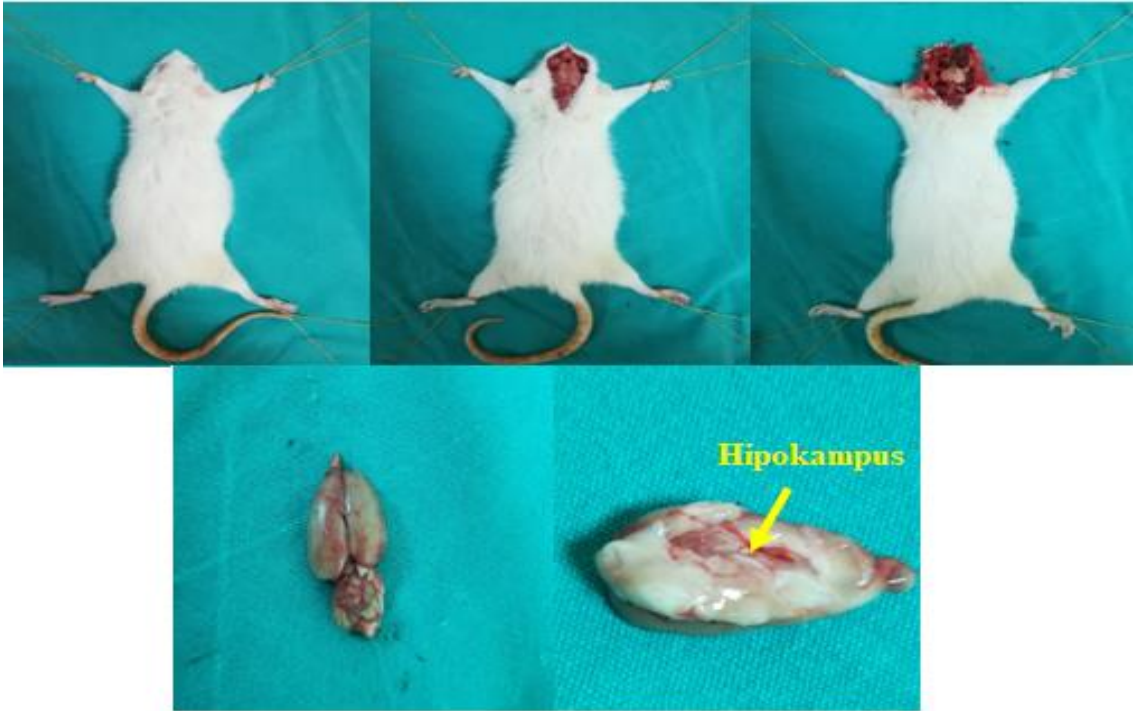
Hayvan öğrenme aşamasında belirlenen noktada suya bırakıldı ve öğrenme için 120 saniye verildi (150). Platformu bulan ve üzerine çıkan hayvan başarılı kabul edildi ve öğrenme denemesi sonlandırıldı. Öğrenme denemesini takip eden beşinci gün hafızayı test etmek için probe denemesine geçildi. Probe deneme başlamadan önce platform tanktan çıkartıldı. Hayvan GD kadrından suya bırakıldı ve 60 saniye verildi (150). 60 saniye bitince hayvan su içerisinden alındı, bez havlu ile kurulandı ve kafesine konuldu. Bütün öğrenme denemeleri su tankının üzerinde tavana asılı Etho Vision XT 11.5 sürüm video takip sistemi ile kaydedildi, değerlendirilecek olan öğrenme-hafıza parametreleri alındı.



Şekil 3.1. Morris Su Tankı

3.1.5. Hipokampus dokusunun çıkarılması

Deneyin son günü hayvanlara ketamin (80 mg/kg) ve xylazine (15 mg/kg) ile anestezikler verildi ve hipokampus dokuları alındı ve uygun koşullarda saklandı (- 80 °C).



Şekil 3.2. Hipokampus izolasyonu

3.2. Genetik Analizler

3.2.1. Total RNA eldesi (mrna)

Dokulardan total RNA izolasyonu için RNeasy Mini Kit kullanıldı (Cat No./ID:74104).

Kitin çalışma prosedürü:

1. 20-30 mg dokular lam üzerinde kesildi ve tüplere alındı.
2. Dokunun miktarına göre doku parçaları üzerine Buffer RLT eklendi (<20 mg; 350 µL, ≤ 30 mg; 600 µL).
3. Qiagen Tissue Lyser LT doku parçalayıcısı kullanıldı ve 50 osc 10 dakika süresince parçalama işlemi gerçekleştirildi.
4. Santrifüj işlemi 4°C’de ve 13.000 rpm’de beş dakika süresince gerçekleştirildi. Yeni bir üst faz tüp içine alındı.
5. 400 µl %70 etanol eklendi ve pipet yardımıyla iyice karıştırıldı.
6. En çok 700 µl miktar numune 2 mm tüp içindeki RNeasy® Mini kolonuna yüklendi ve oda sıcaklığında olmak üzere 13000 rpm’ de 15 saniye süresince santrifüje edildi
7. Temiz bir toplama tüpü içine alınan RNeasy Mini kolon üzerine 700 µl Buffer RW1 çözeltisi eklenerek, oda sıcaklığında olmak üzere 15 saniye süresince 13000 rpm’de santrifüje edildi. Birikinti toplama kabından temizlendi.
8. 500 µl Buffer RPE solüsyonuna %96 – 100 etanol eklendi. RNeasy Mini kolonu temiz yeni bir tüpe alındı, 500 µl Buffer RPE solüsyonu eklendi ve tekrar oda sıcaklığında 13000 rpm’ de 15 saniye süresince santrifüje edildi. Birikinti toplama kabından temizlendi.
9. RNeasy Mini kolonu temiz bir toplama tüpüne alındı, bu kolona ikinci kez 500 µl’ lik Buffer RPE solüsyonu eklendi oda sıcaklığında 13000 rpm’ de 120 saniye süresince santrifüje edildi. Birikinti toplama kabından temizlendi.
10. RNeasy Mini kolon 1,5 ml’lik toplama tüpüne alındı, 30–50 µl RNase bulundurmayan su eklendi ve oda sıcaklığında olarak 60 saniye süresince 13000 rpm’de santrifüje edildi. Total RNA, toplama kabındaki birikintidir ve -80 °C’ ye saklandı.
11. RNA numunelerini aynı yoğunlukta reaksiyona sokabilmek için spektrofotometrik yöntem kullanılarak kalite ve miktar tespiti yapıldı. Bu işlem için ise Epoch Micro-

Volume Spectrophotometer System (BioTech, Winooski, United States) kullanıldı. RNA miktarları 200 ng/ μ l olarak ayarlandı.

3.2.2. cDNA eldesi

1. cDNA'lar, Qiagen RT2 First Strand Kit kullanılarak (Cat no: 330404) sentezlendi.
2. Tablo 2.1'de belirtildiği üzere DNA eliminasyonu total karışımı buz üzerinde hazırlandı ve her numune için RNA miktarı 10 μ l hacimde 1000 ng/ μ l olarak ayarlandı.
3. RNA'lar RT karışımı bulunan her tüpe eklendi ve kısa bir süre santrifüje işleminden geçirilip, tekrar buz üzerine bırakıldı.

Tablo 3.3. DNA Genomik Eliminasyon Karışımı

Bileşen	Tepkime Hacmi	Son Konsantrasyon
Buffer GE	2 μ l	5x
RNAaz 'sız su	3 μ l	
Kalıp RNA	5 μ l	1 μ g/ μ l
Toplam Hacim	10 μ l	

4. Veriti™ Dx 96-Well Thermal Cycler (Applied Biosystem, Foster City, CA, USA) cihazı ile revers transkripsiyon programı çalıştırıldı: 42 °C' de 5 dakika boyunca inkübe edildi, ardından buz bloğa alındı ve 60 saniye bekletildi.
5. Her numunenin reverse transkripsiyon total karışımı Tablo 3.4' e göre buz üzerinde hazırlandı.

Tablo 3.4. Reverse Transkripsiyon karışımı için bileşen oranları

Bileşenler	Hacim
Kontrol P2	1 μ l
RNaz' sız su	3 μ l
RE3 ReverseTranskriptazMix	2 μ l
5x Buffer BC3	4 μ l
Total hacim	10 μ l

6. Genomik DNA eliminasyon karışımı içeren her tüpe 10 µl kadar reverse transkripsiyon karışım eklenip çok yavaş şekilde pipetaj yapıldı.
7. Ardışık olarak önce 15 dakika boyunca 42⁰ C’ de sonra 5 dakika boyunca 95 °C’ de inkübe işlemi Veriti™ Dx 96-Well Thermal Cyclers (AppliedBiosystem, Foster City, CA, USA)’ de yapıldı.
8. RNaz’ sız su (91 µl) eklendi.
9. cDNA’ lar -80⁰C’de saklandı.

3.2.3. Primerin seçimi

Sıçan geni için primer assay,
PPARγ; katalog No: PARN-149Z
GAPDH; Katalog No: PPR06557B

3.2.4. Gen ifade analizi

3.2.4.1.qrt-PCR (Real Time-PCR)

qRT-PCR işleminde reaksiyon bileşenleri Qiagen RT²q PCR Primer assay kiti kullanıldı. Tablo 3.5’ e göre buz bloğunda bileşenlerin tepkime hacimleri kullanıldı.

Tablo 3.5. qRT-PCR’ da kullanılan reaksiyon bileşenlerinin oranları

Bileşenler	Hacim	SonHacim
RT ² q PCR Primer assay (10 µM stok)	1 µl	10 µM
Kalıp cDNA	1 µl	
RT ² SYBR Green Mastermix	12.5 µl	
RNaz içermeyen su	10.5 µl	
Toplam hacim	25 µl	

Buz üzerinde tepkime bileşenleri hazırlandı ve uygun tüplere cDNA'lar konuldu, qRT-PCR Rotor-Gene Q (Qiagen) cihazına yükleme işlemi yapıldı. Tablo 3.6'daki qRT-PCR tepkime koşullarına göre tespit işlemleri yapıldı.

Tablo 3.6.qRT-PCR Tepkime Koşulları

Sıcaklık (°C)	Zaman (dakika)	
95	10	1 döngü
95	15	40 döngü
60	30	40 döngü

3.3. İstatistiksel Analiz

İlk 8 haftanın ağırlık değerleri istatistiksel olarak analiz edilmesinde SPSS 20.0.0 versiyonunda Student's t- testi uygulandı ve kontrol – kontrol egzersiz ve obez– obez egzersiz grupların ağırlık verileri ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ std) şeklinde özetlendi.

Öğrenme-hafıza deneyi sonuçlarından elde edilen platforma kaçış süresi verileri SPSS 20.0.0 versiyonunda One way Anova analizi yapıldı. Tüm grupların karşılaştırılmasında posthoc olarak Tukey HSD kullanıldı ve platforma kaçış süresi verileri ort $\pm$ std şeklinde özetlendi.

Genetik verilerin analizinde aynı versiyon programda ikili grupların karşılaştırılmasında Student's t- testi uygulandı. Grupların karşılaştırılmasında PPAR γ gen ifade düzeyi kat artış değerleri ile özetlendi.

4. BULGULAR

4.1. Hayvanların Ağırlık Takibi ve Lee İndeksi Sonucu

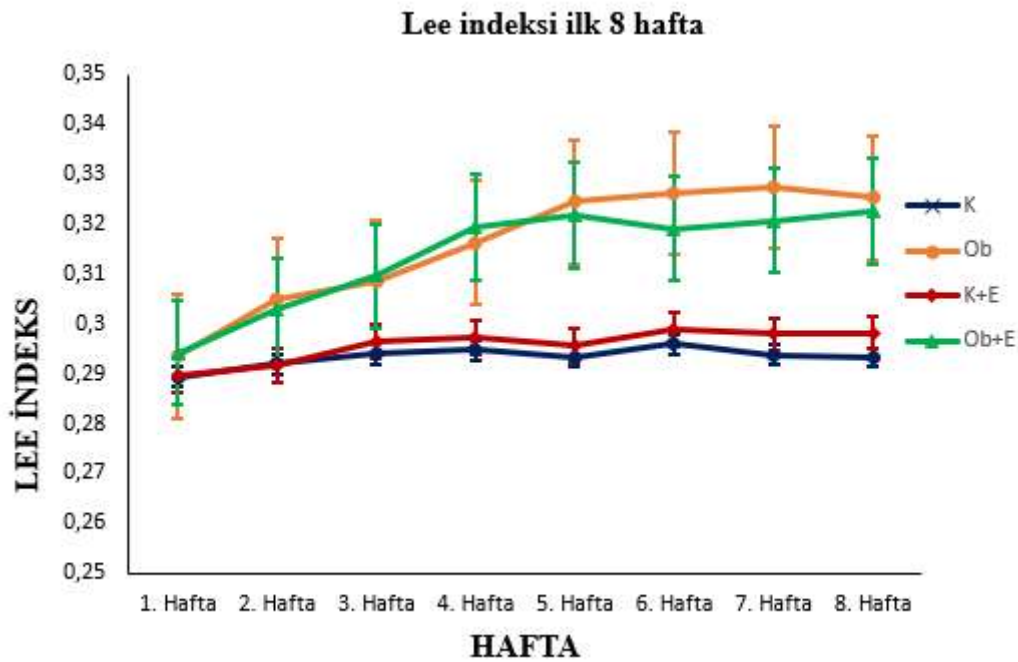
İstatistiksel grupların ilk 8 haftanın ağırlıklarının değerlendirilmesinde kontrol – obez grubu ve kontrol egzersiz – obez egzersiz gruplarının ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ve veriler tablo 4.1’ de $\text{ort} \pm \text{std}$ ($P < 0.05$).

Tablo 4.1. İlk 8 haftanın ortalama ağırlık tablosu

Grup	K	Ob	K+Eg	Ob+Eg
Ort $\pm$ std	307.00 $\pm$ 6.00	385.00 $\pm$ 44.00 ^δ	315.00 $\pm$ 11.00	377.00 $\pm$ 37.00 ^β

^δ Kontrol grubu (K) ile obez grubu (Ob) arasındaki istatistiksel anlamlılık sonucu tabloda gösterilmiştir: $P < 0.05$.

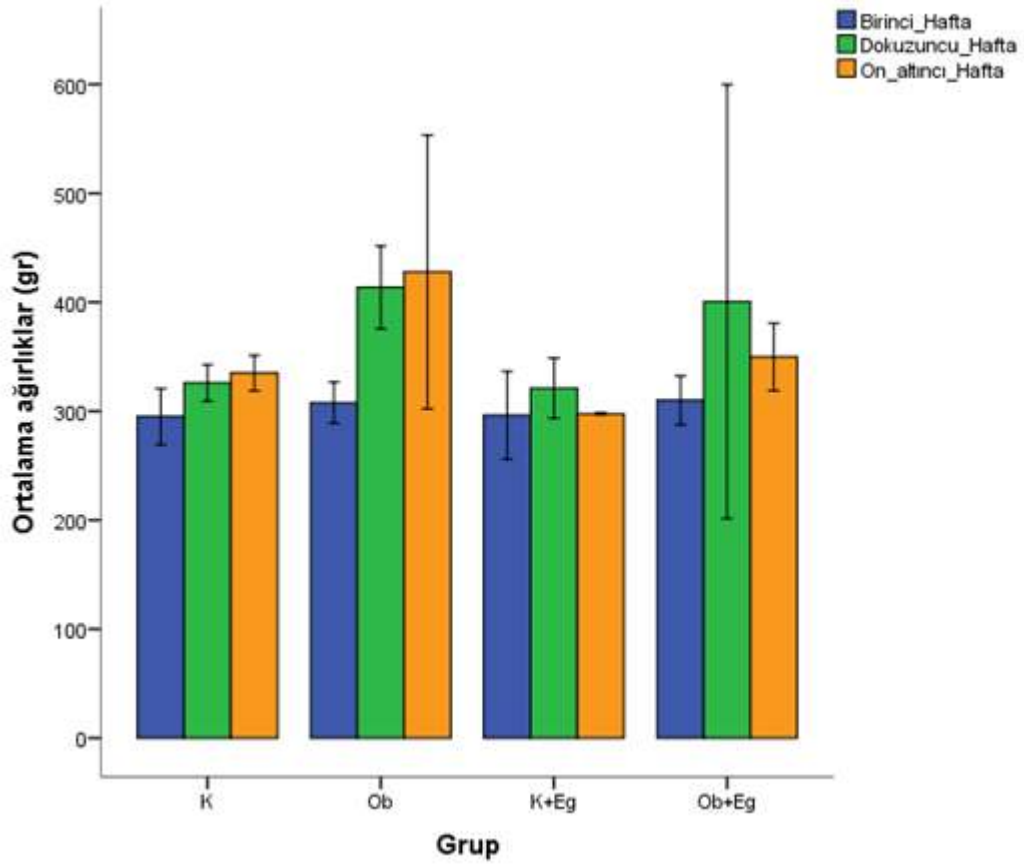
^β Kontrol egzersiz (K+Eg) ile obez egzersiz (Ob+Eg) grubu arasındaki istatistiksel anlamlılık sonucu tabloda gösterilmiştir: $P < 0.05$.



Şekil 4.1. İlk 8 haftanın Lee indeksi değişim grafiği. K kontrol, Ob obez, K+Eg kontrol egzersiz, Ob+Eg obez egzersiz gruplarını temsil etmektedir.

İlk 8 haftanın sonunda obez ve obez egzersiz grupları 0.3 lee indeks değerinin üzerine çıktığı görülmüş ve obez oldukları kabul edilmiştir. Kontrol – kontrol egzersiz lee indeksinin ise 0.3 değerinin altında kalmış olduğu görülmüş, obez olmadıkları kabul edilmiştir.

Şekil 4.2 birinci, dokuzuncu ve on altıncı haftanın ortalama ağırlıklarını göstermektedir.



Şekil 4.2. Birinci, dokuzuncu (egzersizin ilk haftası) ve on altıncı haftanın ortalama ağırlık değişim grafiği. K kontrol, Ob obez, K+Eg kontrol egzersiz, Ob+Eg obez egzersiz gruplarını temsil etmektedir.

4.2. Öğrenme/ Hafıza Deneyi Sonuçları

Hayvanların öğrenme ve hafızaları Morris su tankında test edildi. Hafızaları değerlendirmek için ortalama platforma kaçış süresi istatistiksel olarak değerlendirildi ve veriler tablo 4.2’ de görüldüğü gibi özetlendi.

Tablo 4.2.Morris Su Tankı Öğrenme/Hafıza parametreleri

	K	Ob	K+Eg	Ob+Eg
t(s)	51.25 ± 12.34	74.38 ± 14.14 ^a	27.00 ± 5.23 ^{bc}	42.25 ± 5.20 ^{de}

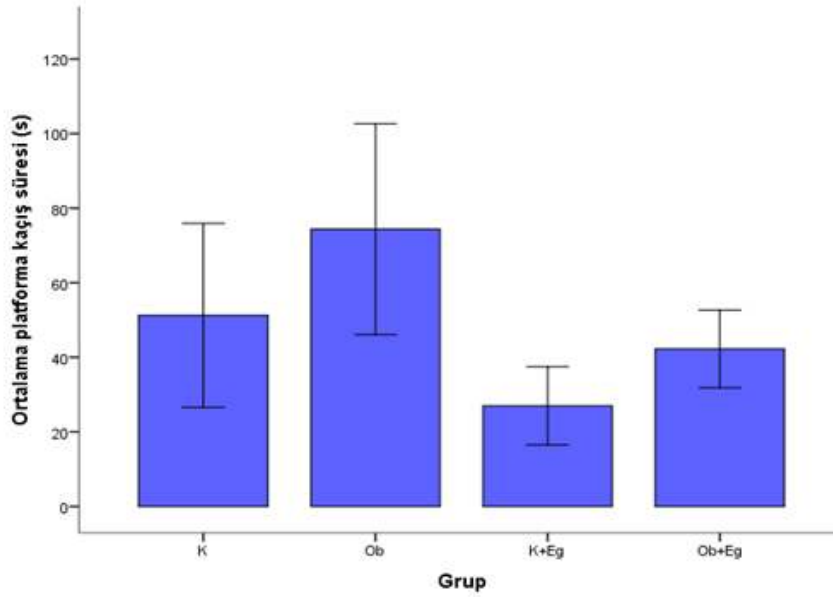
^aKontrol (K) ve obez grupları (Ob) arasındaki istatistiksel anlamlı fark: $P<0.05$.

^bKontrol (K) ve kontrol egzersiz (K+E) grupları arasındaki istatistiksel anlamlı fark: $P<0.05$.

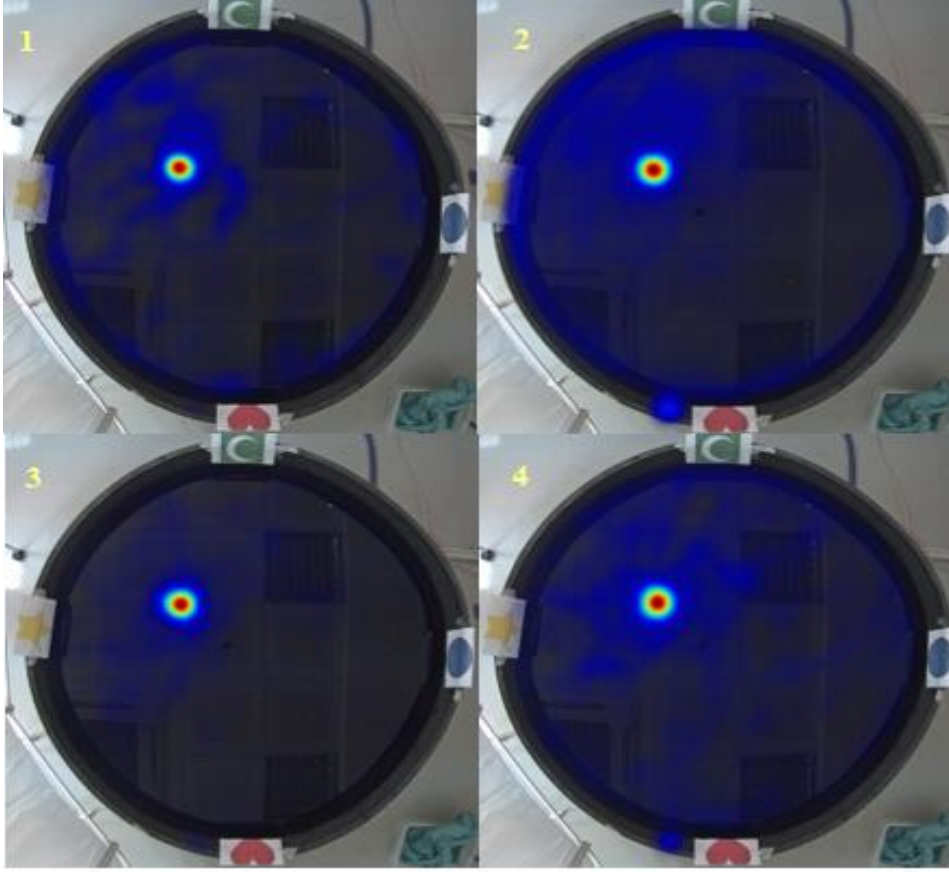
^cObez (Ob) ve kontrol egzersiz (K+E) grupları arasındaki istatistiksel anlamlı fark: $P<0.05$.

^dObez (Ob) ve obez egzersiz (Ob+E) grupları arasındaki istatistiksel anlamlı fark: $P<0.05$.

^eKontrol egzersiz (K+E) ve obez egzersiz (Ob+E) grupları arasındaki istatistiksel anlamlı fark: $P<0.05$.



Şekil 4.3.Grupların ortalama platforma kaçış süresi grafiği. K kontrol, Ob obez, K+Eg kontrol egzersiz, Ob+Eg obez egzersiz gruplarını temsil etmektedir.



Şekil 4.4. Kontrol, obez, kontrol egzersiz ve obez egzersiz gruplarının ısı haritaları. Isı haritasında 1 Kontrol, 2 Obez, 3 Kontrol egzersiz, 4 Obez egzersiz grubunu göstermektedir

Şekil 4.4’ deki her bir gruptaki hayvanların platformu ararken aldıkları yolların izleri Etho Vision XT 11.5 versiyon video takip sistemi ile kaydedildi. Isı harita verilerinin sonuçlarından en fazla su içinde obez grubunun kaldığı en az ise kontrol egzersiz grubunun kaldığı ısı izlerinden görülmektedir.

4.3. Gen İfadesi Sonuçları

Bütün gruplardan hipokampus dokuları alındıktan sonra total RNA izolasyonu, cDNA sentezi ve Real Time PCR yapıldı. PPAR γ gen analizine bakıldı ve karşılaştırılma yapıldı. PPAR γ gen ifade değerleri, housekeeping gen olan GAPDH geninin gen ifade değerleri ile normalize edildi.

Real time PCR’ dan threshold cycle (Ct) değerleri elde edildi. Grupların hipokampus gen ifade düzeylerinin karşılaştırılması için aşağıdaki formül kullanıldı. Bu formül bir hedef

genin (örneğin obez grubu hipokampus PPAR γ geni) kontrol gen ile (örneğin kontrol grubu hipokampus PPAR γ geni) karşılaştırılmasında kullanılmaktadır.

$$2^{-\Delta\Delta Ct} = 2^{-(\text{Hedef numune } \Delta Ct - \text{kontrol numune } \Delta Ct)}$$

Yukarıdaki formülde ΔCt değeri, hedef gen ile referans gen olan GAPDH' in Ct değeri arasındaki fark ile bulunmuştur:

$$2^{-\Delta Ct} = 2^{-(\text{Hedef Gen Ct} - \text{referans Gen Ct})}$$

Tablo 4.3.Grupların PPAR γ geni ortalama Ct değerleri

	Grup	Kontrol	Obez	Kontrol Egzersiz	Obez Egzersiz
Ortalama PPARγ Ct	1. tekrar	29.622	27.985	27.736	28.693
	2. tekrar	29.874	27.930	26.562	30.887
	3. tekrar	29.748	27.957	28.649	29.790
Ortalama Ct Değeri		29.748	27.957	27.649	29.790

Tablo 4.4. Grupların GAPDH geni ortalama Ct değerleri

	Grup	Kontrol	Obez	Kontrol Egzersiz	Obez Egzersiz
Ortalama GAPDH Ct	1. tekrar	18.952	15.870	19.862	16.545
	2. tekrar	18.690	15.105	14.129	21.384
	3. tekrar	18.821	15.487	17.446	18.965
Ortalama Ct Değeri		18.821	15.488	17.146	18.965

Tablo 4.5.Kontrol ve obez gruplarının genetik analiz veri özeti

	$\Delta\Delta Ct$	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	$1/2^{-\Delta\Delta Ct}$	Kat artış ya da azalış	P değeri
K- Ob	1.543	0.343	2.914	2.914 Kat AZALMIŞ	0.524

Tablo 4.5' de kontrol grubu referans, obez grubu hedef gen olarak alındı. Obez grubunda PPAR γ geni kontrol grubuna göre 2,914 kat azalmıştır (down- regüle). Aşağıda şekil 4.5' de kontrol ve obez grubu arasındaki kat değişimi sütun grafiği ile özetlenmiştir.

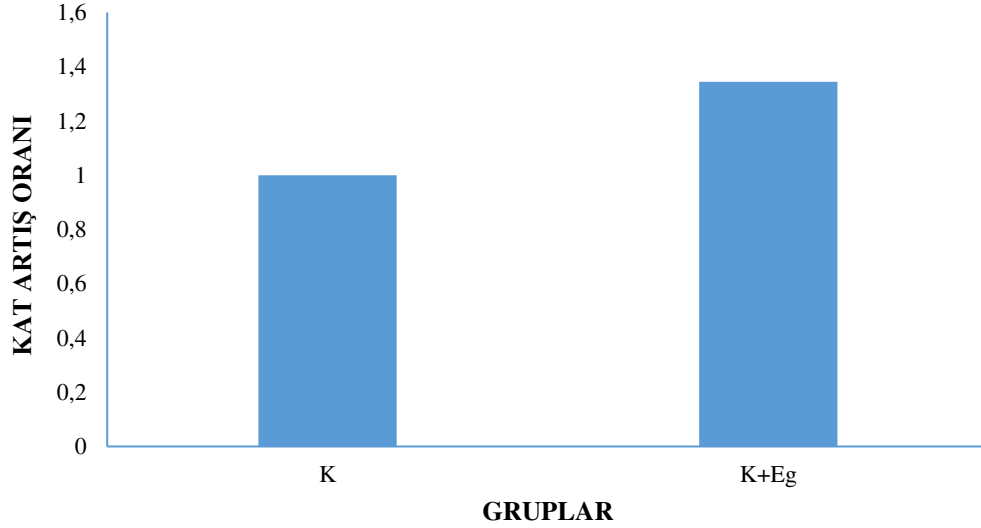


Şekil 4.5.Kontrol ve obez gruplarında PPAR γ geninin kat değişim grafiği. K kontrol, Ob obez gruplarını temsil etmektedir.

Tablo 4.6. Kontrol ve kontrol egzersiz gruplarının genetik analiz veri özeti

	$\Delta\Delta Ct$	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	$1/2^{-\Delta\Delta Ct}$	Kat artış ya da azalış	P değeri
K- K+Eg	-0.427	1.344		1.344 ARTMIŞ	0.322

Tablo 4.6’ de kontrol grubu referans, kontrol egzersiz grubu hedef gen olarak alındı. Kontrol egzersiz grubunda PPAR γ geni kontrol grubuna göre 1,3444 kat artmıştır (up-regüle). Aşağıda şekil 4.6’ da kontrol ve kontrol egzersiz grubu arasındaki kat değişimi sütun grafiği ile özetlenmiştir.

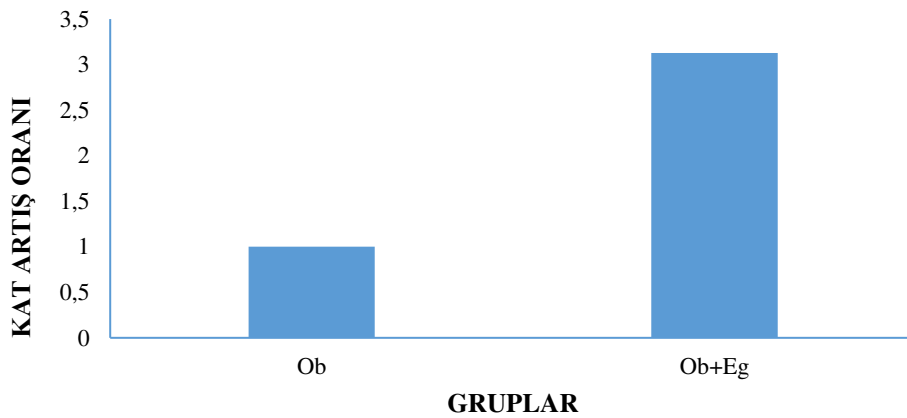


Şekil 4.6.Kontrol ve kontrol egzersiz gruplarında PPAR γ geninin kat değişim grafiği. K kontrol, K+Eg kontrol egzersiz gruplarını temsil etmektedir.

Tablo 4.7.Obez ve obez egzersiz gruplarının genetik analiz veri özeti

	$\Delta\Delta Ct$	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	$1/2^{-\Delta\Delta Ct}$	Kat artış ya da azalış	P değeri
Ob- Ob+Eg	-1.645	3.127		3.127 kat ARTMIŞ	0.6

Tablo 4.7’ de obez grubu referans, obez egzersiz grubu hedef gen olarak alındı. Obez egzersiz grubunda PPAR γ geni kontrol grubuna göre 3,12748 kat artmıştır (up- regüle). Aşağıda şekil 4.7’ de obez ve obez egzersiz grubu arasındaki kat değişimi sütun grafiği ile özetlenmiştir.

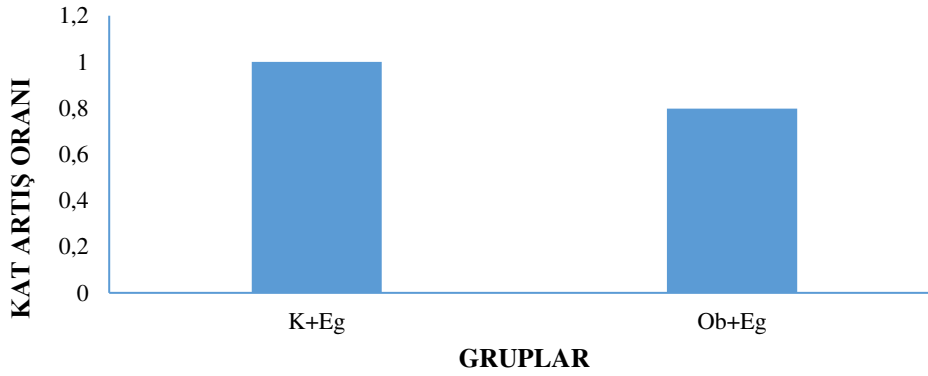


Şekil 4.7.Obez ve obez egzersiz gruplarında PPAR γ geninin kat değişim grafiği. Ob obez, Ob+Eg obez egzersiz gruplarını temsil etmektedir.

Tablo 4.8.Kontrol egzersiz ve obez egzersiz gruplarının genetik analiz veri özeti

	$\Delta\Delta Ct$	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	$1/2^{-\Delta\Delta Ct}$	Kat artış ya da azalış	P değeri
K+Eg- Ob+Eg	0.325	0.798	1.253	1.253 kat AZALMIŞ	0.0045

Tablo 4.8’ de kontrol egzersiz grubu referans, obez egzersiz grubu hedef gen olarak alındı. Obez egzersiz grubunda PPAR γ geni kontrol egzersiz grubuna göre 1,253 kat azalmıştır (down- regüle). Aşağıda şekil 4.8’ de kontrol egzersiz ve obez egzersiz grubu arasındaki kat değişimi sütun grafiği ile özetlenmiştir.



Şekil 4.8.Kontrol egzersiz ve obez egzersiz gruplarında PPAR γ geninin kat değişim grafiği. K+Eg kontrol egzersiz, Ob+Eg obez egzersiz, gruplarını temsil etmektedir.

Hipokampus dokusunda bakılan PPAR γ gen ifade düzeyinin gruplar arasında kat değişimi tablo 4.9’ da ve şekil 4.9’ da grafiği çizilerek özetlenmiştir.

Tablo 4.9.PPAR γ geni ifade düzeyinin kat değişim özet tablosu

Kontrol ve Obez Grubu	Kontrol ve Kontrol Egzersiz Grubu	Obez ve Obez Egzersiz Grubu	Kontrol Egzersiz ve Obez egzersiz Grubu
2.914 azalma	1.344 artma	3.127 artma	1.253 azalma

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite, tip 2 DM, koroner kalp hastalıkları ve insidansı artmış çeşitli kanser türleri ve solunum ile ilgili komplikasyonlar ile ilişkilidir. DM, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını değiştiren kronik bir hastalıktır (42,155). Diyabet hastalığı, pankreasın β - Langerhans adacık hücrelerinin ya ilerlemiş ya da önemli derece insülin üretme yeteneğinin kaybetmesinden ya da peripherel dokulara insülin alımının bozulmasından dolayı insülin sekresyonunun olmamasından oluşur (42,155) (157). Tip 1 diyabette, pankreasın β hücrelerinin parçalanması nedeniyle mutlak bir insülin eksikliği vardır (158). Tip 2 diyabette ise görece bir insülin eksikliği ve insülin direnci mevcuttur (158). Obezite ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki insülin direnci ile ilgilidir (159). Obezitede kronik ve düşük derece inflamasyon görülür ve bu inflamasyon tip 2 diyabetin patogenizine dahil olur (41). Obezite ilişkili inflamasyon adipoz dokuda ve karaciğerde artmış makrofaj infiltrasyonu ve aşırı proinflamatuvar sitokinler ile başlar. Proinflamatuvar sitokinler kan akışına geçerek sistemik inflamasyona neden olur (41). TNF- α , PAI-I, IL- 6 ve CRP gibi proinflamatuvar sitokinlerin artması insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (159,160,161,162,163). Kardiyovasküler hastalık mortalitesi ve morbiditesi aşırı kilolu ve merkezi adipoz doku birikimi olan kişilerde artmış durumdadır (165). Obezite durumunda yağlı doku TNF- α , IL- 6, MCP-1, leptin ve CRP gibi adipositleri salgılar, bu adipositler insülin direnci, endotelial fonksiyon bozukluğuna böylelikle ateroskleroz, miyokardiyal enfarktüs ve periferel vasküler hastalıklar gibi kardiyovasküler hastalığa neden olmaktadır (166). Bazı adipositler (adipokinler), monositlerin, lenfositlerin ve nötrofillerin kan damarları duvarında toplanmasına ve infiltrasyonu tetikleyerek bölgesel inflamasyon şiddetinin artmasına neden olmakla birlikte koroner kalp hastalıklarının ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde ana yolaktır (166,167,168). Obezitenin ilişkili olduğu kanserler, postmenopozal meme kanseri, kolon kanseri, endometriyal, özofagal adenokarsinoma, safra kesesi ve böbrek kanserleridir (170). Aynı zamanda obezite güçlü şekilde obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), obezite hipoventilasyon sendrom (OHS), kronik obstrüktif pulmoner hastalık (COPD), astım, pulmoner embolizm ve aspirasyon pnömonisi ile ilişkilidir (171).

Obezite, oksidatif strese yol açarak insulin direncinin gelişmesine neden olur, insulin direnci de kognitif bozukluğa yol açmaktadır (172). Deneysel obezite oluşturulma yöntemlerinden biri deney hayvanlarının yüksek yağlı diyetle beslenmesi ile yapılmaktadır (172,173). Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda, öğrenme ve hafıza için önemli olan hipokampusun CA1 bölgesinde oksidatif stresin, beyinde mitokondriyal fonksiyon bozukluğun arttığı, sinaptik plastisitenin ve dendritik dallanmanın azaldığı gösterilmiştir (175). Adipoz doku en büyük endokrin organdır ve yüzlerce hormon, ve adipokinleri salgılar ve bu adipokinler perifer ve merkezi sinir sistemini etkiler (53). Nöroinflamasyon nörodejeneratif hastalıkların gelişmesinde ve hipokampus gibi hassas bölgelerde dejenerasyona neden olur (73). Reaktif oksijen türlerinin % 98' i hücre solunum ürünü olarak mitokondriden oluşmaktadır (176). Patolojik olarak kimyasallar, ultraviyole ışınlar gibi çevresel faktörler ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, anormal enzim ve yaşlanma gibi endojen faktörler ile birlikte prooksidatif ve antioksidatif reaksiyonların dengesizliğine neden olarak oksidatif strese yol açar; hasar genetik ve epigenetik hasarlardan lipit, protein ve DNA gibi biyomoleküllere kadar uzanır (176). Bu değişimler nöronal dejenerasyon ile bağlantılı apoptotik sinyal yollarına dahil olan p53 kaspaz 3, kaspaz 9, Bcl2/Bax, Nrf2 hemeoksijenaz- 1 (HO-1) ve P13K/Akt sinyal yolları gibi başlatıcılar ile sağlanır (176). Bu moleküller ise doğal immünitenin ve nörotoksik mikroçevrenin oluşmasına neden olan mikrogliaların ve astrositlerin aktive olup TNF- α , IL-1 β , IFN γ ve IL- 6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur (175,176). İnflamasyon oluşumuna dahil olan artmış proinflamatuvar sitokinler ve lökosit infiltrasyon obezitede meydana gelir ve reaktif oksijen türlerinin oluşmasına ve oksidatif strese neden olur (73). Oksidatif stres, mitokondriyal bozukluğa, apoptosize ve hücre solunumuna neden olarak nörodejeneratif hastalıklara neden olmaktadır (73). Reaktif oksijen türlerinin artması ve antioksidan savunmanın bozulması ile artmış oksidatif stres hücre solunumuna neden olur (73). Oksidatif stres, hücre iskeletinin bozulması ve inflamatuvar aracının artmasına neden olarak kan beyin bariyerinin bozulmasına neden olur (178). Obezitede plazma amyloid proteinin artması nöronal bozulma, hafıza kaybı ve demansla ilişkilidir. Amyloid proteinin artması kan beyin bariyerinin yapısının bozulmasına neden olur (5). Peripheral inflamasyon kan beyin bariyerini bozar ve hipokampusta sinaptik plastisiteyi ve nörogenezi baskılar ve bazı adipokinler hipokampal boz madde hacmini azaltmaktadır (59). Ravizza ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada erkek sıçanlarda deneysel epilepsi modeli uygulanmış ve hipokampusta nöronal

dejenerasyonun epileptik ataklarda oluşan proinflamatuvar sitokinler ile bağlantısı araştırılmıştır (179). Kontrol grubuna göre epilepsi modeli oluşturulan gruba IL- 1 β , IL-1Ra, IL- 6 ve TNF- α sitokinlerinde 3.6 kat artmış olup bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (179). Aynı gruptaki deney hayvanlarında dorsal ve ventral CA1 ve CA3 bölgelerinde nöronal dejenerasyon gözlemlenmiştir (179). Kalb ve ark.'larının çalışmasında deney hayvanlarında cerrahi stresin ve lipopolisakkarit tedavisinin IL- 1 β 'nin hipokampusta arttığı ve nörodejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir (180).

Obezite yirmi birinci yüzyılın en ciddi ve sık görülen bulaşıcı olmayan hastalığıdır. Ayrıca insanların tıbbi ve cerrahi yaklaşımlar ile tedavi aradığı hasta merkezli bir durumdur (181). Obezitenin tedavisinde ana amaçlar hastaya göre olmakla birlikte vücut ağırlığının azaltılması, ilişkili risk faktörlerini iyileştirmek, ilişkili hastalıkları azaltmak, erken ölüm riskini azaltmak, kişinin sosyal yaşamında yaptığı işlerden alınılmasını önlemek, psikolojik bozuklukları düzeltmek ve yaşam kalitesini arttırmaktır (182). Bir kronik tıbbi hastalık olarak obezitenin ve vücut ağırlığının yönetimi için diyet, fiziksel aktivite ve davranış değişimi (hayat tarzı değişimi/müdahalesi), farmakolojik ajanlar ve bariatrik cerrahi gibi yöntemler kullanılmaktadır (181). Günlük olarak 500 ile 600 kcal enerji alımı azaltan diyet ile ağırlık kaybı meydana gelmektedir (182). Diyet terapide sadece yağ, sadece karbonhidrat ya da hem yağ hem de karbonhidrat tüketimini azaltmak amaçlanarak ağırlık kaybı oluşturulmaktadır (182). Dasinger ve ark. obezite tedavisi için diyet terapi yönteminin kullanıldığı meta analiz çalışması yapmış ve kontrol grubuna göre diyet danışmanlığına dayanan grupta 12 ayda ortalama 5 kg ağırlık azalmasının meydana geldiği saptanmıştır (183). Obezite tedavisinde birçok farmakolojik ilaç kullanılmaktadır. Anti- obezitede kullanılan çoğu ilaç farklı mekanizmalar ile ağırlık kaybına neden olmaktadır (184). Amfetamin, fenfluramine, sibutramine ve liraglutide gibi ilaçlar gıda alımını azaltır. β_3 - stimulan termojenik ajanlar, tetrahidrolipstatin (orlistat) gibi ilaçlar yağ sindirimini engelleyerek enerji kaybını artırır (184). Karimi ve ark.'larının yaptığı çalışmada deney hayvanları yüksek yağlı diyetle beslenerek obez yapılmış ve anti-obezitik orlistat ve bir probiyotik olan *Lactobacillus casei* tür Shirota (LcS) kullanılmış, kontrol, yüksek yağlı diyet, yüksek yağlı diyet- orlistat ve yüksek yağlı LcS grupları kıyaslanmış, çalışmada yüksek yağlı- orlistat grubundaki sıçanlarda 27 haftanın sonunda kontrol, yüksek yağlı diyet- LcS grubundaki sıçanlara ve yüksek yağlı diyetle beslenen gruba göre daha az ağırlık artışı olduğu ve bu artışın gruplar arası

karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu saptanmıştır (185). Anti obezite ilaçlar iştahı baskılaması, yağ emilimini engellenmesi, enerji tüketimini ve termogenezi arttırması ile obezite tedavisinde kullanılmasına rağmen bir çoğunun yan etkisi mevcuttur (186). Yukarıda belirtilen ilaçlardan, fenfluramine pulmoner hipertansiyon ve valvülopati, sibutramine baş ağrısı, uykusuzluk, ağız kuruluğu ve kabızlık, orlistat ishal, mide gazı, karın ağrısı ve hazımsızlık, ek olarak ise phentermine baş ağrısı, uykusuzluk, asabiyet, çarpıntı, artmış kan basıncı, lorcaserin baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı, diethylpropion ağız kuruluğu, uykusuzluk, çarpıntı, baş ağrısı gibi birçok yan etkilere sahipler (185,186) (188). Obeziteye neden olan ve birbirleriyle etkileşen biyokimyasal, fizyolojik, psikolojik, davranışsal ve sosyal mekanizmaları çok iyi bilinmeden obezite engellenemez ve geri çevrilemez (186). Çoğu ilaç bu karmaşık mekanizmalar etkileşiminin bir parçasını tedavi ederken makul olmayan, sağlığı bozan yan etkilere neden olmaktadır (186). Yukarıda adı geçen ilaçların bir çoğu günümüzde piyasadan çekilmiş bazısı ise yasaklanmıştır (186). Oysa bir ilacın keşfinden FDA' nın onayına kadar en az 10 yıl geçmekte, bu 10 yılda birçok deney yapılmakta ve ortalama olarak 2.6 milyar dolar gibi bir bütçeye mal olmaktadır (189). Obezlerde vücut kitle indeksi (BMI) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (3. Derece obezite) ve $40 > \text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ (2.derece obezite) olan ve ek olarak yüksek kardiyopulmoner hastalık, tip 2 diyabet, benign intrakraniyal hipertansiyon, psikiyatrik komplikasyonlar ve uyku apne sendromu var ise bariatrik cerrahi önerilmektedir (181,189). Bariatrik cerrahiyi takiben ağırlık kaybı öncelikli hedeftir (191). Roux-en-Y gastrik bypass ve laparoskopik ayarlanabilir gastrik band cerrahi işlemleri ile vücut ağırlığının % 12' den % 45' e kadar ağırlık kaybı olmaktadır (191). Cerrahi ile ağırlık kaybında foregut bypass edilerek gut hormonlarını ve adipoz doku metabolizmasını iyileştirerek metabolik komorbiditleri düzeltmektedir (190). Özellikle visceral yağ dokunun kaybı ile adipokin ve inflamatuvar etkiyi değiştirerek insülin duyarlılığını arttırmaktadır (190). Cerrahi işlem olması nedeniyle bariatrik cerrahinin de komplikasyonları vardır ve erken ve geç dönem olarak incelenmektedir (192). Erken dönemde, cinsiyet olarak erkeklerde, VKİ yüksekliği, cerrahi işlem öncesi solunum yetmezliği, pulmoner emboli ve miyokard enfarktüsün neden olduğu mortalite, Gastrik bantta binde bir iken, Roux-Y gastrik by passda (RYGBP) binde birden beşe kadar yükselmektedir (192). Adipoz doku insanlarda en büyük enerji deposudur (107). Birçok insan adipoz dokusunda aşırı yağ depolanmasına sahiptir ve bu kendisinin yanında birçok hastalığa ve ekonomik etkilere neden olan obeziteye yol açmaktadır (107). Obezitede ağırlık kaybı ana nokta olmasına rağmen, ağırlık kaybına

bakılmaksızın visceral yağ dokuda azalma olması da obezitenin tedavisi için önemlidir (107,192). Günlük enerji harcanmasını arttırmak obezite tedavisinin etkin bir stratejisidir (107). Günlük fiziksel aktivite artırılarak enerji harcanması artırılıp glikojen, trigliserit gibi hücresel vücut enerji depolarının yıkılması hızlandırılarak ağırlık kaybı sağlanır (107). Egzersiz ile kasta ve karaciğerde glikojenoliz, kasta glikoliz, sitrik asit döngüsü ve oksidatif fosforilasyonu, adipoz dokuda ve kasta lipoliz, yine kasta yağ asidi oksidasyonu hızlanır (107). Speretta ve ark.'larının çalışmasında obezite oluşturulan sıçan modelinde, egzersizin adipoz dokusunun genişliği araştırılmış, yüzme egzersizi yaptırılan grupta sedanter sıçan gruplarına göre adiposit bölge daha küçük olarak saptanmıştır (194). Sonuç olarak, obezite tedavisinde farmakolojik yaklaşımın, bariatrik cerrahinin ya da egzersizin sağlığa yararlı olduğu açıktır. Ancak gerek farmakolojik yaklaşımın sağlığı bozan yan etkileri gerekse de bariatrik cerrahinin mortalite riski bu üç yaklaşımdan obezitenin tedavi edilmesi, ağırlık kaybının oluşması ve ağırlık artışının durdurulması bakımından egzersizi ön plana çıkarmaktadır.

Fiziksel aktivite obezite, tip 2 diyabet, koroner kalp hastalıkları yüksek kan basıncı metabolik sendrom ve meme ve kolon kanseri gibi hastalıkların gelişme riskini azaltarak sağlığa birçok yararı olan kas ve iskelet sistemi hareketleridir (194,195).

Fiziksel aktivite, iskelet kasları ile yapılan enerji harcanmasını sağlayan vücut hareketleridir, egzersiz ise planlanmış ve yapılandırılmış fiziksel aktivitelerdir (101). Fiziksel aktiviteler hem beyin hacmini korurken hem de kognitif fonksiyonlar için önemli olan prefrontal ve temporal korteksin hacmini artırır. (197). Egzersiz, obeziteden korur, oksidatif stres seviyesini azaltır, BDNF ve reseptörü tirozin kinaz trkB sekrezyonunu artırarak hipokampusta hücre poliferasyonunu ve sağ kalımı artırıp öğrenme ve hafızayı geliştirir (177,197). Fiziksel aktivite hipokampal nörojenezi geliştirir, sinaptik plastisiteyi artırır ve hipokampusa dayalı öğrenme ve hafızada önemli artış sağlar (199). Egzersiz vücut lipid profilini değiştirir, obezite göstergelerini azaltır, kalp sağlığını artırır, serebral kan akışını ve besin dağıtımını ve beyin sağlığını düzeltir. Ak ve boz madde hacminin prefrontal, süperior pariyetal ve temporal korteks hacminde artış sağlar (200). Egzersizin işlevsel yararını gösteren hayvan çalışmaları literatürde mevcuttur. Gerek koşu bandı gerekse de koşu tekerleğinde yapılan antrenmanın deney hayvanlarında uzamsal öğrenmeyi geliştirdiği ve hipokampal nörojenezi arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Vaynman ve ark.'larının çalışmasında yetişkin sıçanlarda egzersizin BDNF, sinaptik plastisite ve kognitif

fonksiyon üzerine etkisi araştırmışlar ve bunun için sıçanlara serbest koşu tekerliği egzersizi uygulaması verilmiş (201). Sıçanlarda hem egzersiz ile kognitif fonksiyonun geliştiği hem de egzersiz gruplarında BDNF arttırdığı saptanmıştır (201). Farmer ve ark.'larının çalışmasında sıçanlar üzerinde egzersiz uygulamasının sinaptik plastisite ve nörogenez üzerine etkisi araştırılmış, egzersizin yetişkin sıçanların hipokampusunda BrdU- pozitif hücrelerinin (bromodeoxyuridine) istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırdığı saptanmış (202). Praag ve ark.'larının çalışmasında yaşlı farelerde egzersizin yaşlı ve sedanter farelere göre hipokampusta BrdU- pozitif hücreleri arttığını gösterilmiş (122). İnsan üzerinde yapılan çalışmalarda fiziksel aktivenin ak ve boz madde hacmini arttırdığı gösterilmiştir. Erickson ve ark.'larının çalışmasında 9 yıllık fiziksel aktivenin boz madde hacmi ile ilişkili olup olmadığını test etmişler ve daha büyük frontal, oksipital, entorinal ve hipokampal hacminin artırılan fiziksel aktivite ile bağlantılı olduğunu bulunmuş (203). Hayvan çalışmalarında kronik aerobik egzersiz yapan hayvanların beyinde beyin türevli nörotrofik faktörün ve insulin benzeri büyüme faktörünün artması nedeniyle yeni kapillerin gelişmesine ve nöronlar arasında dendritik bağlantıların sayısında ve boyunda ve hipokampusta hücre oluşumunda artış gözlenmiştir (204). BDNF nöral hayatta kalımı ve sinaptik plastisiteyi destekleyen hipokampusta yüksek miktarda ifade olan nörotrofin ailesinin üyesidir. Yaşlılıkla azalan BDNF kognitif fonksiyon bozukluk ile ilişki olup, egzersiz ile artırıldığında hafıza bozukluğunu onarmaktadır (203,204,205). Vasküler entodel büyüme faktörü (VEGF), hipoksi ile tetiklenebilir proteindir ve kognitif fonksiyonların gelişmesiyle ilgili kan damarlarının oluşmasını ve büyümesini sağlar (203,206,207). İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), enerji metabolizmasını ve homeostazisini düzeltmekte rol almaktadır ve bir büyüme faktörü olarak sinaptik plastisiteyi, sinaps yoğunluğunu, nöro iletimi ve nörogenezi düzenler (203,208,209). Hem VEGF hem de IGF- 1 egzersiz sonrası periferde artar ve kan beyin bariyerini geçerek nörogeneze ve anjiyogeneze aracılık eder (204). Düzenli egzersiz yapanlarda hem daha az sistemik düşük derece inflamasyon, hem de daha az nörodejenerasyon ve kognitif fonksiyon azalması görülmüş ve merkezi sinir sisteminde plazma IL- 6, IL- 8, CRP ve TNF- α seviyesinde azalma saptanmıştır (200). Egzersiz proinflatuvar sitokinlerin üretimini baskılar ve anti-inflatuvar sitokinlerin gelişmesini sağlar. Aerobik egzersiz kronik inflamasyonu azaltır ve obeziteyi azaltarak insülin duyarlılığını artırır (211) .

Çalışmamızda Wistar Albino sıçanlarda yüksek yağlı diyetle obezite oluşturulmuştur. Bu işlem için sıçanlar kalorisinin %45'i yağdan gelen yüksek yağlı diyetle 8 hafta beslendi. Lee indeksi hesabıyla 8 haftanın başında tüm grupların obezite limit değeri olan 0,3' ün altında olduğu, sekizinci haftada ise normal sıçan yemiyle beslenen kontrol ve kontrol + egzersiz grubunun 0.3 değerinin altında, yüksek yağlı diyetle beslenen obez ve obez + egzersiz grubunun ise 0.3 değerinin üzerine çıktığı görüldü ve bu sıçanlar obez olarak kabul edildi (Şekil 4.1). Literatürlerde yüksek yağlı diyetin yağdan gelen kalorisine bakılmaksızın yüksek yağlı diyetin süresi 5 hafta ile 16 hafta arasında uygulandığı görülmüştür (212) (213). Yüksek yağlı diyetin uygulama süresi arttıkça vücut ağırlığının da arttığı görülmüştür (12).

Obezite teşhisi konulduktan sonra obeziteyi ve obezitenin neden olduğu hastalıkları tedavi edici yöntem olarak 8 haftalık 30 dakika / gün yüzme egzersizi uygulandı. Obez grubunun ve Obez + egzersiz grubunun ilk hafta ağırlığı ve son hafta ağırlığına bakıldığında obez + egzersiz grubunda deney sonunda daha az ağırlık artışı olduğu saptandı (Tablo 4.1). Wan-Baek ve ark.'larının çalışmasında 6 hafta koşu bandı egzersizi uygulanmış ve obez grubundaki deney hayvanlarının ağırlık artışı obez + egzersiz grubundaki deney hayvanlarının ağırlık artışından daha fazla olduğu bulunmuş ve bu sonuç kendi çalışmamızdaki sonuca benzerdir (214). Touati ve ark.'larının çalışmasında yine çalışmamızla benzer olarak, deney hayvanları 12 hafta egzersiz uygulamasına maruz bırakılmış ve yüksek yağlı diyetle beslenen grupta ağırlık artışı (HFD-S), yüksek yağlı diyetle beslenen ve egzersiz uygulanan gruba (HFD-EX) göre daha fazla olduğu bulunmuş (215). Tüm bu sonuçlara benzer olarak çalışmamızda da bu verileri destekler sonuçlar bulunmuştur

Çalışmamızın son haftasında tüm gruplara uyguladığımız Morris su tankı uzamsal hafıza testinde kontrol, obez, kontrol + egzersiz ve obez egzersiz gruplarında ortalama platforma kaçış süreleri açısından gruplar arasında egzersiz grupları ile egzersiz uygulanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Benzer olarak yapılan deneysel çalışmada Min Lee ve ark.'larının yaptıkları çalışmada yüksek yağlı diyetle 8 hafta beslenmiş ve kognitif fonksiyon morris su tankı ile değerlendirilmiştir (216). Bu çalışmada kontrol, yüksek yağlı diyet ve egzersiz grubu olarak 3 gruba ayrılan sıçanların platforma kaçış süreleri yüksek yağlı diyet grubunda ortalama olarak kontrol grubuna göre daha uzun bulunmuş (216). Pathan ve ark.'larının çalışmasında sıçanlar normal pellet grup ve yüksek yağlı diyet grubu olarak 2 gruba

ayrılmış, yüksek yağlı diyet grubu 5 hafta süre ile beslenmiş ve uzamsal hafıza morris su tankında test edilmiştir (217). Platforma kaçış süresindeki azalma istatistiksel anlamlı şekilde kontrol grubundan daha az olarak ölçülmüştür (217). Woo ve ark.'larının çalışmasında deney hayvanları yüksek yağlı diyetle 13 hafta beslenmiş ve obezite modeli oluşturulmuş ve tedavi yöntemi olarak koşu bandı egzersizi birinci ve dördüncü haftalar arasında günlük 40 dakika haftada 5 gün, dördüncü ve sekizinci haftalar arasında günlük 60 dakika haftada 5 gün verilmiştir (125). Yapılan hafıza testinde üçüncü gün final periyodunda obezite yüksek yağlı diyet sedanter grubun platforma kaçış süresi normal diyet sedanter ve obezite yüksek yağlı diyet egzersiz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla çıkmıştır. (125). Molteni ve ark. çalışmasında deney hayvanları yüksek yağlı diyetle 4 hafta beslenmiş ve bu süre içinde normal diyet egzersiz grubu ve yüksek yağlı diyet egzersiz gruplarına kafes içinde koşu tekerleği yerleştirilmiştir (120). Deney sonucunda yüksek yağlı diyetin platforma kaçış süresini arttırdığı egzersizin ise azalttığı görülmüştür (120). Çalışmamızda ve literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olarak, obezitenin kognitif performansta değişimlere yol açtığı ve egzersizin kognitif performansta iyileşmeyi sağladığı gösterilmiştir.

Obeziteye bağlı kognitif performansta ortaya çıkan bu değişimin ve egzersizin kognitif performanstaki etkisinin daha iyi ortaya koymak amacıyla çalışmamızda tüm deney gruplarına ait hayvanların hipokampusları izole edilmiştir. Bu şekilde öğrenme performansının moleküler düzeydeki PPAR γ gen ifadesi değişimi tüm gruplar için incelenmiştir. PPAR γ en fazla adipoz dokuda olmak üzere iskelet kasında, kolonda, karaciğerde ve beyinde ifade olmaktadır. Doymamış yağ asitleri ve birkaç eikosanoidler endojen agonistleri ve thiazolidinedionelar gibi antidiyabetik ilaçlar sentetik PPAR γ agonistleridir. PPAR γ 'nın hedef genleri arasında, adiposit farklılaşması, lipid depolanması ve glikoz metabolizmasına dahil olan genler yer almaktadır. PPAR γ insülin duyarlaştırıcı özelliği nedeniyle PPAR γ 'nın aktivatörleri tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. PPAR γ 'nın aktivasyonu merkezi sinir sisteminin poliferasyon, metabolizma, farklılaşma, gelişmesinin ve inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde önemli rol olarak beyin hastalıklarında önemli tedavi edici bir potansiyele sahiptir. Çalışmamızdaki genetik analiz sonucu hipokampus dokusunda obez grubunda kontrol grubuna göre PPAR γ gen ifade düzeyi azaldığı görülmüştür. Yüksek yağlı diyetle oluşturulan obezitenin hafıza bozulması sorununa paralel olarak kontrol ve obez grubu arasında uzamsal referans hafıza testinde platforma kaçış süreleri

arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Egzersiz uygulanan gruplarda PPAR γ gen ifade düzeyi kontrol + egzersiz grubunda kontrol grubuna göre, obez + egzersiz grubunda ise obez grubuna göre artmıştır. PPAR γ 'nın sentetik agonist ligandları thiazolidinedione (TZD) ilaçlar ile aktive olması sonucunda nöronlarda mitokondriyal bozukluğu ve oksidatif stresi düzelttiği, hafıza bozukluğunu gidererek nöron sağlığını iyileştirdiği Quintanilla ve ark. çalışmalarında belirtilmiştir (64). PPAR γ aktivasyonu için doğal agonistleri arasında oleik, linoleik, çoklu doymamış yağ asitleri de yer almaktadır (218). Hajjar ve ark.'larının çalışmasında, PPAR γ aktivasyonu için n-3 çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) içeren ringa balığı yağı kullanılarak grupların uzamsal öğrenme testi ve hipokampal PPAR γ gen ifadesine bakıldı. PPAR γ gen ifadesi yüksek ringa balığı yağı verilen sıçanlarda düşük verilen ve hiç verilmeyen sıçanlara göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek çıktığı görülmüş, platforma kaçış süresi analiz edildiğinde ise yüksek ringa balığı yağı verilen grubun düşük verilen ve hiç verilmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür (219). Alzheimer hastalığı gibi ileri hafıza problemlerinde PPAR γ agonistleri hafıza sorununu tedavi amacıyla kullanılmaktadır (220). Alzheimer hastalığında kognitif azalma ve hafıza bozukluğuna yol açan sinaptik bir başarısızlık meydana gelir (220). Sinaptik fonksiyon dendritik budaklanma denen özel nöronal uzantılara dayanmaktadır (220). Dendrit yoğunluğu ve sinaptik plastisiteyi arttıran araçlar arasında BDNF'in de olduğu nörotrofinlerdir (219,220). Rosiglitazone gibi TZD ilaçlar sinaptik plastisiteyi arttırmaktadır ve dendritik dallanma kaybı önlemekte ve hipokampusta sinaptik fonksiyonu geliştirmektedir (220). Egzersizler hipokampusda beyin türevli nörotrofik faktörü ifadesini tetiklemektedir (222). Böylece BDNF nöronal sağ kalımı, nörogenezi, sinaptogenezi ve sinaptik plastisiteyi düzenlemektedir (222). Bu çalışmada deney gruplarının hipokampus dokularından elde edilen doku örneklerinden PPAR γ gen ifade analizi yapıldı. Bunun sonunca egzersiz gruplarında gen ifadelerinde artış gözlenmiştir (şekil 4.6 ve 4.7) ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İleri çalışmalarda öğrenme performansının değerlendirilmesine yönelik kapsamlı moleküler araştırmalar yapılması ve örnek sayısının artırılması planlanmaktadır.

Yaptığımız çalışmada sonuç olarak,

- ✓ Öğrenme verilerinden yola çıkarak yüksek yağlı diyetle obezitede hafıza gibi kognitif fonksiyonlarda bozulma meydana geldiği saptanmıştır.
- ✓ Obeziteyi tedavi edici egzersiz uygulamasının deney gruplarının öğrenme-hafıza testi verilerine göre egzersizin kognitif fonksiyon üzerine olumlu etkisi görülmüştür.
- ✓ Egzersiz uygulanan gruplarda, hem daha iyi öğrenme- hafıza testi sonucu hem de PPAR γ gen ifade düzeyinde artış saptanmıştır.

Yaptığımız çalışma, dünyada prevalansı artan obezitenin ve obezitenin neden olduğu kognitif fonksiyon bozukluğunun moleküler ve genetik yollarının aydınlatılmasına katkı sağlamak ve maliyeti yüksek, sağlığı bozan yan etkileri olan farmakolojik ve mortalite riski olan bariatrik cerrahi gibi yollardan ziyade maliyetsiz olan egzersizin kognitif fonksiyonlara etkisini moleküler düzeyde deneysel olarak göstermesi açısından önemli bir bilimsel katkıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterolog*. 2007;132:2087–102.
2. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2016;33(7):673–89.
3. Secretan BL, Ph D, Scoccianti C, Ph D, Loomis D, Ph D. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8).
4. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* [Internet]. 2018;6–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
5. Nguyen JCD, Killcross AS, Jenkins TA. Obesity and cognitive decline : role of inflammation and vascular changes Mild Cognitive Impairment. *Front Neurosci*. 2014;8(November):1–9.
6. Lin T, Liu GA, Perez E, Rainer RD, Febo M, Cruz-almeida Y, et al. Systemic Inflammation Mediates Age-Related Cognitive Deficits. *Front Aging Neurosci*. 2018;10(August):1–9.
7. Wiklund P. The role of physical activity and exercise in obesity and weight management : Time for critical appraisal. *J Sport Heal Sci* [Internet]. 2016;5(2):151–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jshs.2016.04.001>
8. Bradley RL, Jeon JY, Liu F, Maratos-flier E. Voluntary exercise improves insulin sensitivity and adipose tissue inflammation in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;295:586–94.
9. Mandolesi L, Polverino A, Montuori S, Foti F, Ferraioli G, Sorrentino P, et al. Effects of physical exercise on cognitive functioning and wellbeing: Biological and psychological benefits. *Front Psychol*. 2018;9(APR):1–11.
10. Tyagi S, Sharma S, Gupta P, Saini A, Kaushal C. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Tech Res* [Internet]. 2011;2(4):236. Available from: <http://www.japtr.org/text.asp?2011/2/4/236/90879>

11. Michael, Heming Sandra G, Jauch S-L, Fischer-Riepe L, Russo A, Klotz L, Hermann S, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Modulates the Response of Macrophages to Lipopolysaccharide and Glucocorticoids. *Front Immunol.* 2018;9.
12. Marques C, Meireles M, Norberto S, Leite J, Freitas J, Pestana D, et al. High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte* [Internet]. 2016;5(1):11–21. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21623945.2015.1061723>
13. Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucsek J. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem Int.* 2001;38(1).
14. Escribano L, Simón A, Pérez-mediavilla A, Salazar-colocho P, Río J Del, Frechilla D. Biochemical and Biophysical Research Communications Rosiglitazone reverses memory decline and hippocampal glucocorticoid receptor down-regulation in an Alzheimer ' s disease mouse model. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2009;379(2):406–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.12.071>
15. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3.
16. Obesity and Overweight [Internet]. Who. 2018 [cited 2018 Jan 24]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
17. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes Rendus - Biol* [Internet]. 2017;340(2):87–108. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crv.2016.11.007>
18. Global Health Observatory (GHO) data [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 24]. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/
19. Kêkê LM, Samouda H, Jacobs J, di Pompeo C, Lemdani M, Hubert H, et al. Body mass index and childhood obesity classification systems: A comparison of the French, International Obesity Task Force (IOTF) and World Health Organization (WHO) references. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2015;63(3):173–82.

20. Erem C. Prevalence of Overweight and Obesity in Turkey. *IJC Metab Endocr* [Internet]. 2015;8:38–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcme.2015.07.002>
21. James O. Hill. Energy Balance and Obesity. 2013;126(1):126–32.
22. Ersoy R, Çakır B. obezite. 2001;
23. Wilding J. Causes of Obesity. 2001;18(8):288–91. Available from: <http://www.nhs.uk/Conditions/Obesity/Pages/Causes.aspx>
24. Hetherington A, Ranson S. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec*. 1940;78(2):149–72.
25. John E. Hall. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences, 2010; 2010. 845 p.
26. John E. Hall. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences, 2010; 2010. 846 p.
27. John E. Hall. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences, 2010; 2010. 847 p.
28. Barsh GS, Schwartz MW. Genetic Approaches to Studying Energy Balance: Perception and Integration. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2002;3(8):589–600. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrg862>
29. Laghi, Andrea, Rengo M, editor. Imaging in Bariatric Surgery. Springer, 2017; 2017. 2 p.
30. Alvarez-Castro P, Sangiao-Alvarellos S, Brandon-Sanda I, Cordido F. Endocrine function in obesity 2008. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(1579–2021 (Electronic)):422–32.
31. González Jiménez E. Genes and obesity: a cause and effect relationship. *Endocrinol y Nutr órgano la Soc Española Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2011;58(9):492–6. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-genes-obesidad-una-relacion-causa-consecuencia-90037960>.

32. Kadouh HC, Acosta A. Current paradigms in the etiology of obesity. *Tech Gastrointest Endosc* [Internet]. 2017;19(1):2–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tgie.2016.12.001>
33. Amarasinghe A, D’Souza G. Individual, Social, Economic, and Environmental Model: A Paradigm Shift for Obesity Prevention. *ISRN Public Health* [Internet]. 2012;2012(1):1–10. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/571803/>
34. Selassie M, Sinha AC. The epidemiology and aetiology of obesity: A global challenge. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2011;25(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2011.01.002>
35. Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Imaging*. 2012;37(5):730–2.
36. Dr Fatih Altunkaş DMK. *Obezite ve Hipertansiyon*. 1st ed. Şahin, Şemsettin, Erdemir, Fikret, Çelik, Ataç, Okan, İsmail, Kutlutürk F, editor. Tokat: Gaziosmanpaşa Üniversitesi; 2015. 91-99 p.
37. Richard N. Re. Obesity-related hypertension. *Cardiol Rev*. 2009;9(12):133–6.
38. Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991–1006.
39. Csaba P. Kovesdy, Susan L. Furth CZ. Obesity and kidney disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;4:1–10.
40. Hamzeh N, Ghadimi F, Farzaneh R, Hosseini SK. Obesity, heart failure, and obesity paradox. *J Tehran Univ Hear Cent*. 2017;12(1):1–5.
41. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity Jianping. *Front Med* [Internet]. 2013;7(1):14–24. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3936017&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
42. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:587–91.

43. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2015;1(July):1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
44. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: What Can be unified and what needs to be individualized? *Diabetes Care*. 2011;34(6):1424–30.
45. Minges KE, Whittemore R, Grey M. Overweight and Obesity in Youth With Type 1 Diabetes *Karl*. 2013;1–19.
46. Polsky S, Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(4):277–82.
47. Boitard C, Cavaroc A, Sauvant J, Aubert A, Castanon N, Layé S, et al. Impairment of hippocampal-dependent memory induced by juvenile high-fat diet intake is associated with enhanced hippocampal inflammation in rats. *Brain Behav Immun*. 2014;40:9–17.
48. Francis H, Stevenson R. The longer-term impacts of Western diet on human cognition and the brain. *Appetite* [Internet]. 2013;63:119–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2012.12.018>
49. Kanoski SE, Davidson TL. Physiology & Behavior Western diet consumption and cognitive impairment: Links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiol Behav* [Internet]. 2011;103(1):59–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.12.003>
50. Stasko MR, Costa ACS, Hein AM, O'Banion MK, Maier SF, Scott-McKean JJ, et al. Sustained hippocampal IL-1 β overexpression impairs contextual and spatial memory in transgenic mice. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2009;24(2):243–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2009.10.002>
51. Nameni G, Farhangi MA, Hajilouian G, Shahabi P, Abbasi MM. Insulin deficiency: A possible link between obesity and cognitive function. *Int J Dev Neurosci* [Internet]. 2017;59:15–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.02.008>.

52. Miller AA, Spencer SJ. Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2014;42:10–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.001>
53. Arnoldussen IAC, Kiliaan AJ, Gustafson DR. Obesity and dementia: Adipokines interact with the brain. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2014;24(12):1982–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.002>
54. Lee SH, Zabolotny JM, Huang H, Lee H, Kim YB. Insulin in the nervous system and the mind: Functions in metabolism, memory, and mood. *Mol Metab* [Internet]. 2016;5(8):589–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2016.06.011>
55. Schubert M, Gautam D, Surjo D, Ueki K, Baudler S, Schubert D, et al. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2004;101(9):3100–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981233> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC365750> <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0308724101>
56. Kaiyala KJ, Prigeon RL, Kahn SE, Woods SC, Schwartz MW. University of Washington School of Medicine, and the Veterans Affairs Puget Sound Health Care System. *Diabetes*. 2000;49(24):1525–33.
57. Heni M, Schöpfer P, Peter A, Sartorius T, Fritsche A, Synofzik M, et al. Evidence for altered transport of insulin across the blood-brain barrier in insulin-resistant humans. *Acta Diabetol*. 2014;51(4):679–81.
58. Schuh AF, Chaves M, Rieder CM, Roriz-Cruz M, Rizzi L. Mechanisms of Brain Aging Regulation by Insulin: Implications for Neurodegeneration in Late-Onset Alzheimer's Disease. *ISRN Neurol*. 2011;2011:1–9.
59. Shalev D, Arbuckle MR. Clinical Commentary Metabolism and Memory : Obesity , Diabetes , and Dementia. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2017;82(11):e81–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.025>

60. Malafaia AB, Afonso P, Nassif N, Marcondes P, Ariede BL, Sue KN, et al. Obesity Induction With High Fat Sucrose in Rats. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26(Suplemento 1):17–21.
61. Lei F, Zhang XN, Wang W, Xing DM, Xie WD, Su H, et al. Evidence of anti-obesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice. *Int J Obes.* 2007;31(6):1023–9.
62. Moraes LA, Piqueras L, Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. *Pharmacol Ther.* 2006;110(3):371–85.
63. Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, et al. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Pharmacol Rev.* 2006;58(4):726–41.
64. Quintanilla RA, Utreras E, Cabezas-Opazo FA. Role of PPAR γ in the differentiation and function of neurons. *PPAR Res.* 2014;2014.
65. Pipatpiboon N, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. PPAR γ agonist improves neuronal insulin receptor function in hippocampus and brain mitochondria function in rats with insulin resistance induced by long term high-fat diets. *Endocrinology.* 2012;153(1):329–38.
66. Lee W-S, Kim J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and the Heart: Lessons from the Past and Future Directions. *PPAR Res* [Internet]. 2015;2015:1–18. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ppar/2015/271983/>
67. Vázquez-Carrera M, Coll T, Barroso E, Lvarez-Guardia D, Serrano L, Salvad L, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptor β/δ on the inflammatory basis of metabolic disease. *PPAR Res.* 2010;2010.
68. PPARG peroxisome proliferator activated receptor gamma [Homo sapiens (human)] [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5468>
69. Ferre P. The Biology of Peroxisome Proliferator–Activated Receptors. *Diabetes.* 2004;53(1):43–50.
70. Berger J, Moller DE. The Mechanisims of Action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002;53:409–35.

71. Tatenhorst L, Hahnen E, Heneka MT. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) as Potential Inducers of Antineoplastic Effects in CNS Tumors. *PPAR Res.* 2008;2008:204514.
72. Kummer MP, Heneka MT. PPARs in Alzheimer's disease. *PPAR Res.* 2008;2008.
73. Mazon JN, de Mello AH, Ferreira GK, Rezin GT. The impact of obesity on neurodegenerative diseases. *Life Sci.* 2017;182:22–8.
74. Zolezzi JM, Santos MJ, Bastías-candia S, Pinto C, Godoy JA, Inestrosa NC. PPARs in the central nervous system: roles in neurodegeneration and neuroinflammation. 2017;
75. Shibata N, Motoi Y, Tomiyama H, Ohnuma T, Kuerban B, Tomson K, et al. Lack of Genetic Associations of PPAR- γ and PGC-1 α with Alzheimer ' s Disease and Parkinson ' s Disease with Dementia. 2013;8421:161–7.
76. Galimberti D, Scarpini E. Expert Opinion on Investigational Drugs Pioglitazone for the treatment of Alzheimer ' s disease. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2017;0(0). Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2017.1265504>
77. Sims-robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL. REvIEWs How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat Publ Gr* [Internet]. 2010;6(10):551–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2010.130>
78. Watson GS, Craft S. The Role of Insulin Resistance in the Pathogenesis of Alzheimer ' s Disease Implications for Treatment. 2003;17(1):27–45.
79. Miroslav N. Nenov, Filippo Tempia, Larry Denner KTD and FL. Impaired firing properties of dentate granule neurons in an Alzheimer's disease animal model are rescued by PPAR gamma agonism. 2014;(409).
80. Polvani S, Tarocchi M, Galli A. PPAR γ and Oxidative Stress: Con (β) Catenating NRF2 and FOXO. 2012;2012.
81. Wang R, Li JJ, Diao S, Kwak Y, Liu L, Zhi L, et al. Metabolic stress modulates Alzheimer's β -secretase gene transcription via SIRT1-PPAR γ -PGC-1 in neurons. 2017;17(5):685–94.

82. Cole SL, Vassar R. The Basic Biology of BACE1 : A Key Therapeutic Target for Alzheimer ' s Disease. 2007;509–30.
83. Mulholland DJ, Dedhar S, Coetzee GA, Nelson CC. Interaction of Nuclear Receptors with the Wnt / β -Catenin / Tcf Signaling Axis : Wnt You Like to Know ? 2005;26(7):898–915.
84. Weiping Qin, MD, PhD, Vahram Haroutunian, PhD, Pavel Katsel, PhD, Christopher P. Cardozo, MD, Lap Ho, PhD, Joseph D. Buxbaum, PhD, and Giulio M. Pasinetti, MD P. PGC-1 α Expression Decreases in the Alzheimer Disease Brain as a Function of Dementia. 2011;66(3):352–61.
85. Zolezzi JM, Silva-alvarez C, Ordenes D, Godoy JA, Carvajal FJ, Santos MJ, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) γ and PPAR α Agonists Modulate Mitochondrial Fusion-Fission Dynamics : Relevance to Reactive Oxygen Species (ROS) - Related Neurodegenerative Disorders ? 2013;8(5):1–10.
86. Heneka MT, Landreth GE, Hüll M. Drug Insight : effects mediated by peroxisome proliferator-activated receptor- γ in CNS disorders. 2007;3(9).
87. Heneka MT, Kummer MKODTMP. Neuroinflammatory processes in Alzheimer ' s disease. 2010;919–47.
88. Saijo K, Crotti A, Glass CK. Regulation of Microglia Activation and Deactivation by Nuclear Receptors. 2013;111(April 2012):104–11.
89. Shweta Mandrekar-Colucci, J. Colleen Karlo and GEL. Mechanisms Underlying the Rapid Peroxisome ProliferatorActivated Receptor- γ -Mediated Amyloid Clearance and Reversal of Cognitive Deficits in a Murine Model of Alzheimer's Disease. 2013;32(30):10117–28.
90. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation. 1998;471(1989):468–71.
91. Rebecca Skerrett, Tarja Malm and GL. Nuclear Receptors in Neurodegenerative Diseases. 2015;104–16.

92. Peraldi P, Xu M, Spiegelman BM. Thiazolidinediones Block Tumor Necrosis Factor- α -induced Inhibition of Insulin Signaling. 1863;(24):1863–9.
93. Wareski P, Vaarmann A, Choubey V, Safiulina D, Liiv J, Kuum M, et al. PGC-1 α and PGC-1 β Regulate Mitochondrial Density. 2009;284(32):21379–85.
94. Adem GÜN. Beden eğitimi ve spor yüksekokulu öğrencilerinin egzersiz bağımlilik durumlarına göre fiziksel aktivite ve vücut kitle indekslerinin karşılaştırılması. ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ; 2018.
95. Proctor DN, Singh MAF, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS. Exercise and Physical Activity for Older Adults. Am Coll Sport Med. 2009;41(7):1510–30.
96. Fırat AKCAN. Farklı şiddetlerde uygulanan aerobik ve anaerobik egzersizlerin sporcu ve sedanterlerde serum irisin seviyesine akut etkisinin incelenmesi. Gazianrep Üniversitesi; 2018.
97. Howley ET. Type of activity : resistance , aerobic and leisure versus occupational physical activity. Med Sci Sport Exerc. 2001;33(6):419–20.
98. Farrokhi S, Baker NA, Fitzgerald GK. physical and occupational therapy [Internet]. Sixth Edit. Marc C. Hochberg, Josef S. Smolen, Michael H. Weisman, Alan J. Silman MEW, editor. Rheumatology, 2-Volume Set. Elsevier Ltd; 2014. 375-381 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-09138-1.00047-4>
99. Seyran M. Yüksek Yağ İçeren Diyete Bağlı Obezite Modeli Uygulanan Sıçanlarda Egzersiz Antrenmanının Ağrı Eşiği Ve Beta Endorfin Düzeylerine. Akdeniz Üniversitesi; 2014.
100. Agarwal SK. Cardiovascular benefits of exercise. 2012;541–5.
101. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential Effects of Aerobic Exercise , Resistance Training and Combined Exercise Modalities on Cholesterol and the Lipid Profile: Review , Synthesis and Recommendations. Sport Med. 2014;44(2):211–21.

102. Swain DP, Franklin BA. Comparison of Cardioprotective Benefits of Vigorous Versus Moderate Intensity Aerobic Exercise. 2005;
103. Patel H, Alkhawam H, Madanieh R, Shah N, Kosmas CE, Vittorio TJ, et al. cardiovascular system. 2017;9(2):134–8.
104. Dr. Hümeýra Çelik. EGZERSİZİN DENEYSEL TİP 1 DİYABETİK KALPTE PGC-1 α , PPAR- α , İRİSİN, UCP1 DÜZEYLERİNE ETKİSİ. Ankara Üniversitesi; 2018.
105. Daniel A. Galvão RUN. Review of Exercise Intervention Studies in Cancer Patients. J Clin Oncol. 2016;23(4):899–909.
106. Sheri R. Colberg, Ronald J. Sigal,Bo Fernhall, Judith G, Bryan J. Blissmer, Richard R. Rubin,Lisa Chasan-Taber, Ann L. Albright Bb. Exercise And Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2010;33(12).
107. Petridou A, Siopi A, Mougios V. Exercise in the management of obesity. Metabolism [Internet]. 2019;92:163–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.009>
108. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. Front Cardiovasc Med. 2018;5(September):1–11.
109. Hegde SM, Solomon SD. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. Curr Hypertens Rep. 2016;17(10):1–13.
110. Mcqueen MA. Exercise Aspects of Obesity Treatment. Ochsner J. 2009;9:140–3.
111. Jakicic JM, Otto AD. Treatment and Prevention of Obesity : What is the Role of Exercise ? Nutr Rev. 2006;64(2):57–61.
112. Bilge Eroğlu. Aerobik Ve Aerobik- Submaksimal Egzersizlerin Obezite Riski Taşıyan Adölesanlarda Beden Kitle İndeksi Üzerine Etkisinin İncelenmesi. İnönü Üniversitesi; 2018.
113. Raif Zileli. Obezlerde, Aerobik Egzersiz Sırasında Alınan Farklı Sıvıların, İştahı Düzenleyen Hormonlar Üzerine Etkisi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi; 2011.
114. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. BMJ Open Sport Exerc Med. 2017;2(3):1–26.

115. Tyler E Keshel RHC. Exercise Training and Insulin Resistance: A Current Review. *J Obes Weight Loss Ther.* 2015;5(0 5).
116. Venkatasamy VV, Pericherla S, Manthuruthil S. Effect of Physical activity on Insulin Resistance , Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *J Clin Diagnostic Res.* 2013;7(8):1764–6.
117. Balcı Ş.S, Okudan N, Pepe H, Revan S, Gökbel H, Belviranlı M AH. Yürüyüş ve Koşu Aktiviteleri Süresince Yağ ve Karbonhidrat Oksidasyonundaki Değişimler. *Sekçuk Üniv Tıp Derg.* 2011;27(2):95–100.
118. Pillard F, Harant I, Garrigue E, Lafontan M, Berlan M, Moro D, et al. Lipid Oxidation According to Intensity and Exercise Duration in Overweight Men and Women. *Obesity.* 2007;15(9).
119. Citri A, Malenka RC. Synaptic Plasticity: Multiple Forms , Functions , and Mechanisms. *Neuropsychopharmacol Rev.* 2008;33:18–41.
120. Molteni R, Wu A, Vaynman S, Ying Z. Exercise Reverses The Harmful Effects of Consumption of A High-Fat Diet on Synaptic and Behavioral Plasticity Associated to the Action of Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Neuroscience.* 2004;123(2):429–40.
121. Praag H Van. Neurogenesis and Exercise : Past and Future Directions. *Neuromol Med.* 2008;10:128–40.
122. Praag H Van, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. *J Neurosci.* 2005;25(38):8680–5.
123. Zhang Y, Fischer KE, Soto V, Liu Y, Sosnowska D, Richardson A, et al. Obesity-induced oxidative stress, accelerated functional decline with age and increased mortality in mice. *Arch Biochem Biophys.* 2015;15(576):39–48.
124. Salmon AB. Beyond Diabetes : Does Obesity-Induced Oxidative Stress Drive the Aging Process ? *Antioxidants.* 2016;5(24):1–14.
125. Woo J, Shin KO, Park SY, Jang KS, Kang S. Effects of exercise and diet change on cognition function and synaptic plasticity in high fat diet induced obese rats. *Lipids Health Dis [Internet].* 2013;12(1):1. Available from: *Lipids in Health and Disease*

126. White LJ, Castellano V. Exercise and Brain Health – Part 1 – Neuronal Growth Factors. *Sport Med.* 2008;38(2):91–100.
127. Anand KS, Dhikav V. Hippocampus in health and disease : An overview. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012;15(4).
128. Dhikav V. Is hippocampal atrophy a future drug target? *Med Hypotheses.* 2007;68(6):1300–6.
129. Sedat M. Testosteron Hormonu Uygulanan Sıçanlarda Hipokampus Morfolojik Yapısının İmmunohistokimyasal Olarak İncelenmesi. Fırat Üniversitesi; 2008.
130. Balki S. Ghrelin, Leptin Ve Melatonin Hormonlarının Erkek Sıçanlarda Hipokampustaki Katekolaminerjik Nörotransmitter Düzeylerine Etkilerinin Araştırılması. Fırat Üniversitesi; 2008.
131. İzci Y, Cem Y, Adresi Y. Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları Hippocampus: Its Structure and Functions. *Türk Nöroşir Derg [Internet].* 2015;3(Şekil 2):287–95. Available from: http://norosirurji.dergisi.org/pdf/pdf_TND_1095.pdf
132. Yılmaz Z. Öğrenme Ve Hafızanın Şekillendiği Beyin Bölgelerinde Alkolün Oluşturduğu Hasarlarda Propolisin Etkileri. İnönü Üniversitesi; 2006.
133. Midillioğlu Ş. Absans Epilepsili Sıçan Hipokampusu Mossy Lif Terminallerinde Yaşa Bağlı Gaba Değişiklikleri: Ultrastrüktürel İmmünotokimya. Marmara Üniversitesi; 2008.
134. Balıkcı K. Elektromanyetik Alan Uygulanan Sıçanlarda Beyin Katekolaminerjik Nörotransmitter Düzeylerinin Araştırılması. Fırat Üniversitesi; 2009.
135. Baktır Ma. Aydınlık / Karanlık Suklus Değişikliklerinin Rat Hipokampus Dentat Gyrus Aktivitesine Etkilerinin İn Vivo İncelenmesi. Erciyes Üniversitesi; 2010.
136. Scharfman HE. The enigmatic mossy cell of the dentate gyrus. *Nat Rev Neurosci [Internet].* 2016;17(9):562–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2016.87>
137. Mara SO. The subiculum : what it does , what it might do , and what neuroanatomy has yet to tell us. *J Anat.* 2005;207:271–82.

138. Burwell RD, Agster KL. Anatomy of the Hippocampus and the Declarative Memory System. John H. Byrne, editor. Vol. 3. Rhode island: Academic Press; 2008. 47-66 p.
139. Yener MD. Ratlarda kronik stresin hipokampus dokusu üzerine morfolojik etkisinin incelenmesi. Kocaeli Üniversitesi; 2016.
140. Gamze A. Elektromanyetik alana maruz kalan sıçan beyni üzerine omega 3 ve melatoninin etkilerinin araştırılması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2014.
141. Tortora GJ DB. Principles of Anatomy and Physiology. In: Roesch B, editor. 12th ed. United States of America: John Wiley & Sons, Inc; 2009. p. 589.
142. Sembulingam K SP. Essentials of Medical Physiology. 6th ed. India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2012. 938 p.
143. Siverthorn DU. Human Physiology An Integrated Approach. 6th ed. Deborah Cogan, editor. Pearson education Inc; 2012. 215 p.
144. Squire L, Berg D, Bloom F, Lac, SD, Ghosh A SN. Learning and Memory: Basic Mechanism. In: Fundamental Neuroscience. 3rd ed. United States of America: Elsevier Inc.; 2008. p. 1133.
145. Rains GD. Memory Systems. In: Principles of Human Neuropsychology. McGraw-Hill Higher Education; 2012. p. 252.
146. Vorhees C V., Williams MT. Assessing spatial learning and memory in rodents. ILAR J. 2014;55(2):310–32.
147. Paul CM, Magda G, Abel S. Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. Behav Brain Res. 2009;203(2):151–64.
148. Barret KE, Barman SM, Boitano S BH. Learning, memory, dil ve konuşma. In: Ganong's Review of Medical Physiology. 24th ed. United States of America: McGraw-Hill Companies, Inc; 2012. p. 285.

149. Sharma S, Rakoczy S, Brown-Borg H. Assessment of spatial memory in mice. *Life Sci* [Internet]. 2010;87(17–18):521–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2010.09.004>
150. Charles V Vorhees and Michael T Williams. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc*. 2006;1(2):848–58.
151. Kallai J, Makany T, Karadi K, Jacobs WJ. Spatial orientation strategies in Morris-type virtual water task for humans. *Behav Brain Res*. 2005;159(2):187–96.
152. Hooge RD, Deyn PP De. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001;36(1):60–90.
153. Lichtman AH. Differential effects of $\Delta 9$ -THC on spatial reference and working memory in mice. *Psychopharmacol*. 2001;157(2):142–50.
154. Saglani S, Mathie SA, Gregory LG, Bell MJ, Bush A, Lloyd CM, et al. Impaired Mitochondria and Intracellular Calcium Transients in the Salivary Glands of Obese Rats. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009;42(4):420–9.
155. Lu Y, Li H, Shen S, Shen Z, Xu M, Yang C, et al. Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high- fat-diet fed Wistar rats. *Lipids Heal Dis* [Internet]. 2016;15:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-016-0263-y>
156. Scheen AJ. PATHOPHYSIOLOGY OF TYPE 2 DIABETES. *Acta Clin Belg*. 2004;58(6):335–41.
157. Abdulfatai B. Olokoba, Olusegun A. Obateru LBO. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Med J*. 2012;27(4):269–73.
158. Sami W, Ansari T, Butt NS, Rashid M, Hamid A. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus : A review. *Int J Heal Sci*. 2017;11(2).
159. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;14(444).

160. Borst SE. The Role of TNF- α in Insulin Resistance. *Endocrine*. 2004;23(2):177–82.
161. Kra DK, Nieto-vazquez I, Ferna S, Vila-bedmar R, Garcia-guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- α . *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(July):183–94.
162. Nakamura T, Adachi H, Hirai Y, Satoh A, Ohuchida M, Imaizumi T. Association of Plasminogen Activator Inhibitor-1 With Insulin Resistance in Japan Where Obesity Is Rare. *Metabolism*. 2003;1:226–9.
163. Gelaye B, Revilla L, Lopez T, Suarez L, Sanchez SE, Hevner K, et al. Association between insulin resistance and c-reactive protein among Peruvian adults. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:1–6.
164. Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance , body fat distribution and energy balance. *Obes Rev*. 2007;(3):20–9.
165. Luma A. Relationships between Obesity and Cardiovascular Diseases in Four Southern States and Colorado. *J Heal Care Poor Underserved*. 2012;22(4).
166. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, István L, Paragh G, Harangi M, et al. Review Article The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018;2018.
167. Voorde J Van De, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism [Internet]*. 2013;62(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.06.004>
168. Xu A, Vanhoutte PM. Adiponectin and adipocyte fatty acid binding protein in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2019;302(6).
169. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and Cardiovascular Disease : From Pathogenesis to Therapeutic Target. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(9).
170. Stone TW, Mcpherson M, Darlington LG. Medicine Obesity and Cancer : Existing and New Hypotheses for a Causal Connection. *EBioMedicine [Internet]*. 2018;30:14–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.02.022>

171. Zammit C. obesity and respiratory disease. *Int J Gen Med*. 2010;3:335–43.
172. Pratchayasakul W, Sa-nguanmoo P, Sivasinprasasn S, Pintana H, Tawinvisan R, Sripetchwandee J, et al. Obesity accelerates cognitive decline by aggravating mitochondrial dysfunction, insulin resistance and synaptic dysfunction under estrogen-deprived conditions. *Horm Behav* [Internet]. 2015;72:68–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.04.023>
173. Woods TAL and SC. Overview of Animal Models of Obesity. *Curr Protoc Pharmacol*. 2007;1–20.
174. Kleinert M, Clemmensen C, Hofmann SM, Moore MC, Renner S, Woods SC, et al. Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018;14(3):140–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.161>
175. Sa-nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, Satjaritanun P, Wang X, Liang G, et al. FGF21 improves cognition by restored synaptic plasticity, dendritic spine density, brain mitochondrial function and cell apoptosis in obese-insulin resistant male rats. *Horm Behav* [Internet]. 2016;85:86–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.08.006>
176. Wang J, Song Y, Chen Z, Leng SX. Connection between Systemic Inflammation and Neuroinflammation Underlies Neuroprotective Mechanism of Several Phytochemicals in Neurodegenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018.
177. Fischer R, Maier O. Interrelation of Oxidative Stress and Inflammation in Neurodegenerative Disease : Role of TNF. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015.
178. Roh H, Cho S, So W. Obesity promotes oxidative stress and exacerbates blood-brain barrier disruption after high-intensity exercise. *J Sport Heal Sci* [Internet]. 2017;6(2):225–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jshs.2016.06.005>
179. Ravizza T, Rizzi M, Perego C, Richichi C, Vel J, Mosh SL, et al. Inflammatory Response and Glia Activation in Developing Rat Hippocampus after Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2005;46(9):113–7.

180. Kalb A, Haefen C Von, Sifringer M, Tegethoff A, Paeschke N, Kostova M, et al. Acetylcholinesterase Inhibitors Reduce Neuroinflammation and -Degeneration in the Cortex and Hippocampus of a Surgery Stress Rat Model. *PLoS One*. 2013;8(5):1–13.
181. Kushner RF. Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity: Lifestyle Management and Pharmacotherapy. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018;61(2):246–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.001>
182. Wirth A, Wabitsch M, Hauner H. The prevention and treatment of obesity. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(42):705–13.
183. Dansinger ML, Tatsioni A, Wong JB, Chung M BE. Annals of Internal Medicine Review FOR AND. *Ann Intern Med*. 2008;147(1):41–50.
184. Lean ME. Management of obesity and overweight. *Med (United Kingdom)* [Internet]. 2019;47(3):175–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.11.008>
185. Karimi G, Sabran MR, Jamaluddin R, Parvaneh K, Mohtarrudin N, Ahmad Z, et al. The anti-obesity effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota versus Orlistat on high fat diet-induced obese rats. *Food Nutr Res*. 2015;59:1–9.
186. Cheung BM Y, Cheung TT, Samaranayake NR. Safety of antiobesity drugs. *Ther Adv Drug Saf*. 2013;4(4):171–81.
187. Li M CB. Pharmacotherapy for obesity. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(4):804–80.
188. BM C. Drug treatment for obesity in the post-sibutramine era. *Drug Saf* [Internet]. 2011;34(8):641–50. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362141680%0Ahttp://dx.doi.org/10.2165/11592040-000000000-00000>
189. Dimasi J. Tufts Center for the Study of drug Development [Internet]. 2015 [cited 2015 Mar 2]. Available from: <https://csdd.tufts.edu/csddnews/2018/3/9/march-2016-tufts-csdd-rd-cost-study>

190. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014;56(4):465–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.005>
191. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res*. 2016;118(11):1844–55.
192. Türkçapar A. Bariatrik Cerrahide reoperasyon. *ELCD*. 2017;17(1).
193. Verheggen RJHM, Maessen MFH, Green DJ, Hermus ARMM, Hopman MTE, Thijssen DHT. A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *Obes Rev*. 2016;17(8):1–27.
194. Fleury G, Speretta F, Rosante IMC, Duarte IFO, Richard II, Leite D, et al. The effects of exercise modalities on adiposity in obese rats. *Clin (Sao Paulo)*. 2012;67(12):1469–77.
195. Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 2013;1281(1):141–59.
196. Powell KE, Paluch AE, Blair SN. Physical Activity for Health: What Kind? How Much? How Intense? On Top of What? *Annu Rev Public Heal*. 2011;32.
197. Chieffi S, Messina G, Villano I, Messina A, Valenzano A, Moscatelli F, et al. Neuroprotective effects of physical activity: Evidence from human and animal studies. *Front Neurol*. 2017;8(May):1–7.
198. Liu PZ, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front Neurosci*. 2018;12(FEB):1–6.
199. Saraulli D, Costanzi M, Mastroianni V, Farioli-vecchioli S. Neurogenesis from Youth to Old Age. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15:519–33.
200. Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:1–16.

201. Vaynman S, Ying Z, Gomez-pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci.* 2004;20(10):2580–90.
202. Farmer J, Zhao X, Praag HVAN. Effects of Voluntary Exercise on Synaptic Plasticity and Gene Expression in the Dentate Gyrus of Adult Male Sprague – Dawley Rats In Vivo. *Neuroscience.* 2004;124(1):71–9.
203. Erickson, KI Raji CA, Lopez OL, Becker JT, Rosano C, Ho AJ. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood The Cardiovascular Health Study. *Neurology.* 2010;75(16).
204. Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage* [Internet]. 2016;131:142–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.084>
205. Cowansage KK, Ledoux JE, Monfils M. Brain-Derived Neurotrophic Factor : A Dynamic Gatekeeper of Neural Plasticity. *Curr Mol Pharm.* 2010;3(1):12–29.
206. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise : a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002;25(6):295–301.
207. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(6):464–78.
208. During MJ, Cao L. VEGF , a Mediator of the Effect of Experience on Hippocampal Neuro- genesis. *Curr Alzheimer Res.* 2006;3(1):29–33.
209. Fernandez AM, Torres-alemán I. The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2012;13(4):225–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3209>
210. Leroith D, Nun A. Central actions of liver-derived insulin-like growth factor I underlying its pro-cognitive effects. *Mol Psychiatry.* 2007;12(12):1118–28.
211. Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. Exercise , Inflammation , and Innate Immunity. *Neurol Clin.* 2006;24(3):585–99.

212. Leite J, Freitas J, Pestana D, Faria A. High-fat diet-induced obesity Rat model : a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte*. 2016;5(1):11–21.
213. Kim JI. High fat diet confers vascular hyper-contractility against angiotensin II through upregulation of MLCK and CPI-17. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2017;21(1):99–106.
214. Baek K, Cha H, Ock MS, Kim HS, Gim J, Park J. Effects of regular-moderate exercise on high-fat diet-induced intramyocellular lipid accumulation in the soleus muscle of Sprague-Dawley rats. *J Exerc Rehabil*. 2018;14(1):32–8.
215. Laurant P. Exercise Reverses Metabolic Syndrome in. *Med Sci Sport Exerc*. 2011;43(3):398–407.
216. Lee J, Park J, Song MK, Kim YJ, Kim Y. Comparison of the behavioral effects of exercise and high fat diet on cognitive function in adolescent rats. *JJ Exerc Rehabil*. 2016;12(6):520–5.
217. Pathan AR, Gaikwad AB, Viswanad B, Ramarao P. Rosiglitazone attenuates the cognitive deficits induced by high fat diet feeding in rats. *Eur J Pharmacol*. 2008;589(1–3):176–9.
218. Marion-letellier R, Savoye G, Ghosh S. Fatty acids , eicosanoids and PPAR gamma. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2015;15(785):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.11.004>
219. Hajjar T, Meng GY, Rajion MA, Vidyadaran S, Othman F. Omega 3 polyunsaturated fatty acid improves spatial learning and hippocampal Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPAR α and PPAR γ) gene expression in rats. *BMC Neurosci*. 2012;18(13).
220. Govindarajulu M, Pinky PD, Bloemer J, Suppiramaniam V, Amin R, Ghanei N. Signaling Mechanisms of Selective PPAR ? Modulators in Alzheimer ' s Disease. *PPAR Res*. 2018;2018.

221. Falkenberg, Mohammed AK, Henriksson B, Persson H, Winblad B LN. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus is associated with improved spatial memory and enriched environment. *Neurosci Lett.* 1992;138(1):153–6.
222. Xu B. BDNF (I) risin g from Exercise. *Cell Metab.* 2013;5(18):612–4.





T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
UNIVERSITY OF GAZİANTEP
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
LOCAL ETHICS COMMITTEE OF ANIMAL EXPERIMENTS
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI
RESEARCH APPLICATION CONSENT



TOPLANTI TARİHİ (Meeting Date)	TOPLANTI SAYISI (Meeting No)	TOPLANTI YERİ (Meeting Place)
07.06.2017	6	Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ Application Information	Araştırmanın Başlığı Research Title	Deneysel obezite modelinde egzersizin hipokampus PPAR gamma gen ifadesi ve öğrenme ile ilişkisi
	Başvuru Tarihi Application Date	31.05.2017
	Protokol no Protocol no	32

KARAR BİLGİLERİ Decision	Karar No: 2017/16 Decision No: 2017/16
	☒ Kabul (Accepted) ☐ Red (Not Accepted) Doç. Dr. Can DEMİREL' in yürütücüsü olduğu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, başvurunun "uygun" olduğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

Yürütücü Coordinator	Doç. Dr. Can DEMİREL Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı
-------------------------	--

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU YÖNERGESİ

Ünvanı/Adı/Soyadı	Kurumu	İlişki	Katılım	İmza
Prof. Dr. A. Tuncay Demiryürek (Başkan)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	H	E	
Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan Kaplan (Başkan Yardımcısı)	GAÜN Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.	H	E	
Prof. Dr. Behçet Al (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Acil Tıp AD.	H	H	KATILMADI
Doç. Dr. İbrahim Halil Kılıç (Üye)	GAÜN Fen Edebiyat F. Biyoloji	H	H	KATILMADI
Doç. Dr. Mehmet Kahraman (Üye)	GAÜN Fen Edebiyat F. Kimya	H	E	
Yrd. Doç. Dr. Ebru Deniz Karslı (Üye)	GAÜN Diş Hekimliği F. Çene Cerrahisi AD.	H	E	
Yrd. Doç. Dr. Berna Kaya Uğur (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon AD.	H	H	KATILMADI
Öğr. Gör. Ahmet Sarper Bozkurt (Üye)	GAÜN Teknik Bilimler MYO Bitkisel ve Hayvansal Üretim	H	E	
Veteriner Hekim Celal Özsöyler (Üye)	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi Hayvanat Bahçesi	H	E	
Tekniker Ahmet Özkul (Üye)	Serbest, Dernek Üyesi	H	E	

E: Evet, H: Hayır

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Gaziantep’ te doğdu. İlköğretimini ve ortaöğrenimini sırasıyla 30 Ağustos İlköğretim Okulu’nda ve Şahinbey Cumhuriyet Lisesi’nde tamamladı. Üniversiteyi 2009 yılında Gaziantep Üniversitesi’nde Fizik Mühendisliği’nde başladı ve 2015 yılının başında mezun oldu. 2016 yılı başında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı’nda yüksek lisansa başladı.

