TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN GEBE SIÇANLARIN ERKEK YAVRULARINDA BAZI METABOLİK DEĞERLERİN VE TESTİS DOKUDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

Şakir YILDIRAN

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Çiğdem ALTINSAAT

ANKARA

2016

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN GEBE SIÇANLARIN ERKEK YAVRULARINDA BAZI METABOLİK DEĞERLERİN VE TESTİS DOKUDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

Şakir YILDIRAN

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Çiğdem ALTINSAAT

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün 15H0239006 proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA

2016

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Gebe Sıçanların Erkek Yavrularında Bazı Metabolik Değerlerin ve Testis Dokudaki Değişikliklerin İncelenmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir / hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma / araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Şakir YILDIRAN

Tarih: 22.08.2016

İmza:

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Anabilim Dalında

Şakir YILDIRAN tarafından hazırlanan

"Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Gebe Sıçanların Erkek Yavrularında Bazı Metabolik Değerlerin ve Testis Dokudaki Değişikliklerin İncelenmesi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ /ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:22.08.2016

İmza

Prof. Dr. Tevhide SEL

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Çiğdem ALTINSAAT

Ankara Üniversitesi

Danışman

İmza

Doç. Dr. Tülin YANIK

ODTÜ

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. K. Zafer KARAER

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii

Kabul ve Onay iii

İçindekiler iv

Önsöz vii

Simgeler ve Kısaltmalar x

Şekiller xiii

Çizelgeler xv

1. GİRİŞ

1.1. Obezite 1

1.1.1. Obeziteye Yol Açan Faktörler 2

1.1.2. Maternal Obezite ve Gebelik 5

1.2. Erkek Üreme Sistemi 7

1.2.1. Erkek Üreme Sistemi ve Testisler 7

1.2.2. Erkek Üreme Sisteminin Hormonal Denetimi 11

1.2.3. Testosteron 14

1.2.4. Obezite ve Erkek Üreme Sistemi 15

1.3. Obezite ve İnsülin Hormonu 17

1.4. Obezite ve Leptin Hormonu 19

1.5. Obezitede Kan Biyokimyasal Değerleri 20

1.5.1. Kan Glukozu 20

1.5.2. Serum Proteinleri 23

1.5.3. Serum Lipidleri 26

1.5.4. Karaciğer Enzimleri 29

1.6. Çalışmanın Amacı ve Önemi 32

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali ve Deney Kurgusu 33
2.2. Kan ve Dokuların Alınması 37
2.3. Biyokimyasal Analizler 37
2.4. Histolojik Değerlendirme 38
2.4.1. Histolojik Değerlendirme İçin Materyal 38
2.4.2. Boyama 38
2.4.3. Mikroskobik İnceleme 39
2.5. Hormon Düzeylerinin Ölçülmesi 40
2.5.1. Testosteron Düzeyi Ölçümü 40
2.5.2. Leptin Düzeyi Ölçümü 41
2.5.3. İnsülin Düzeyi Ölçümü 42
2.6. İstatistiksel Yöntem 44

3. BULGULAR

3.1. Dişi Sıçanların Beden Ağırlıkları 45
3.2. Erkek Yavrulara Ait Beden Ağırlıkları 46
3.2.1. Yirmi Günlük Yavrulara Ait Beden Ağırlıkları 47
3.2.2. Otuz Günlük Sıçanlara Ait Beden Ağırlıkları 47
3.2.3. Doksan Günlük Sıçanlara Ait Beden Ağırlıkları 48
3.3. Kan Testosteron Düzeyi 49
3.4. Kan İnsülin Düzeyi 51
3.5. Kan Leptin Düzeyi 53
3.6. Biyokimyasal Bulgular 56
3.7. Histolojik Bulgular 59
4. TARTIŞMA 62
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 74
ÖZET 77

SUMMARY 78

KAYNAKLAR 79

EKLER 92

Ek-1. Etik Raporu 92

ÖZGEÇMİŞ 93

ÖNSÖZ

Obezitenin günümüzde canlı organizmada meydana getirdiği olumsuz değişiklikler bilim dünyası tarafından devamlı araştırma konusu olmakla birlikte, teknolojinin gelişmesi ve gıda sektöründe de oluşan değişimlere bağlı olarak gündemden hiçbir zaman düşmemektedir. Araştırmalarda obezitenin bireylerin büyük çoğunluğunu etkilemesi ve organizmada sistemleri tetikleyerek oluşturduğu tahribat söz konusu çalışmalara daha çok ilginin artmasına sebep olmuştur. Ancak obezitenin üreme sistemi üzerindeki doğrudan veya dolaylı yönden etkileri, bilim araştırıcıları tarafından diğer sistemlere göre daha az oranda çalışılmış olmakla birlikte çok fazla sonuç alınamaması, obezitenin üreme sistemi üzerindeki fizyolojik, metabolik ve biyokimyasal fonksiyonlarda nasıl tepkimeler vereceği konusundaki izlenimleri hayal kırıklığı yaratmıştır. Obezite bedende hormonal mekanizmayı da etkileyerek metabolizmada değişikliklere yol açıp, homeostasisin bozulmasına ve immun sistem, üreme sistemi gibi pek çok sistemde hasar oluşturmaktadır.

İnsan ve hayvanlarda bedendeki yağ hücrelerinde biriken enerji rezervlerinin ileri düzeyde risk oluşturacak seviyede artmasına bağlı olarak ölüm oranlarının yükselmesi ile karakterize metabolik bir hastalık olan maternal obezitenin etiyolojisi tam olarak açığa kavuşturulmamıştır. Yapılan çalışmalarda önemli odak noktalarından biri de erkek üreme sistemidir. Erişkin yaşamda sıkça görülen obeziteye bağlı infertilite problemlerinin, intrauterin ve postnatal dönemlerdeki beslemeden kaynaklanabileceği, obez anneden doğan yavruların üreme fonksiyonlarında değişiklikler ortaya çıkarabileceğini düşündürmektedir. Deney hayvanlarının cips, çikolata, domuz eti pastırması ve bisküvi içeren zengin yağlı, hiperkalorik, ‘kafeterya diyeti’ ile beslenilmesi ile insanlardakine benzer obezite oluşturulabilmekte ve bu hayvan modelleri obezite ile ilgili çalışmalarda çokça kullanılmaktadır. Erkek hayvanlarda üremenin değerlendirilmesinde testosteron

hormonu dolaşımdaki düzeylerinin fazla olması nedeni ile diğer androjen hormonlara göre daha sık kullanılmaktadır. Testosteron, iskelet ve kas sisteminin gelişimi ve işlevi, eşeysel organ, eşeysel iletim yolları ve eklenti bezlerinin büyüme ve işlevini sürdürebilmesi, yağ dokunun dağılımı ve böbrek işlevleri, merkezsel sinir sistemi, cinsel istek (libido) ve eşeysel davranışlar için gereklidir.

Birçok etmene bağlı olarak ortaya çıkan obezite, hem insan sağlığı açısından hem de hayvan sağlığı açısından önem arz etmektedir. İnsanların yaşam kalitelerini etkilemekte ve özellikle hayvan yetiştiricileri açısından ekonomik kayıplara yol açabilmektedir. Obezitenin üreme sistemindeki sonuçları itibariyle nesillerin sağlıklı bireylere ulaşamamasına yol açarak bir sonraki gelecek kuşakta metabolik rahatsızlıklara, hatta neslin yok olmasına varan sonuçlar doğurabilmektedir. Bedende fazla kilo alımının genetik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı olarak bazı organizmalar obeziteye daha yatkındırlar. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun hazırladığı rapora göre, yakın gelecekte insanların ciddi sorunlarla karşı karşıya kalacağını ve obeziteden muzdarip insanların sayısının büyük artış göstereceğini ve özellikle erkek bireylerin etkileneceğini bildirmektedirler. WHO'nun 2015 verilerine göre dünya genelinde aşırı kilolu olanların sayısının bir milyar dokuzyüz milyon, obezlerin sayısı ise altıyüz milyon dolayında olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca 1980 yılından beri iki kat yükseldiği görülmüştür.

Fazla enerji alımı, yetersiz enerji tüketimi, düşük yağ oksidasyonu, stres, genetik yatkınlık vs... gibi birçok etmen obezitenin etiyolojisinde rol almaktadır. Yine obezitenin etiyolojisinde insülin, antidepresan gibi çeşitli ilaçların da etkili olabildiği ve obez kişilerde morbidite ve mortalite riskini artırdığı düşünülmektedir. Araştırmalar, obezitenin *Tip 2 diabetes mellitus*, kardiyovasküler sistem hastalıkları, hipertansiyon, kanser gibi bazı hastalıklara sebep olduğunu göstermiştir.

Dünya üzerinde önemli sağlık problemlerinin başında yer alan obezitenin erkek üreme sisteminde oluşturduğu değişimlerin spermatojenezden başlamak üzere tüm üreme fonksiyonlarında bozulmalarla sonuçlanabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmayla, yüksek yağlı diyetle beslenen ve obez olan *Wistar albino* ırkı sıçanların gebeliğinde de yüksek yağlı diyetle beslenmesine devam edildiğinde, doğan yavrulardan elde edilen 20,30 ve 90 günlük *Wistar albino* erkek sıçan yavrularının üreme sisteminde meydana gelen hormonal, metabolik ve histolojik değişiklikler incelenmiş ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

Yüksek lisans eğitimimde, çalışmalarımın gerçekleştirilmesinde ve tez konumun belirlenmesinde yardımlarını esirgemeyen, desteğini her an yanımda hissettiğim, değerli bilgisiyle bana her zaman yol gösteren kıymetli danışman hocam sayın Prof. Dr. Çiğdem ALTINSAAT'a derin saygı ve sevgilerimle teşekkür ederim. Yaptığı bilimsel yaklaşımlarla çalışmama destek olan Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Tevhide SEL'e, ODTÜ Biyolojik Bilimler Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Tülin YANIK'a, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Sevil Atalay VURAL ve Araştırma Görevlisi sayın Arda Selin ÇOŞKAN'a, ODTÜ Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi sayın Hikmet Taner Teker'e, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji ve Histoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Hocalarıma ve Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki Araştırma Görevlilerine ve araştırmamın başarıya ulaşmasında manevi desteğini esirgemeyen sevgili Eşim'e en içten saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
ABP	Androjen bağlayıcı hormon
ACP	Asit fosfataz
ALT(GPT)	Alanin aminotransferaz
ALP	Alkalen fosfataz
AMS	Amilaz
AST(GOT)	Aspartat aminotransferaz
ATP	Adenozin trifosfat
BAP	Bilimsel Araştırma Projesi
β	Beta
CK	Kreatin kinaz
CO_2	Karbondioksit
dL	Desilitre
DHT	Dihidrotestosteron
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
γ	Gama
g	Gram
GABA	Gamma amino butirik asit
GGT	Gama glutamil transferaz
GnRH	Gonadotropin hormon
GP_x	Glutathione peroxidase
FSH	Folikül stimüle edici hormon
hCG	Human Koryonik Gonadotropin
H&E	Hematoksilen eozin
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HDYEK	Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
ıu	İntra Ünite
Ig	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
JTBS	Johnsen Testiküler Biyopsi Skorlama Yöntemi
kg	Kilogram
LCAT	Lesitin kolesterol asiltransferaz
LDH	Laktat dehidrogenaz
LH	Luteinleştirici hormon
LPS	Lipaz
µl	Mikrolitre
ml	Mililitre
MDA	Malonaldialdehyde
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
ng	Nanogram
nm	Nanometre
NEFA	Esterleşmiş yağ asitleri
ODTÜ	Orta Doğu Teknik Üniversitesi
pg	Pikogram
POMC	Proprio melanokortin
RA	Romatoid artrit
SDS	Sodyum dodesil sülfat
SH	Standart hata
SHBG	Seks hormon bağlayıcı globulin
SLE	Sistemik lupus eritemetozus
SOD	Superoxide dismutase
SYA	Serbest yağ asitleri
T	Testosteron
TESE	Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

TMB	Tetrametilbenzidine
UV	Ultraviole
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
YYD	Yüksek Yağlı Diyet
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Obezitenin Sebep Olduğu Hastalıklar 4

Şekil 1.2. Spermatojenezis 6

Şekil 1.3. Erkek Üreme Sistemi 7

Şekil 1.4. Testis Organının Yapısı 8

Şekil 1.5. Spermatozoon Oluşumunun Evreleri 9

Şekil 1.6. Spermatogonyumların Başkalaşımı 10

Şekil 1.7. Erkek Üreme Sisteminin Hormonal İşleyişi 12

Şekil 1.8. Sperm Oluşumunun Hormonal Düzenlenmesi 13

Şekil 2.1. Yavrulardan Elde Edilen Testis Dokuları 36

Şekil 3.1. Çiftleştirilmeden Önceki Dişi Sıçanlar 45

Şekil 3.2. Dişi Sıçanlara Ait Beden Ağırlıkları Ortalaması 46

Şekil 3.3. Yirmi Günlük Erkek Yavrulara Ait Beden Ağırlıkları Ortalaması 47

Şekil 3.4. Otuz Günlük Erkek Sıçanlara Ait Beden Ağırlıkları Ortalaması 48

Şekil 3.5. Doksan Günlük Erkek Sıçanlara Ait Beden Ağırlıkları Ortalaması 49

Şekil 3.6. Yirmi Günlük Erkek Sıçanların Kan Testosteron Düzeyi 50

Şekil 3.7. Otuz Günlük Erkek Sıçanların Kan Testosteron Düzeyi 50

Şekil 3.8. Doksan Günlük Erkek Sıçanların Kan Testosteron Düzeyi 51

Şekil 3.9. Yirmi Günlük Erkek Sıçanların Kan İnsülin Düzeyi 52

Şekil 3.10. Otuz Günlük Erkek Sıçanların Kan İnsülin Düzeyi 52

Şekil 3.11. Doksan Günlük Erkek Sıçanların Kan İnsülin Düzeyi 53

Şekil 3.12. Yirmi Günlük Erkek Sıçanların Kan Leptin Düzeyi 54

Şekil 3.13. Otuz Günlük Erkek Sıçanların Kan Leptin Düzeyi 54

Şekil 3.14. Doksan Günlük Erkek Sıçanların Kan Leptin Düzeyi 55

Şekil 3.15. Yirmi Günlük Kontrol Ve YYD Grubuna Ait Testis Dokusu 59

Şekil 3.16. Otuz Günlük Kontrol Ve YYD Grubuna Ait Testis Dokusu 60

Şekil 3.17. Doksan Günlük Kontrol Ve YYD Grubuna Ait Testis Dokusu 61

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Kafeterya Diyeti Kompozisyonu 34

Çizelge 1.2. Normal Diyet Kompozisyonunda Rasyonun İçeriği 35

Çizelge 1.3. Johnsen'in Testiküler Biyopsi Skorları 39

Çizelge 2.1. Erkek Sıçan Gruplarına Ait Kan Hormon Düzeyi Ortalaması 55

Çizelge 2.2. Gruplar Arası Biyokimyasal Bulgular 58

1. GİRİŞ

Obezite, günümüzde sürekli etkisini artıran, yaşam kalitesi ve süresini olumsuz yönde etki gösteren, uzun süreli tedavi gerektiren, tıbbi sorunlara neden olabilen, organizmanın endokrin ve üreme sistemleri gibi pek çok sisteminde ağır hasarlar oluşturan kronik bir hastalık olmakla beraber, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunlarındandır. Günümüz dünyasının en yaygın hastalığı olan obezite erkeklere oranla kadınlarda daha sık görülmektedir. Yağ dokusunun bedende aşırı ölçüde birikmesi olarak tanımlanan obezite WHO'nun verilerine göre en riskli on hastalıktan biri olarak kabul edilmekte ve 600 milyonun üstünde insanı etkilemektedir (WHO., 2016).

1.1. Obezite

İnsan ve hayvanlarda bedendeki yağ hücrelerinde biriken enerji rezervlerinin ileri düzeyde risk oluşturacak seviyede artmasına bağlı olarak ölüm oranlarının yükselmesi ile karakterize metabolik bir hastalık olan maternal obezitenin etiyolojisinin nasıl orgin aldığı tam olarak bilinmemektedir (Crew ve ark., 2016; Rodriguez ve ark., 2012). Canlıların refah düzeylerinin sağlıklı olabilmesi için beslenmelerine dikkat etmeleri gerekmektedir. Beslenme alışkanlığının düzensiz olmasına bağlı olarak, yağ dokusunun bedende aşırı ölçüde birikmesiyle oluşan obezite, zamanın ilerlemesiyle değişen konjöktür yapı ve gelişmekte olan teknolojik değişimlerinde etkisiyle canlılarda birçok sağlık problemlerine yol açmaktadır. Berraondo ve ark. (1997), deney hayvanlarını cips, çikolata, domuz eti pastırması ve bisküvi gibi kafeterya diyet besinlerle beslemesi ile %65 oranında yüksek yağlı diyetle oluşturulan obezite modelleri kullanmışlardır. Schemmel ve ark. (2015), aynı

ırk ve aynı yaş grubundaki yüksek yağlı diyetle (YYD) besledikleri farelerden elde ettikleri yavrularda beden ağırlık indeksinin yüksek olduğunu göstermişlerdir.

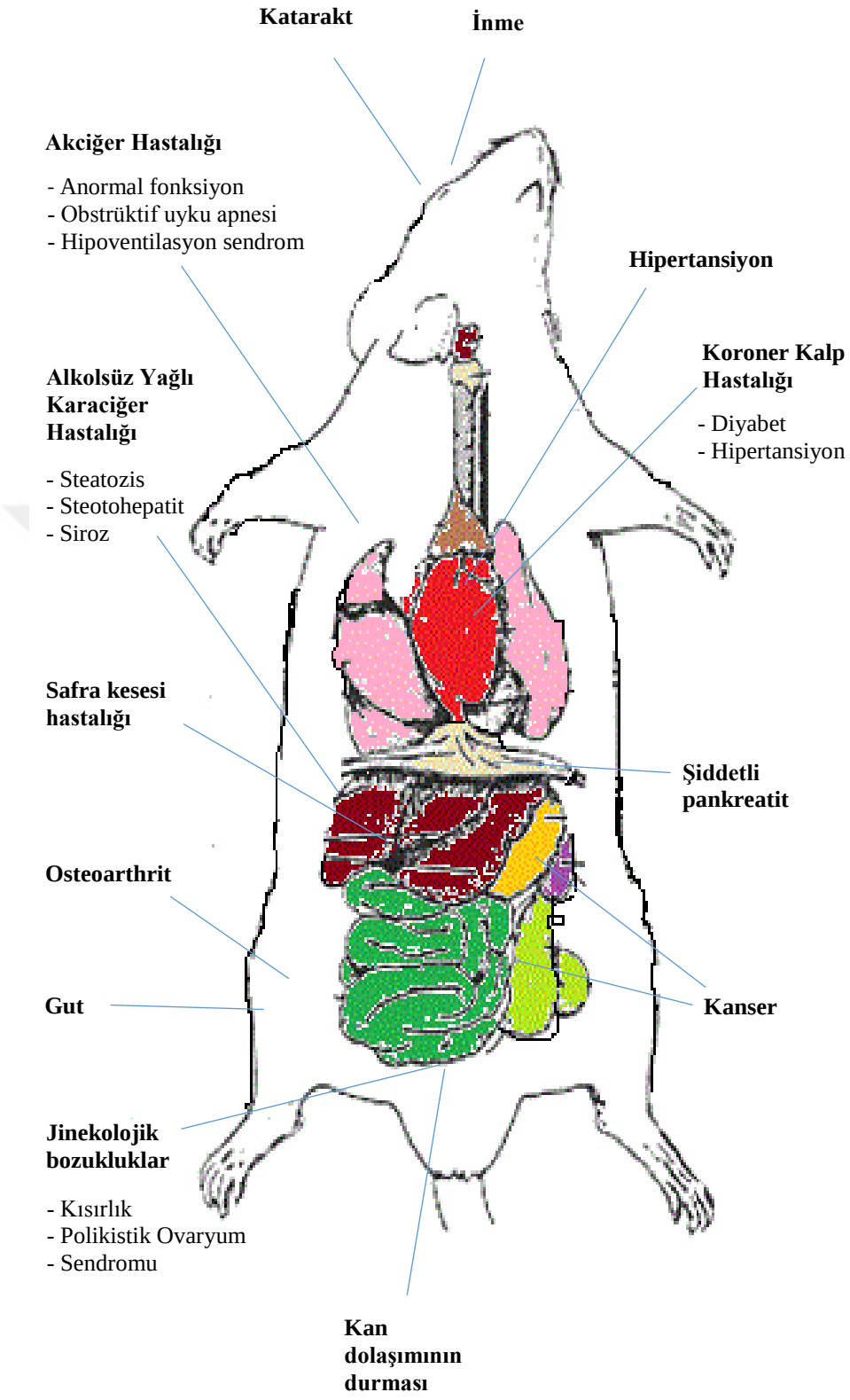
1.1.1. Obeziteye Yol Açan Faktörler

Obezitenin meydana gelmesi aşamasında birçok faktör rol almaktadır. Obezitenin oluşumu aşamasında sosyokültürel etmenler, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, yaş, , fiziksel inaktive ve genetik faktörler rol oynamaktadır (Çayır ve ark. 2011). Etkili olan bu faktörlerin en önemlilerinden biri de beslenme alışkanlığıdır. Beslenme, canlıların yaşamları için gerekli olan besin maddelerini, yeterli miktarlarda olmak üzere, uygun zaman dilimlerinde, dengeli olacak şekilde, sağlıklarını koruyarak tüketmeleridir. YYD ile uyarılan maternal obezite, canlılarda pankreasın gelişimini etkileyerek, obezite ve diyabet gibi kronik dejeneratif hastalıkların oluşumuna ve yavrularda obeziteye yatkınlığa yol açabileceği düşünülmektedir (Bringhenti ve ark., 2013).

Obezite klasik olarak eksojen ve endojen obezite olarak sınıflandırılmaktadır. Genetik faktörler göz önüne alındığında poligenik, sendromik ve monogenik obezite olarak da sınıflandırılmaktadır. İnsanlarda obezite ya monogenik sendrom modeline veya multifaktöryel kalıtım modeline uymaktadır. Obezitenin monogenik versiyonları leptin, leptin reseptörü, melanokortin 4 reseptörü gibi belli genlerdeki mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Poligenik obezite, multifaktöryel kalıtım modeli gösteren formların en yaygın versiyonudur ve genler, çevre, davranış ve hepsinin birbiriyle karışımının sonucudur. Rat ve farelerde monogenik obezite modelleri oluşturularak ilgili genlerde inaktifleştirilmiş (knock-out) veya normalin üzerinde ifade edilmiş (overexpression) gen çalışmaları, insanlardaki monogenik obezitede rol

oynayan resesif veya dominant genler hakkında bilgi edinilmesine ışık tutmuştur (Leibel, 1997).

Obezitenin sebep olduğu hastalıklar arasında, akciğer hastalığı, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, safra kesesi hastalığı, *osteoarthrit* hastalığı, *gut,* jinekolojik bozukluklar, kan dolaşımının durması, kanser, pankreas hastalığı, koroner kalp hastalığı, göz hastalığı, hipertansiyon gibi fizyopatolojik mekanizmanın bozulmasına yol açabilen birçok hastalık Şekil 1.1'de görüldüğü gibi bulunmaktadır. (Bray, 2004; Pasquali ve ark., 2003).



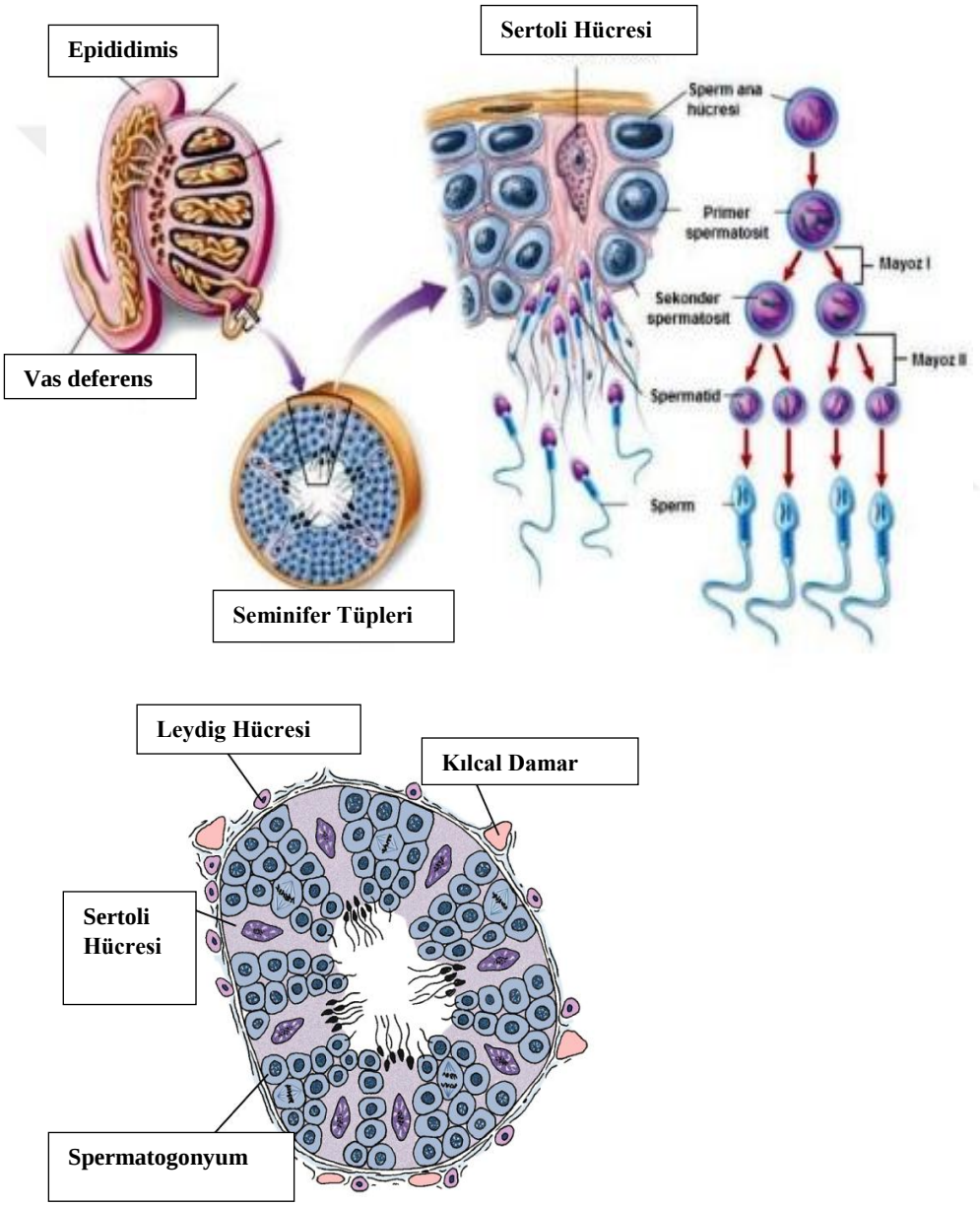
Şekil 1.1. Obezitenin sebep olduğu hastalıklar

1.1.2. Maternal Obezite ve Gebelik

Maternal obezite çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Gebelik dönemindeki düzensiz kilo artışı veya azalmaları hem anne hem de yavru açısından önemli sağlık problemlerine neden olmaktadır (Günaydın, 2013). Annenin obez ve/veya diyabet olması gebelik döneminde özellikle yavruların fötal dönemindeki gelişimi açısından önemli risk faktörleridir. İnsülin direnci, diyabet hastalığı, obezite ve metabolik sendromu olan annelerde gebelik sürecinde fötal dönemdeki yavrularda değişik anomalilerin ve problemlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Yessoufou ve Moutairou, 2011). Yüksek yağlı diyet ile beslenen annelerin sütü, yavruların daha çok süt emmeye (erken dönemde gereğinden fazla besin alınımına) yönettiği, enerji fazlalığının yağ depolama şeklinde ortaya çıktığı, artan glikoneojenezis nedeniyle glikojen depolarından artış ve *hiperglisemi* olarak karşımıza çıkmaktadır. Kandaki leptin seviyesinin yüksekliği hem adrenal medullayı hem de troid işlevlerini uyararak kardiyavasküler hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Franco ve ark. (2012), YYD ile beslenme sonucu annelerde meydana gelen obezitenin sütten kesilen erkek yavrularda tiroid hormonu işlevinde fonksiyonel bozukluklara yol açtığı görülmüştür. Bernal ve ark. (2010); Kojima ve ark. (2016), gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası laktasyon sürecinde YYD ile beslenen hayvanlarda üreme organları ve işlevlerinde değişiklikler saptamıştır.

Yapılan çalışmalarda annenin beslenme şartlarından prenetal evrede etkilenen yavruların yaşamlarının ergin döneminde, obezite gelişimi ve buna bağlı olarak özellikle diyabet, insülin direnci gibi metabolizma bozukluklarına eğilimin geliştiği ve yavruların fötal dönemindeki gelişimi açısından önemli risk faktörlerinden biri olduğu bildirilmiştir. Sloboda ve ark. (2009), yüksek yağlı yiyeceklerle beslenmiş annelerde üreme fonksiyonlarında meydana gelen bozukluklar gösterilmiştir. Bununla birlikte gebe annelerden doğan yavrulardaki üreme ve fertilite faaliyetlerinde ne gibi değişikliklerin olduğu hakkında literatür bilgi yok denecek

kadar azdır. Dünya üzerinde önemli sağlık problemlerinin başında yer alan obezitenin erkek üreme sisteminde oluşturduğu değişimlerin Şekil 1.2'de görüldüğü gibi spermatojenezden başlamak üzere tüm üreme fonksiyonlarında bozulmalarla sonuçlanabileceği düşünülmektedir. Özgüner ve ark. (2004), spermiyojenezisin değerlendirildiği Johnsen Testiküler Biyopsi Skoru (JTBS) ile gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılılar saptamıştır.

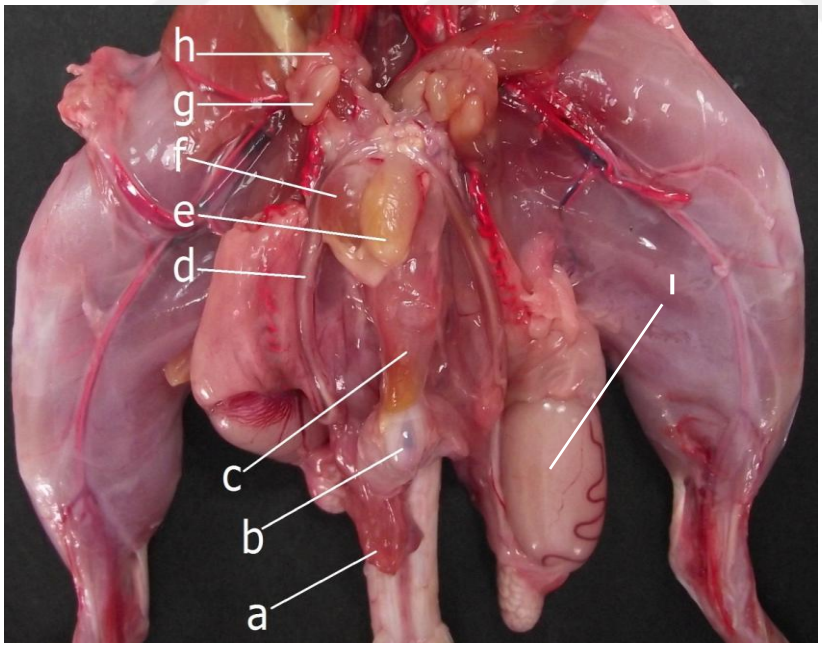


Şekil 1.2. Spermatojenezis (Lilja, 2008)

1.2. Erkek Üreme Sistemi

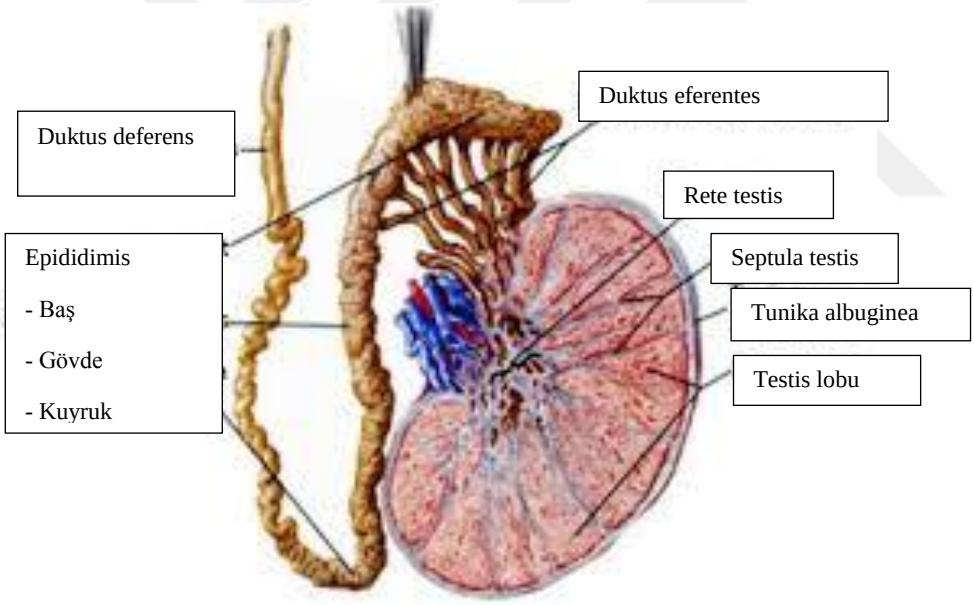
1.2.1. Erkek Üreme Sistemi Ve Testisler

Erkek üreme sistemi, Şekil 1.3'de görüldüğü gibi testisler, spermatozoonları ileten tubuli rekti, rete testis, duktuli efferentes, duktus epididimis, duktus deferens, duktus ejakülatoryus, uretra yolları, eklenti bezleri (vezikula seminalis, prostat, glandula bulbouretralis) ve dış eşey organı olan penisten meydana gelmektedir (Yılmaz, 1999, s:340).



Şekil 1.3. Erkek üreme sistemi (a-Anüs, b-Glans penis, c-Corpus penis, d-Duktus deferens, e-Vesika urinaria, f-Prostat, g-Glandula vesikularis, h-Glandula coagulationis, ı-Testis)

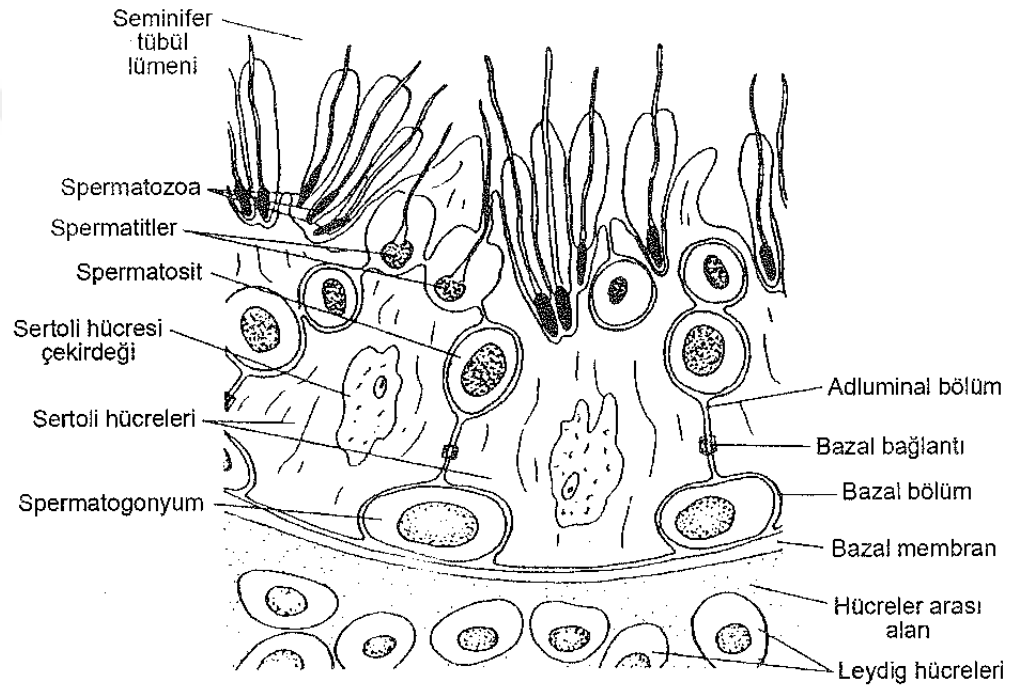
Doğumdan önce karın boşluğunun içerisinde bulunan testisler, doğum yaklaşınca fibromüskiler yapıdaki kese (skrotum) içine inen funikulus spermatikus ile asılı olan ekzokrin ve endokrin fonksiyonu olan çift yapılı bir organdır. Birbirinden bir bölmeyle ayrılan testislerde sol testis sağ testise oranla aşağıda yer almaktadır. Testisler genç sıçanlarda abdominal ve inguinal bölgede bulunmaktadır (Başaran, 2003). Skrotum ile testis arasında da iki tabakalı tunika vaginalis ve tunika albuginea adlı oluşumlar vardır. Tunika albugineadan testis medialine doğru ince bağ dokudan oluşan bölmeler (septula testis) uzanır ve Şekil 1.4'de görüldüğü gibi birçok lopçuklara ayırır. Her lopçuk üst üste gelip yığınlar oluşturarak tubuli seminiferi kontortiyi meydana getirirler ve testislerin büyük çoğunluğu bu yapılardan meydana gelmektedir (Yılmaz, 1999, s:342).



Şekil 1.4. Testis organının yapısı (Duke, 2015)

Canlı organizmalarda testislerin iki önemli görevi bulunmaktadır. Spermatozoon üretmek ve testosteron (androjen), dihidrotestosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron gibi erkeklik hormonlarını salgılamaktır. Seminifer epitelde

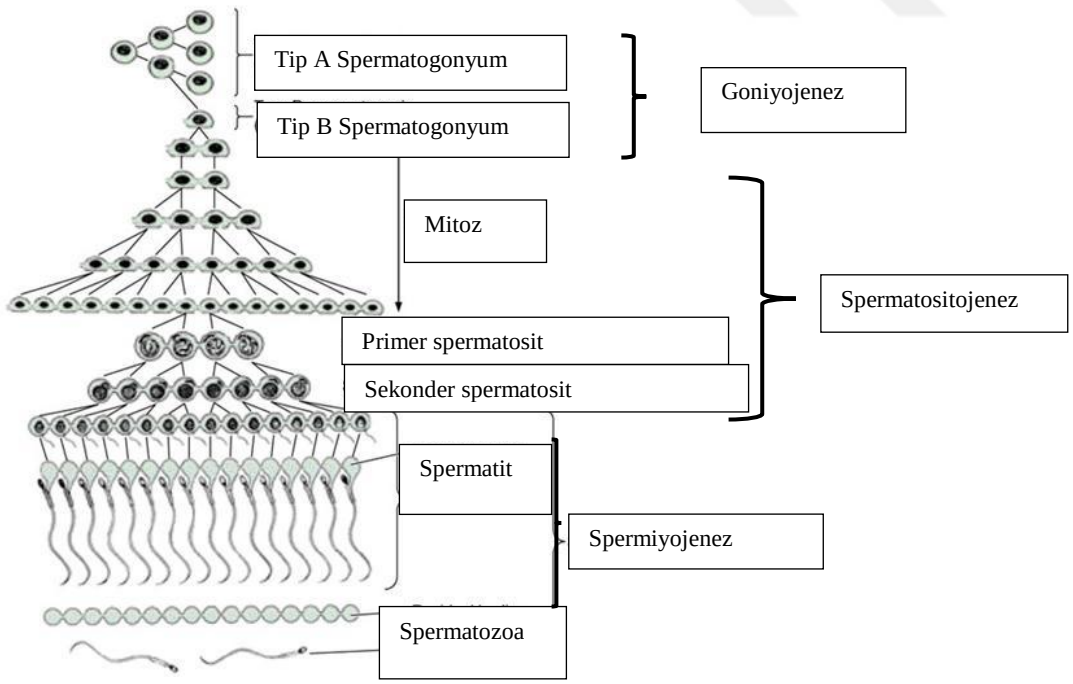
bazal membran üzerinde oturan çok sayıda spermatojenik hücreler ve az sayıda destek sağlama görevi yapan Sertoli hücreleri olmak üzere iki grup hücre bulunmaktadır. Bu hücreler glikojence zengindirler. Spermatojenik hücreler bazal membran ile lümen arasında sırasıyla, Şekil 1.5'de görüldüğü gibi primer spermatosit, sekonder spermatosit, spermatit ve spermatozoonlardan gelişerek ilerlerler (Croxford ve ark., 2011).



Şekil 1.5. Spermatozoon oluşumunun evreleri (Dukes, 2004, s:660)

Eferent kanalcıklar (duktuli eferentes, vaza deferens) aracılığıyla epididim ise gelen spermatozoonlar, duktus epididimis' te toplanırlar. Olgunlaşma ve dölleme yeteneğini ise epididimisde kazanırlar (Da Silva ve Smith, 2015).

Spermatozoon oluşumu sırasında gerçek hücre A tipi spermatogonyumlardır. Spermatogomyumlar devamlı mitoz bölünme ile çoğalan hücrelerdir. Spermatogonyumlardan spermatozoon oluşumuna spermatogenez adı verilir. A tipi spermatogonyumların B tipi spermatogonyumlara dönüşmesine goniyogenez (çoğalma) denmektedir. Bu aşamada Sertoli hücrelerinin uzantıları spermatogonyumları kuşatarak bazal membran ve yan bölgelerde sıkı bağlantı kurarlar. Bu bağlantı ile tübüller çevresindeki kılcal damarlar arasında kan-testis bariyerini oluştururular. Olgunlaşan B tipi spermatogonyumlar Şekil 1.6'da görüldüğü gibi bu bariyeri aşarak ilerler, büyür ve gelişerek primer spermatosite dönüşür. Bu değişim esnasında 2n (diploit) kromozom sayısı değişmemiştir. Bu sayı canlılarda farklılıklar göstermektedir. İnsanda 46, köpek ve horozda 78, aygırda 64, keçi ve sığırda 60, koçta 54, kedi ve domuzda 38, farede 40, sıçanda 42'dir (Yılmaz, 1999, s: 349).

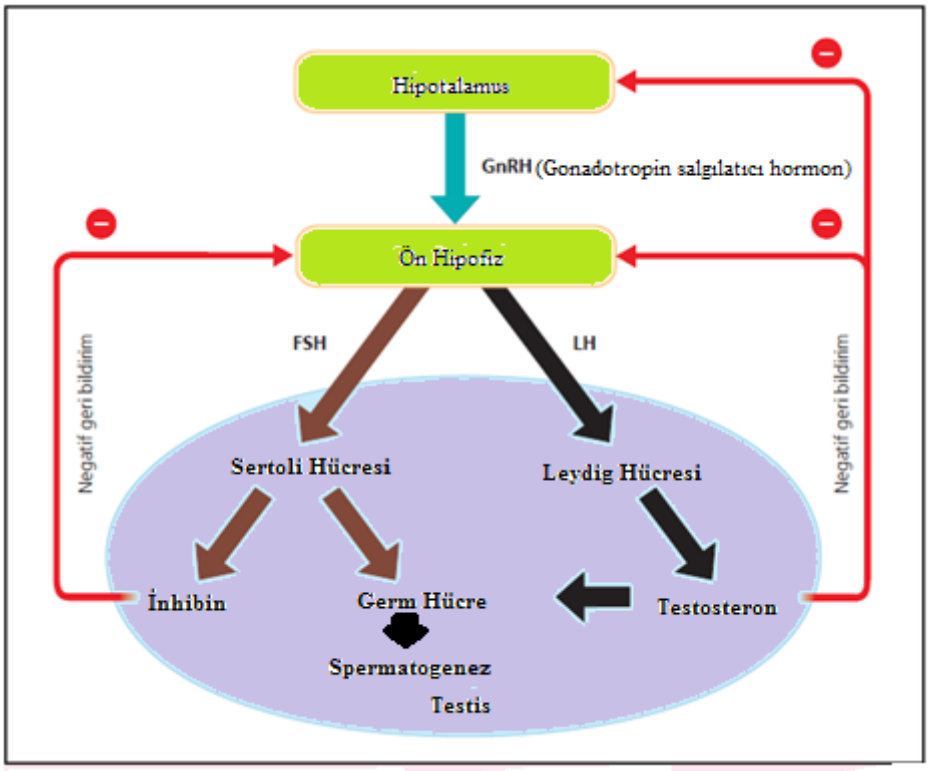


Şekil 1.6. Spermatogonyumların başkalaşımı (Weng ve ark, 2008)

Mayoz bölünme evresinde primer spermatositlerden iki sekonder spermatosit oluşur. Kromozom sayısı n (haploit) yarıya düşerek 23 tane kromozom taşır. Mayoz bölünmenin ikinci aşamasında da büyüklükleri birbirine eşit dört tane spermatit oluşur ve mayoz bölünme tamamlanmış olur. Primer spermatositlerden spermatit oluşumuna spermatositojenez (olgunlaşma) adı verilmektedir. Spermatitlerin spermatozoonlara dönüşmesine spermiyojenez (başkalaşma) denir (Yılmaz, 1999, s:351).

1.2.2. Erkek Üreme Sisteminin Hormonal Denetimi

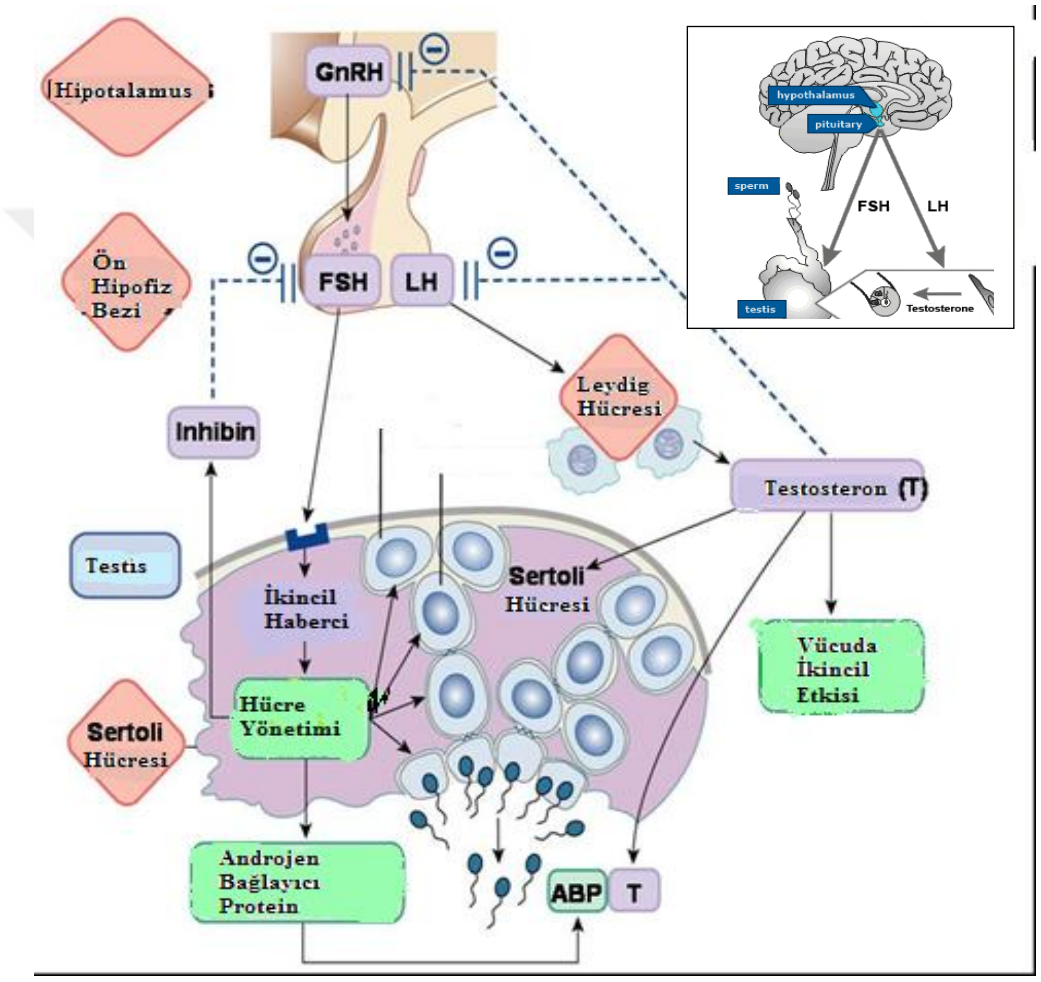
Erkek üreme sistemindeki oluşumlar GnRH (Gonadotropin releasing hormon) hormonu öncülüğünde kontrol edilmektedir (Mülazımoğlu ve ark., 2012). GnRH, hipofizeall portal sistem ile hipotalamustan ön hipofize taşınır. Ön hipofiz bezinden salınan ACTH (Adrenokortikotropik hormon), adrenal korteksin aktivasyonunu sağlar. ACTH, bir çok stres hormonunun köken aldığı proopiomelanokortin olarak bilinen, büyük bir molekülden sentezlenir. Burada FSH salgılanmasını sağlayarak pubertasda Şekil 1.7'de görüldüğü gibi testosteron hormonu üretimini artırmaktadır (Hammoud ve ark., 2008).



Şekil 1.7. Erkek üreme sisteminin hormonal kontrolü (Hammoud ve ark, 2008)

Erkek üreme sistemindeki testis organının iki önemli görevi olan spermatozoon üretme ve erkeklik hormonu (testosteron, andosteron) salınımı ön hipofizden salınan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) tarafından denetlenmektedir. FSH'ın başlıca işlevi Şekil 1.8'de görüldüğü gibi spermatozoon oluşumunu (spermatojenez) başlatmak ve sürdürmektir. LH ise Leydig hücrelerini uyararak testosteron salınımına neden olmaktadır (Yılmaz, 1999, s:354). Testosteron salınımı negatif geri bildirim ile hipotalamustan salınan GnRH' ı baskılayarak gonadotropinlerin salınımında primer düzenleyici olarak etki gösterir. Testislerden salınan inhibin ise ön hipofizden FSH salınımını baskılar. Testosteron LH' ın ani salınımlarını ve frekansını azaltır. Aynı zamanda endorfin nöronlar ile beraber mediaeminensiadaki GnRH nöronlarını baskılar. Hipotalamo hipofizeal portal damar sistemini, bunların dekapeptitlerinin bırakılmasını sağlar (Ruskebusch, 1991, s: 558). İşleyen bu sistemde hipotalamus damarlarında meydana gelen inflamasyon ve kanda bulunan toksik maddelerin bu bölgeye geçmesiyle hipotalamustaki nöronların

fonksiyonel olarak doğru çalışmamasına ve metabolizmada değişikliklere neden olarak obezite ve diğer birçok metabolik hastalıkların ortaya çıkma riskini artırmaktadır.



Şekil 1.8. Sperm oluşumunun hormonal düzenlenmesi (Lilja, 2008)

1.2.3. Testosteron

Testislerden dört esas çeşit androjen salgılanır. Bunlar; testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron ve 17-α-hidroksiprogesterondur (Guyton ve Hall, 2013). Testosteron, memelilerde, kuşlarda, sürüngenlerde ve diğer omurgalılarda, kan dolaşımında bulunan en önemli steroid hormondur (Emer, 2014). Kolesterolden veya asetil koenzim A'dan sentezlenen androjen hormonlar; testis, böbrek üstü bezi, plasenta ve az miktarda yumurtalıklarda üretilirler. Androjenler karaciğerde metabolize edilirler. Testosteron üretimi, fötal ve yeni doğan dönemde, ergenlik dönemine kadar olan süreden daha fazla üretilmektedir. Ergenlik döneminde tekrar başlayan testosteron üretimi yaşam sonuna kadar devam eder.

Erkekte testosteron diğer androjen hormonlara göre daha fazla bulunduğundan en etkin ve en önemli androjen hormon testosterondur. Testosteron başlıca testislerin seminifer tübülleri arasında bulunan Leydig (intersitisyel) hücrelerinde üretilmektedirler (Şekil 1.8.). Çok az olarak seminifer tübüllerin Sertoli hücreleri ile epididim hücrelerinde üretilirler. Dişilerde ise adrenal bezler, ovaryumlar ve perifer öncü hormon tarafından meydana getirilmektedir. Testosteron, Leydig hücrelerinden salındıktan sonra taşıyıcı proteinlere bağlanarak kan ve lenf kılcal damarları ya da peritübüler doku sıvısı yoluyla seminifer tübüllere geçmektedir. Testosteronun periferal kanda %2 kadarı serbest, %33' ü albümin'e veya kortizol bağlayıcı globüline zayıfça bağlı olanlar ve %65' i seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG)'e sıkıca bağlı olanlar olmak üzere üç formda bulunmaktadır (Yılmaz, 1999, s:362).

İlk testosteron salınımı fötüste başlar. Fötal yaşam sırasında plasentadan salınan korionik gonadotropin anne kanından fötüse geçerek, testislerdeki Leydig hücrelerini uyarır. Uyarılan Leydig hücreleride testosteron salgılayarak erkek eşey organlarının gelişmesini sağlar. Testis dokuda bulunan interstisyel aralıktaki steroidojenik

hücreler ile testosteron seviyesi arasında ilişki vardır. İnterstisyel aralıktaki steroidojenik hücre sayıları ne kadar azsa o oranda testosteron seviyesi de az olacaktır (Dare ve ark., 2012). Testis içinde testosteronun yerel düzeyinin kan dolaşımındaki düzeyden 200 kez daha fazla olur. Yüksek düzeylerdeki testiste, seminifer tubüllerdeki, spermatogonyumların çoğalması ve başkalaşımı ile hücre proliferasyonu üzerinde etkilidirler. Dolaşımda kalan düşük düzeydeki testosteron, iskelet ve kas sisteminin gelişimi ve işlevi, eşeysel organ, eşeysel iletim yolları ve eklenti bezlerinin büyüme ve işlev görmesi, yağ dokunun dağılımı ve böbreklerin işlevini yerine getirme, merkezsel sinir sistemi, cinsel istek (libido) ve eşeysel davranışlar için gereklidir (Yılmaz, 1999, s: 362). Obezite, *Metabolik sendrom*, *Tip 2 Diabetus mellitus*, *Hiperinsülinemi* gibi hastalıklar ile düşük plazma testosteron seviyesi arasında bir ilişki olduğunu savunan araştırmacılar vardır (Howie ve ark., 2013; Phillips ve ark., 1993). Bu durumda düşük kan testosteron düzeyleri bir belirteç olarak metabolizmayı olumsuz etkileyen önemli risk faktörü olarak görülmektedir (Mah ve Wittert, 2010).

Testosteron her iki cinsiyet tarafından üretilen bir hormondur (Eisenegger ve ark., 2011). Testosteron yüksek düzeylerde bedende seyrettiği zaman, gebe dişilerde doğumun başlamasını geciktirerek, doğurganlık üzerinde olumsuz etki oluşturur (Ketterson ve ark., 2005). Doğurganlık oranının düşüşüne bağlı olarak, obez dişilerde *hiperandrogenezm* ortaya çıkar (Pantasri ve Norman, 2014).

1.2.4. Obezite Ve Erkek Üreme Sistemi

Testisten salınan steroid hormonlar, genelde bedende yağlanmayı önleyerek özellikle organizmada yağ dağılımını düzenlemekte, hayvanlarda testislerin çıkarılması, aşırı yağlanmaya neden olmaktadır (Tüfek, 2013). Obezite ile ilgili

yapılan çalışmalarda önemli odak noktalarından biri de erkek üreme sistemidir (Arnon ve ark., 2016; Davidson ve ark., 2015). *Hipogonadizm* gösteren çocuklarda da fazla yağlanma görülmektedir. Erkeklerde yağ birikimi karında ve iç organlarda, kadınlarda ise kalça ve göğüste olmaktadır. Testisleri çıkarılan erkeklerde de yağ birikim şekli kadınlara benzemektedir. Tümör, dışarıdan alınan testosteron nedeni ile FSH ve LH salgılanmasını inhibe eder ve negatif geri bildirim ile sperm sayısında azalmaya (oligospermi) neden olur. Kastrasyon ise FSH ve LH salgılanmasında artışa neden olarak, özellikle germinatif epitel hücrelerin yıkımlanmasına, zarar görmemesine neden olur (Ruskebusch, 1991, s:558). Bedende protein miktarının az olması buna bağlı olarak bedendeki yağ oranında da azalma meydana getirmektedir (Rodriguez ve ark., 2014). Nathanielsz ve ark. (2013), yaptığı çalışmanın düşük protein diyeti uygulaması yapılan anne sıçanların yavrularında yaşlanmanın hızlandırıldığını bildirmiştir.

Testis dokuda meydana gelen hasarlar Johensen Testiküler Biyopsi Skorlama yöntemi ile değerlendirilmektedir (Al-Maghrebi ve Renno, 2016; Johnsen, 1970; Kalkan, 2012; McLachlan ve ark., 2007; Sacca ve ark., 2016). Bu yöntemde Seminifer tubullerin yapısı, lümen genişliği, Sertoli hücrelerinin yapısı, spermatogonya, spermatosit, spermatitler ve spermatitlerin yuvarlak ya da uzun yapıda olmaları, geç dönem spermatit varlığı, spermatozoa varlığı kriterleri kullanılarak 1' den 10' a kadar skorlama yapılmaktadır (Johnsen, 1970). İnsanlarda testis doku biyopsisinde spermatojenik hücrelerin sayısında azalma (*hipospermatojenez*) olarak adlandırılmıştır. Sadece spermatogonya veya spermatositlerin bulunması erken olgunlaşmanın aksaması, spermatozoa olmaksızın sadece spermatitlerin görülmesi ise geç dönem olgunlaşmanın aksaması, hatta Seminifer tubullerdeki germ hücrelerinin bulunması durumu da histolojik bulgu olarak değerlendirilmektedir (Sacca ve ark., 2016). Cankorkmaz ve ark. (2009), sıçanlarda oluşturdukları 6 ve 24 saatlik testis torsiyon-detorsiyon sonrası testis dokudaki değişiklikleri torsiyon grubunda histopatolojik olarak değerlendirmişlerdir. Al-Maghrebi ve Renno, (2016), 8 haftalık sıçanlarda, testis torsiyon detorsiyonunda meydana gelen testis iskemik reperfüzyon hasarında, testis dokudan hazırlanan doku

preperatlarını mikroskobik olarak JTBS yöntemiyle incelemişlerdir ve spermatojenik hücrelerde belirgin azalmalar tespit etmişlerdir.

Erkek hayvanlarda testis dokuda görülen bozukluklar *İnfertilite* gibi klinik problemlere yol açmaktadır (Elshaari ve ark., 2012). Hammoud ve ark. (2008), obezite gelişen erkek hayvanlarda *İnfertilite* ve testislerde ağırlık kayıpları ortaya çıktığını ve bu hayvanların sperm kalitesinin bozulduğunu göstermişlerdir. *İnfertilite* değerlendirmesinde serum FSH ve LH düzeyleri testis histopatolojisi ve ortalama Johnsen skorunun testislerde spermatojenez değerlendirmesinde en doğru belirteçler olduğu bildirilmektedir (Sacca ve ark., 2016). Testis histolojisi çalışmalarında uzamış spermatit veya spermatozoa varlığının pozitif bir bulgu olarak gösterilmiştir (Sacca ve ark., 2016). Gebelik öncesi diyabet ya da obez olan annelerin yavrularında genetik olarak spermatozoon yapılarında değişiklikler görülmüştür (Ge ve ark., 2014). Obeziteden etkilenen erkek hayvanların sperm kalitesinin azalması sonucu çiftleştirildikleri dişi hayvanların doğurganlık oranında azalmalar meydana getirmiştir (Fernandez ve ark., 2011). Oksidatif strese maruz bırakılan erkek ve dişi sıçanlarda reprodüktif organlarda, embriyo gelişiminde, oosit olgunlaşmasında değişiklikler görülmüştür (Agarwal, 2005; Sikka ve ark., 1995). Testisleri çıkarılmış farelerin prostat ve seminal veziküllerinde histolojik değişimler ve atrofi oluşmaktadır. Fakat, testosteron sağaltımıyla, özellikle bu veziküllerin, normalden de daha fazla büyüdükleri görülmektedir (Yılmaz, 1999, s:371).

1.3. Obezite Ve İnsülin Hormonu

Pankreastaki Langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen ve polipeptit yapıdaki bir hormon olan insülinin başlıca görevi kan glukozunun hücre içine girmesini ve enerji için kullanılmasını sağlamaktır. İnsülin, karbonhidratların emilimini, kullanımını ve depolanmasını düzenler. Bu hormonun salgılanmasını kan

glukoz düzeyi belirlemektedir. İnsülin hormonun az ya da salgılanmazsa *D. mellitus* hastalığı meydana gelir. Sindirilen besinlerden kana geçen glukoz insülin hormonu sayesinde hücrelere girer. Hücreler glukozu enerji metabolizmasında kullandıktan sonra, fazlası karaciğer ve iskelet kaslarında glikojen olarak depolanır. Glikoz insülin azlığı veya direnci nedeniyle hücrelere yeterince çekilemezse kan glukoz düzeyi yüksek kalır. Eğer glukoz kullanılamazsa kan şekeri yükselir (*Hiperglisemi*) ve şeker hastalığı oluşur. Hastalığın asıl nedeni pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden yetersiz salınan insülin hormonudur. *D. mellitusun* en sık görülen tipleri, çocukluk ya da genç yaşta görülen tip 1 şeker hastalığı ve ergin yaşta oluşan tip 2 şeker hastalığıdır. Tip 1 şeker hastalığına juvenil diyabet ya da insüline bağımlı şeker hastalığı, tip 2 şeker hastalığına ise insüline bağımlı olmayan şeker hastalığı adı da verilmektedir. Şeker hastalığının ortaya çıkmasında en önemli nedenler kalıtım ve obezite olduğu kabul edilmektedir. Yüksek yağlı gıdalarla beslenme, insülin gereksinimini artırarak beta hücrelerinin işlevsel yetersizliğine sebep olur. Aşırı ve yüksek kalorili besin alınımı, beta hücrelerinin sık ve fazla uyarılmasına ve aşırı insülin salınmasına neden olur. Salınan aşırı insülin hedef hücrelerde insülin reseptörlerinin sayısını azalttığından obez bireylerde aynı metabolik etkilerin ortaya çıkması için obez olmayanlara göre daha fazla insülin salınımını tetiklemektedir (Yılmaz, 1999, s: 273-274). Maternal obezitenin özellikle pankreastan insülin salgılanmasına ve yavruların metabolizmaları üzerinde etkisinin görüldüğü saptanmıştır (Teker, 2014). Koçak, (2013), obezitenin yüksek açlık kan glukozu ve insülin düzeyleri ile anlamlı olan ilişki tespit etmiştir. Yağbasan, (2009), obezite ve insülin direnci parametreleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulmuştur.

Erkek üreme sistemi ile insülin hormonu arasında ilişki tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda sperm motilitesi için mutlaka früktoza ihtiyaç olduğu saptanmıştır. Arikawe ve ark. (2012), insülin hormonuna rezisdansı olanlarda doku früktoz seviyesi iyi gözükse de sperm motilitesi düşük çıktığı gözlemlenmiştir. Fernandez ve ark. (2011), insüline rezisdansı olan bireylerde testis doku alkalin fosfataz değerinde anlamlı olan bir yükselmenin olduğu, laktat dehidrogenez değerinde anlamlı bir

düşmenin olduğu, testis doku früktoz değerinde ise anlamlı olmayan bir artışın gözlemlenmediği görülmüştür. İnsülin direnci gelişen bireylerde testis doku ve kan testosteron, kolesterol seviyesinin anlamlı olarak düştüğü görülmüştür (Fernandez ve ark., 2011; Iranloye ve ark., 2011). Arikawe ve ark. (2012), kan testosteron miktarı ve kan glukoz miktarı insüline rezisdansı olan bireylerde anlamlı şekilde yükseldiği görülmüştür. Lopez ve ark. (2003), bir başka çalışmada kafeterya diyetle beslenen deneklerin kontrol grubuna göre insülin hormonu seviyesinin anlamlı şekilde yükseldiği görülmüştür.

1.4. Obezite Ve Leptin Hormonu

Yunancada ince anlamına gelen leptos kökünden türeyen leptin, beyaz yağ doku hücrelerinde ve daha az olarak da kahverengi (esmer) yağ doku hücrelerinde oluşmakta ve salınmaktadır. Daha çok vücudun en büyük endokrin organı olan yağ dokusundan sentezlenen leptin hormonu, "tokluk hormonu" olarak da bilinmekte ve mide, kalp, iskelet kası, meme epiteli ve plasenta gibi farklı doku ve organlardaki hücreler tarafından üretilmektedir. Bedende yeterli miktarda yağ kitlesi olduğunda leptin hormonu salınımı ile beyindeki tokluk merkezlerin uyarılarak besin alınımı inhibe edilir (Klok ve ark., 2007; Spicer, 2001). Ancak bedende yeteri kadar yağ bulunmuyorsa kandaki leptin miktarı azalacak ve bunun sonucunda iştah artışı ortaya çıkacaktır. Rosenbaum ve ark. (2005), çalışmalarında kilo kaybettikçe leptin hormonu miktarının da azaldığını görmüştür. Cammisotto ve ark. (2005), gıda alımı pankreastan salgılanan insülinin kandaki miktarının artması ile mideden salgılanan leptin hormonu düzeyinin doğru orantılı olduğunu saptamıştır. Koçak, (2013), insanlarda leptin düzeyleri ile obezite arasında anlamlı ilişkiler bulmuştur.

Leptin hormonu ile erkek üreme sistemi arasında ilişki tespit edilmiştir. İnsan ve kemirgenlerde puberteye girişi belirleyen en önemli kriterler beden ağırlığı ve yağ kitlesi arasındaki ilişki olduğu ve bu faktörlerin leptin hormonunun salınımının kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (Ahima ve ark., 1997). El-Hefnawy ve ark. (2000), transjenik olarak geliştirilmiş olan 'leptin yetersiz fare''lerde *infertilite'*nin ortaya çıkması çoğalma ve başkalaşım üzerinde etkisinin ne derece önemli olduğu görülmüştür. Chehab, (1997), leptinin testislerdeki germinatif hücrelerinde başkalaşımı ve proliferasyonu üzerinde etkisi olduğu görülmüştür. Leptin hormonu salınımı gece gündüz diliminde değişiklik gösterir. Çocuklarda ve ergin bireylerde plazma leptin düzeyinin gece yükselmesi uyurken açlığın baskılanmasına neden olur. Yüksek yağlı diyet ile beslenme sonucu yağ doku hücrelerinde yağ arttığında doğal olarak plazma leptin düzeyi de artacak ve besin alımı azalacaktır. Leptin, hipotalamus, akciğer, böbrek ve yağ doku vs. organ ve dokularda bulunan kendine özgü reseptörlere bağlanarak etkisini göstermektedir. Obezlerde plazma leptin seviyesi yüksek iken, hipotalamusta, leptinlerin birleşmesine bağlı olarak, diğer hormonların doygunluk iletim yolaklarındaki sinyalin gitmemesine neden olur (Bjorbaek ve ark., 1998). Hipotalamusun etkilenmesiyle besin alınımı ve beden ağırlığını azaltıp, enerji tüketimini artırmaktadır.

1.5. Obezitede Kan Biyokimyasal Değerleri

1.5.1. Kan Glukozu

Kan glukozunun iki önemli kaynağı bulunmaktadır. İlki hepatik portal sistem aracılığıyla bağırsaktan emilen gıdalarla alınan karbonhidratlar, diğeri de, glikojen, glikojenik aminoasitler, gliserol gibi glikojenik materyallerden karaciğerde glukozun endojen olarak sentezidir. Karbonhidrat sindiriminin ana ürünü ve dolaşımdaki ana

şeker, D-glukozdur. Glukozun bağırsaklardan emilimi Na-Kotransportu ile gerçekleşir (Dukes, 2004, s:644).

Karbonhidrat diyetinden sonraki aşırı *hiperglisemi,*yi önleyen hepatik mekanizmalar, glukozun glikojene dönüşümünü artırır. Glukagon (glikojenoliz) ve insülin (glikojenez) karaciğerdeki glikojen miktarı üzerinde antagonistik etki yapar. *Hipoglisemi* pankreas tarafından salınan glukagon ile önlenmektedir. Glukagon, glikojen fosfataz enziminin aktive olmasıyla karaciğerde glikojen yıkımını artırarak, glukozun kana geçmesini sağlar (Dukes, 2004, s:645).

İnsülin, kandaki glukozun özellikle karaciğer, iskelet kası ve yağ hücrelerine girişini arttırır. Karaciğerde glikoneojenezisi inhibe eder. Öncelikli olarak glukozun glikojene doğru dönüşümünü ve bu şekilde depo edilmesini uyarır (Campbell, 2006, s:429).

Myosit ve adipositlere glukoz girişi insülinin zarda yerleşmiş olan insülin reseptörüne bağlanmasından sonra aktive edilen GLUT-4 adı verilen glukoz transport proteini aracılığı ile gerçekleşir (Campbell, 2006, s:429). Glukokortikoidlerin artışı, kan glukoz düzeyinde artışa neden olur. Bu genellikle glukagon salınımındaki artışa, karaciğerde glikoneojenezisin artışına, GLUT-4 gibi glukozun hücre içine girişini sağlayan zar proteinlerini etki kabiliyetinin değiştiği insülin direnci gelişimi nedeniyle ortaya çıkar. Bu etkilerin net görünümü glukozun periferal hücreler tarafından kullanımında azalma ve karaciğerde glukoz sentezinin artışı şekilndedir (Campbell, 2006, s:429).

Kan glukoz düzeyinin normal sınırlar arasında sabit tutlması çok önemlidir. Çünkü, dokuların çoğu, glukoz bulunmadığı zaman enerji için yağ ve protein kullanımına dönebildiği halde, retina, ovaryumlar ve testislerin germinal epiteli ve özellikle beyin hücreleri için enerji kaynağı yalnız glukozdur (Yılmaz 1999, s:297). Plazma kan glukoz düzeyleri normal aralığın altında ise *hipoglisemik*, normal aralıkta ise *öglisemik*, normal aralığın üstünde ise *hiperglisemik* olarak sınıflandırılır. Plazma glukoz düzeyi 24 saatlik bir zaman diliminde türlere ve çeşitli aktivitelere göre değişiklik gösterebilir (Dukes, 2004, s:645; Yılmaz, 1999, s:296). *Neonatal hipoglisemi'*de domuzlarda çok rastlanılan bir durumdur. Başka türlerde de görülebilir. Domuzlarda annenin yavruları az emzirmesi, dehidratasyon, diare ve *hipotermi'*ye bağlı ikincil olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (Drolet ve ark., 1984).

Kan glukozunun düzenlenmesinde en önemli rolü karaciğer oynar. Besin alımından sonra kan glukoz düzeyi çok yükseldiğinde insülin salınımı artar. Bağırsaklardan emilen glukozun üçte ikisi karaciğerde glikojen olarak depo edilir. Daha sonraki zaman diliminde hem kandaki glukoz düzeyi hem de insülin salınımı azaldığından karaciğer glukozu yeniden kana verir (Yılmaz, 1999, s:296).

Hücre düzeyinde metabolik olayların denetiminde insülin ve glukagon birlikte çalışarak kan glukoz düzeyini düzenlerler. Kan glukoz düzeyinin normal değerde kalabilmesi için ayrı ayrı geri bildirim denetim mekanizması oluştururlar. Glukoz düzeyi yükseldiğinde insülin daha fazla salınarak kan glukoz düzeyini normale indirir. Tersine, kan glukoz düzeyinin düşmesi, glukagon salınımını uyararak glukagonda zıt yönde etkiyerek glukoz düzeyini normale çıkarır (Yılmaz, 1999, s:297). *Diabetus mellitus*ta insülin eksikliğine her zaman kanda glukagon fazlalığı eşlik eder (Dukes, 2004, s:646). Taşyürek, (2014), sıçanlarda diyetle indüklenen obezite modeli oluşturarak dehidroepiandrosteron tedavisi alan gruplarda obez kontrol grubuna göre serum glukoz düzeyinin anlamlı olarak azaldığı, serum ALT değerinde ise anlamlı bir değişikliğin görülmediği gösterilmiştir.

Açlık çoğu kez kan glukoz düzeyinde aşırı bir düşüşe neden olmaz. Aç kalan insanlarda, kan glukozu karaciğer glikojenin bitmesinden sonra bir miktar düşse de, kan glukoz düzeyi glikoneojenez ile 60 ile 75mg/dL arasında tutulur. Kan glukozunu etkileyen hormonlar *hiperglisemik* etki gösterirken, *hipoglisemi*'ye neden olan tek hormon insülindir (Dukes, 2004, s:645).

Hiperglisemi β hücrelerini insülin salgılanması için uyarır. İnsülin, glukoz alımı ve glikojen oluşumunu desteklemek, aminoasit alımı ve protein sentezini desteklemek ve yağ asiti alımı ile yağ sentezini desteklemek için işlev görür. İnsülinin β hücrelerinden fizyolojik olarak salınımını uyaran maddeler glukoz, yağ asiti, aminoasitler ve ketonlardır. Bu maddelerin etkilerini gösterebilmeleri için β hücrelerine girip metabolize olmaları gerekir. Nörotransmiterler ve peptit hormonları gibi β hücre agonistleri hücreye girmeden ve β hücresince metabolize olmadan, plazma membranında yerleşmiş özel reseptörlere bağlandıktan sonra etkilerini gösterirler (Dukes, 2004, s:645,646).

1.5.2. Serum Proteinleri

Beden ağırlığının %4'ünü kan plazması oluşturmaktadır. Kan plazmasının da %90 kadarını su ve %10 kadarını suda çözünmüş katı maddeler oluşturmaktadır. Çözünmüş katı maddelerin büyük kısmı proteinlerden meydana gelmektedir. Normal bir kanda albüminlerle globülinlerin birbirine oranı 1.5-2.0 arasında değişmektedir (Yılmaz, 2000, s:46). Plazma protein miktarının azalması sonucu yaralar geç iyileşerek, organlarda hasar ve ödem meydana gelir. %1-2' nin altına düşerse şok oluşur. Kan plazmasında 300 farklı protein varlığı gösterilmiş olup, canlılarda toplam protein düzeyi canlı türlerine göre farklılıklar göstermektedir. Kan plazma veya serumunun toplam protein düzeyi ortalama olarak insanda 6.7-8 g/dL, atta 6.8-7.1

g/dL, köpekte 6.2-6.7 g/dL iken, ratta 6.4-8.5 g/dL (Campbell, 2006) ve farede 4.3-6.4 g/dL,'dir (Sharp ve La Regina, 1998). İnsanlarda, koyunlarda, keçilerde, farede, ratta ve köpeklerde albümin globülinlerden daha fazladır.

Plazma proteinleri albümin, globülinler ve fibrinojen olmak üzere üç sınıftan oluşmaktadırlar. Bu proteinler dokuların besin ihtiyacını karşıladıkları gibi, plazmaya homojenik bir özellik kazandırarak, kanın damar içindeki akıcılığı için direnç sağlar. Hücrelerin meydana gelmesinde ve hasar oluşan hücrelerin onarımında albümin kullanılmaktadır. Plazma proteinleri büyük moleküllere sahip oldukları için hücrelerarası sıvıya geçememektedirler. Kandaki albüminin azalmasıyla onkotik basınç düşer ve ödem meydana gelir. Globulinler kendi içinde α-1 globulin, α-2 globulin, β-1 globulin, β-2 globulin, γ globülin olarak sınıflandırılır. β-globulinler demirin taşınmasını sağladıkları için bu proteinlere transferrin de denmektedir. Plazmada bulunan albümin, fibrinojen ve bazı gobulinler ve pıhtılaşma mekanizmasında görev alan protrombin gibi birçok proteinin yapım yeri karaciğerdir. Yine bağırsakta albüminler ve kemik iliğinde globülinler üretilirler (Yılmaz, 2000, s:46,47).

Plazma proteinlerinin çok farklı işlevleri vardır. Diğer proteinler ise başta plazma olmak üzere diğer beden sıvılarına salgılanırlar. Bu proteinlerin miktarları patolojik durumlardan etkilendikleri için hastalıkların araştırılmasında kullanılmaktadırlar. Plazma proteinlerinin büyük kısmı glikoproteinlerden oluşur (Laker, 1996, s:45). Plazma proteinlerinin yaklaşık % 10' u, lipoprotein durumundadır. Düşük derişimdeki lipoproteinlere şilomikron denir. Kana lenften geçen şilomikronlar, nötral yağlar, kolesterin ve lesitinden oluşur (Yılmaz, 2000, s:47). Vücudun neredeyse her yerinde plazma proteinleri yıkımlanırlar. Yıkımlanması sonucu aminoasitler açığa çıkar. Meydana gelen aminoasitler hücredeki protein sentezinde kullanılırlar (Laker, 1996, s:46).

Plazma proteinlerinin işlevleri:

1) Kanın ozmotik kolloid (ozmotik) basıncının korunmasına yardımcı olmak
2) Kanın akışkanlığına yardım ederek normal kan basıncının korunmasına yardımcı olmak
3) Alyuvarların süspansiyon (kan içinde asılı bir şekilde durma) stabilitelerini etkilemek
4) Kanın asit-baz dengesini düzenlemeye yardımcı olmak
5) Plazmada solüsyon içinde tutulan karbonhidratların, lipidlerin ve diğer maddelerin çözünebilirliğini (solubilite) etkilemek
6) Plazma suyunu damar yatağı içinde tutma
7) Besin maddeleri (kalsiyum, fosfor, demir, bakır, lipitler, yağda çözünen vitaminler, aminoasitler), hormonlar(tiroksin, steroidler), kolesterol, bilurubin, enzimler ve birçok maddeyi plazma proteinlerine bağlı olarak taşımak
8) Kan viskozitesine etki etmek
9) Kanın süspansiyon stabilitesinin devamlılığını sağlamak
10) Dokulardaki protein ihtiyacını karşılamak
11) Organizmayı enfeksiyonlara ve zararlı maddelerden korumak (Dukes, 2004, s:69-70)

Serum toplam protein derişimindeki artma va azalamalar *disproteinim*i olarak adlandırılmaktadır. Serum protein derişimindeki artmaya *hiperproteinemi*, azalmaya da *hipoproteinemi* denir. Kronik hastalıklarda γ-globulin miktarının artmasıyla, paraproteinlerin meydana çıkışına bağlı olarak ve plazma su içeriğinin azaldığı hemokonsantrasyon durumlarında (kusma ve ishal ile karakterize sindirim kanalında oluşan su kaybı), sıcak ortamlarda *hiperproteinemi*, yüksek düzeyde protein kaybı, protein sentezindeki azalma, protein metabolizmasında bozulma ve plazma su içeriğinin arttığı hemdilüsyon durumlarında ise *hipoproteinemi* ortaya çıkmaktadır.

Gebeliğin geç dönemlerinde, albümin miktarı genellikle düşük seviyededir. Plazmada albumin sentezinin azalması çok az rastlanır. Albumin sentezinin artması birçok enfeksiyöz hastalıkta görülür. Karaciğer hücre işlevinin bozulması, kronik karaciğer hastalığında albümin sentezinin bozulmasına yol açabilir. Yine obezite sonucu oluşan metabolik hastalıklar, hemoraji, barsak hastalıkları, böbrek hastalıkları ve yanık durumlarında plazmada albümin sentezi artmaktadır (Laker, 1996, s:48).

1.5.3. Serum Lipidleri

Sindirilen lipidlerin bağırsaktan emilimi, yağ dokudaki depolardan yıkımlanması ve sentez işlemleri sonucu plazma lipidleri ortaya çıkar. Plazma lipidlerinin çoğu şilomikronlar ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler şeklinde bulunmaktadır. Ayrıca esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) (Non-esterified fatty acid) veya serbest yağ asitleri (SYA), albümin-yağ asiti kompleksi şeklinde taşınır. Normal şartlarda NEFA konsantrasyonu diğer plazma lipitlerinin konsantrasyonuna göre oldukça düşüktür. Bu yağ asitleri hormon duyarlı lipaz aracılığıyla yağ doku triakilgiserolünün parçalanması sonucu plazmaya salınır. On altı ya da daha fazla karbon atomu içeren yağ asitleri, fizyolojik olarak plazma albüminine bağlanır ve oksidasyona uğramak ve diğer lipitlere dönüştürülmek üzere kalp, iskelet kası, karaciğer ve diğer dokulara taşınır. Diyabette olduğu gibi enerji yetersizliğine bağlı olarak bu yağ asitlerinin yıkımlanması pek çok doku için büyük bir yakıt kaynağı oluşturur. Kalp bu yağ asitlerini önemli bir enerji kaynağı olarak kullanabilir. Beyin ise NEFA'yı ATP üretmek için kullanamaz ama bunları polar lipid yapılarıyla birleştirebilir (Dukes, 2004, s:519). Koçak, (2013), insanlarda HDL-c düzeyi ile obezite arasında anlamlı ilişki saptamıştır.

Plazma lipid bileşimindeki büyük farklılıklar, türler arasında ve aynı türün farklı bireylerinde de ortaya çıkar. Diyet kaynaklı lipidin miktarı ve çeşidi, hayvanın yaşı

ve sağlığı, hormon dengesi, plazma lipid düzeyini etkileyen başlıca faktörlerdir. Sağlıklı bir erişkinin kan plazmasında yaklaşık 8-10 saatlik aç kalmaktan sonra, toplam %400-600 mg/dl kadar lipid bulunmaktadır. Bütün dokularda lipidler genellikle triakilgliserol şeklinde depolanan organik bileşiklerdir. Suda çözünmeyen, apolar veya hidrofob özellikleri olmakla beraber, eter, aseton gibi organik çözücülerde çözünebilme özelliği gösterirler. Enerji seviyeleri yüksek olan lipidler, karbonhidrat ve proteinlerden yanma için daha fazla oksijene ihtiyaç duyarlar. Dönmez ve Karslı, (2004), diyetteki protein miktarının azalmasına paralel olarak karaciğerde proteinlerin sentezinin aksadığını ve %3 kazein içeren diyetle beslenen grupta serum toplam protein, albümin, trigliserid, toplam kolesterol ve vit E düzeylerinin %25 kazein içeren diyetle beslenen kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düştüğünü saptamıştır.

Laktasyonda olmayan hayvanlarda lipid metabolizmasının dengede tutulması karaciğer ve yağ doku sayesinde olmaktadır. Yağ asitleri, kolesterol, fosfolipidler, triakilgliseroller, safra asitleri ve idrar veya dışkı ile atılacak olan az toksik veya suda daha fazla çözünebilir bileşiklerin sentezi ile yağ asitlerinin CO_2 veya keton cisimciklerine oksitlenmesi için karaciğer aktif enzim sistemlerine sahiptir. Plazma lipoproteinlerinin başlıca kaynağı karaciğer olmakla beraber ince bağırsaklarda sentezlenirler. Normalde triakilgliserol karaciğerde birikmez. Fosfolipidler, kolesterol, kolesteril esterleri ve apolipoproteinlerle paketlenerek ters yüzlü pinositozla kana salınmak üzere birincil olarak çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve yeni sentezlenmiş yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'yi oluştururlar. Şeker hastalığı ve açlık durumlarında olduğu gibi, yağ dokudan NEFA'ların mobilizasyonu karaciğerden VLDL salgılanmasından daha fazla olursa, triakilgliseroller karaciğerde birikerek yağlı karaciğer sendromuna (*Hepatik lipidoz*) neden olur (Dukes, 2004, s:521).

Çok düşük dansisiteli lipid üretimindeki artış, aynı zamanda perifer dokular tarafından yağların kullanımındaki bozulma sonucu ortaya çıkarak, kan trigliserid düzeyinde artışa, *hipertrigliseridemi'*ye neden olur. Karaciğerden VLDL lipidler çıkarıldığı halde hepatositlerde trigliseridlerin birikimini önlemeye yetersiz kalır. *Hiperkolesterolemi* daha az rast gelinen bir bulgudur (Campbell, 2006, s:491).

Yağlarda trigliserid sentezi adipositlerde (yağ hücresi) glukoz veya glikoneojenezis sırasında gliserol-3 fosfat üretimine bağlıdır. İnsülin adipositlerde lipoprtein lipaz aktivitesini uyararak trigliserid sentezini düzenlemede önemli göreve sahiptir. İnsülin aynı zamanda hücre zarındaki GLUT-4 glukoz taşıyıcı protein ekspresyonunu artırarak hücre içine glukoz girişini kolaylaştırır. Hücre içerisindeki glukoz varlığı gliserol-3 fosfat sentezini artırır. Trigliseridlerin oluşması adipositler içerisinde yağ damlacıkları şeklinde depolamayı arttırır. (Campbell, 2006, s:483). *Hipertrigliseridemi*, leptinin kan beyin bariyerinden geçişini engeller, obezite de MSS' deki sinir hücresi yaşam sürelerini olumsuz yönde etkiyerek öğrenme ve hafızada yetersizliklere (bozulmalara) neden olur (Banks ve ark., 2004).

Obezite, *hiperandrenokortisizm* ve *hipersomatotropizm* ile birlikte insülin direncinin ortaya çıkmasında en önemli nedenlerdendir. Obezlerdeki lipid profiline bakıldığında trigliseridlerle birlikte kolesterolünde dikkat çekici bir şekilde yükseldiği görülür (Campbell, 2006, s:490). Amaral ve ark., (2009), streptozotosin verilen erkek hayvanlarda biyokimyasal parametrelerden kolesterol ve alkalin fosfataz değerlerinin anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir.

Serbest yağ asitlerinde plazmada artış görülür. Obezlerdeki lipid profilindeki çeşitlilik fazla yağ birikiminin oluştuğu bölgeye, obezitenin süresine, insülin, kortizol, leptin ve adipoleptin gibi metabolik düzenlemeyle ilgili hormonların

görevine yerine getirememesiyle (etkilerinin bozulmasıyla) metabolik düzenlemeyi yapan hormonların yeterli iş görememesiyle ilgilidir (Campbell, 2006, s:490).

Obezite bir tür pro-enflamatuvar bir durum olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusundaki artış, bu kitlelerden salınan inflamatuvar sitokinlerin (interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α)) artışına neden olur. Bu inflamatuvar medyatörlerin adipositlerde önemli etkileri vardır. Adiposit ve karaciğer lipid metabolizmasında da önemli etkileri vardır ve insülin direnci şekillenmesine neden olur (Campbell, 2006, s:490).

Günümüzde, karın içi yağlanma periferal yağlanmaya göre çok daha ciddi metabolik sonuçlar doğurduğu kabul edilmektedir. Sonuçları insülin direnci ve metabolik sendrom olarak açığa çıkar (Campbell, 2006, s:490). Obez kedilerde lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması adipositlerin ve periferal dokulardaki trigliserid alımının depolanması, bozulduğunun bir göstergesidir (Hoening ve ark., 2006).

1.5.4. Karaciğer Enzimleri

Canlı hücrelerden sentez edilen, biyolojik aktivite gösteren protein yapıdaki katalizörlere enzim adı verilir. Hücreler düzeyinde gerçekleşen reaksiyonların bir çoğu enzimler tarafından katalize edilir. Enzimler, hücre içinde sentezlenerek biyokimyasal olayların reaksiyon hızlarını düzenlerler. Bir enzimin aktivite gösterebilmesi için, enzimin katalitik aktivitesini artıran organik bileşiklere ve metal iyonlarına ihtiyaç duyarlar. Kullanılan organik bileşiklerden, tüm vitaminler, fosfat

vs. koenzim, magnezyum, çinko, potasyum, kalsiyum vs., kofaktör olarak adlandırılır. Hücre içi enzimleri büyük molekül ağırlığa sahip olduğu için hücre membranından geçemez. Dolayısıyla hücre bütünlüğü bozulmadıkça hücre dışına çıkmaları zordur. Kan ve diğer beden sıvılarına geçişleri zor olduğu için kan plazmasındaki düzeyleri oldukça azdır. Nitekim bu enzimlerin kan plazma düzeyleri yerine katalitik aktiviteleri ölçülür. Memelilerin çoğunda enzimler optimum sıcaklık değeri olan 37ºC'de çalışarak hücredeki reaksiyonların düzenlenmesini sağlarlar (Dukes, 2004, s: 474,475).

Hücrelerde görev yapan enzimlerin kan dolaşımına geçerek plazmada bulunması, bu enzimleri yapısında bulunduran hücrelerden dışarı sızdığının göstergesi olarak kabul edilir. İlgili hücrelerdeki hasar sonucu hücrelerden dışarı enzim salınımı veya enzim sentezindeki artış ya da azalmaya bağlı olarak gelişen değişimler plazma enzim düzeyini etkilemektedir (Campbell, 2006, s:402). Genetik bozukluk ya da hasarlarda enzim sentezindeki bozulmalar serum enzimleri değerlerinin normalin altına inmesine sebep olduğu düşünülmektedir. Dokulardaki enflamasyon, çeşitli etkenlere bağlı olarak gelişen nekroz ve metabolizmayı etkileyen hastalıklarda yüksek miktarda enzim kana geçerek, serum enzim düzeyinin yükselmesine neden olur (Laker, 1996, s:177). Enzim aktiviteleri, bir mikromol (µmol) substratın dakikada katalize edilmesini sağlayan enzim miktarını ifade eder. Enzim aktivitesini genellikle litredeki ünite (u/L) birimiyle ifade edilir (Campbell, 2006, s:402).

İnsan ve hayvan hekimliği klinik tanısında, laktat dehidrojenaz (LDH), transaminazlar (AST ve ALT), kreatin kinaz (CK), lipaz (LPS), fosfatazlar (ALP ve ACP), amilaz (AMS), gibi serum enzimlerinden yararlanılır. Kalp ve akciğer hastalıklarında (CK, AST, LDH), karaciğer hastalıklarında (AST, ALT, LDH, gama glutamil transpeptidaz (GGT), ALP, 5'-nükleotidaz), kas hastalıklarında (CK, LDH, AST, aldolaz), kemik hastalıklarında (ALP, ACP), pankreas hastalıklarında (α-amilaz, lipaz), genetik hastalıklarda (hidroksilaz, galaktoz-1-fosfataz, glukoz-6-

fosfataz), hematolojik hastalıklarda (lesitin kolesterol asiltransferaz (LCAT), methemoglobin, redüktaz), zehirlenmelerde (serum kolinesteraz) serum enzimlerinden yararlanılır.

Serumda bulunan alanin aminotransferaz (ALT, SGPT), bedende yaygın bulunmakla beraber en çok bulunduğu yer karaciğerdir. Beden sıvılarında bulunan enzim aktiviteleri sıklıkla patolojik olaylarda değişir. Hastalıkların tanı ve seyrinde serum enzim düzeylerinin takibi klinik öneme sahiptir. *Hepatik lipidozis* (karaciğer yağlanması) görülen kedilerin %70 ile %90' ında, ALT ve AST enzimlerinin yükseldiği bildirilmiştir (Campbell, 2006, s.:419). Turan, (2014), etil alkol ile oksidatif stres oluşturulan sıçanlarla yaptıkları çalışmada, alkol grubunun serum AST, ALT, GGT ve LDH enzim seviyelerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde arttığı, %10 kuru incir ve etil alkol ile kombine edilen grubun, alkol grubuna göre AST, ALT ve LDH enzim seviyelerinin önemli oranda azaldığını göstermişlerdir. Aminotransferazlar özgün oldukları amino grup vericisine göre isimlendirilirler. α-ketoglutarat her zaman amino grubunun alıcısı olmakla beraber, AST ve ALT tarafından katalize edilir. Aminotransfazların tümü koenzim olarak pridoksal fosfata ihtiyaç duyarlar. Pridoksale transfer olan amino grubu, pridoksamin fosfat meydana getirir. Aminoasit oluşturmak için α-keto asitle reaksiyona giren amino grubu, aldehit formuna tekrar dönüşür (Champe, 1994).

Metabolik hastalıklar sonucu karaciğerde yağ birikimi, hipoksi, bakteri toksinleri, çeşitli yangılar, kimyasal toksik ajanlar, karaciğerde bulunan hepatositlerde hasar yaratır ve kandaki ALT, AST enzimlerinde artışa neden olur. (Campbell, 2006, s:404,405). AST, ALT' ye göre daha az önemlidir. Ancak AST, ALT kadar karaciğer spesifik enzimi olmasa da kedi, köpek gibi türlerde bazı karaciğer hastalıklarının (*Hepadik lipidozis*) saptanmasında daha duyarlı bir enzim olduğu bildirilmiştir (Center, 2007).

Gebe annenin beslenme durumu (az yağlı diyet, yüksek yağlı diyet, kalori kısıtlaması) yavrunun gelecek hayatındaki gelişimini etkilemektedir (Franco ve ark., 2012). Gebelik ve laktasyon gibi yaşamın kritik dönemlerinde yetersiz beslenme veya gereğinden fazla besin alınımı yavrularda hormonal etkileşimde değişikliklere ve yavrunun yetişkin hayatını obeziteye programlanmasına neden olur. Laktasyon süresindeki kandaki yüksek leptin seviyeleri (*hiperleptinemi*), MSS'de leptine karşı direnç gelişimi, adrenlerde fazla katekolamin salınımı, *hipertroidizm*, hipertansiyon ve kalp atım hızında yükselme olarak seyreder (Franco ve ark., 2012).

1.6. Çalışmanın Amacı Ve Önemi

Kafeterya diyeti ile obezite geliştirilen annelerden elde edilen farklı yaşlardaki yavrularda erkek üreme sisteminde fizyolojik, hormonal ve metabolik fonksiyonlarında, obezitenin etkisinin olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu araştırma ile *Wistar* sıçanlarda yüksek yağlı diyetle obezite gelişen annelerden doğan erkek yavrularda testosteron, insülin, leptin hormon düzeyleri ile erkek üreme sistemindeki değişiklikler belirlenerek, obezitenin intrauterin yaşamdan başlayan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali ve Deney Kurgusu

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü (BAP)' ın 15H0239006 proje numarası ile desteklenmiştir. Araştırma için Orta Doğu Teknik Üniversite (ODTÜ)' nün Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HDYEK)' ten onay alındı (05.01.2015 tarih ve 2015/1 sayılı karar, Ek-1). Ayrıca KOBAY A.Ş.' den temin edilen Doç. Dr. Tülin Yanık' ın ODTÜ HDYEK 13.12.2013 tarih ve 2013/11 karar sayılı "Aşırı Yağlı Diyetle Beslenen Hamile Dişi Sıçan Yavrularının Hipotalamus Damarlarında Görülen Değişikliklerin İncelenmesi" başlıklı Etik Kurul izni olan ve TÜBİTAK tarafından desteklenen 13Z015 nolu proje kapsamında yüksek yağlı diyetle beslenerek obez hale getirilen Wistar albino anneler ve yavrular kullanıldı. Araştırmada 5 haftalık 20 *Wistar albino* ırkı dişi sıçan kullanıldı.

Çiftleşme öncesi, dişi sıçanlar rastgele seçilerek, her grupta 10 sıçan olacak şekilde kontrol ve yüksek yağlı diyet (YYD) grubu olarak iki gruba ayrıldı. YYD grubundaki sıçanlar, Çizelge 1.2' de görüldüğü gibi normal rat yemine ilave olarak, Çizelge 1.1'de görüldüğü gibi kompozisyonu verilen yüksek yağlı kafeterya diyeti ile beslendi. Kontrol grubundaki 10 *Wistar albino* dişi sıçan ise Çizelge 1.2' de görüldüğü gibi normal diyet ile beslendi. Yaklaşık 8 ay sonra YYD grubundaki dişi sıçanların beden ağırlıkları kontrol grubundaki dişi sıçanlara göre %75 arttığı görüldü (Schemmel ve ark., 1990; Berraondo ve ark., 1997). Obez olduktan sonra her iki gruptaki dişi sıçanlar 20 sağlıklı erkek *Wistar albino* sıçanla çiftleştirildi. Dişiler çiftleştirildikten sonra, gebelik ve süt verme süreci (laktasyon) boyunca da daha önce seçilen diyet türü ile beslenmeye devam edildi. Beslenme modeli uygulaması sürecinde dişi sıçanların yem tüketimi ile beden ağırlıkları haftalık olarak kaydedildi.

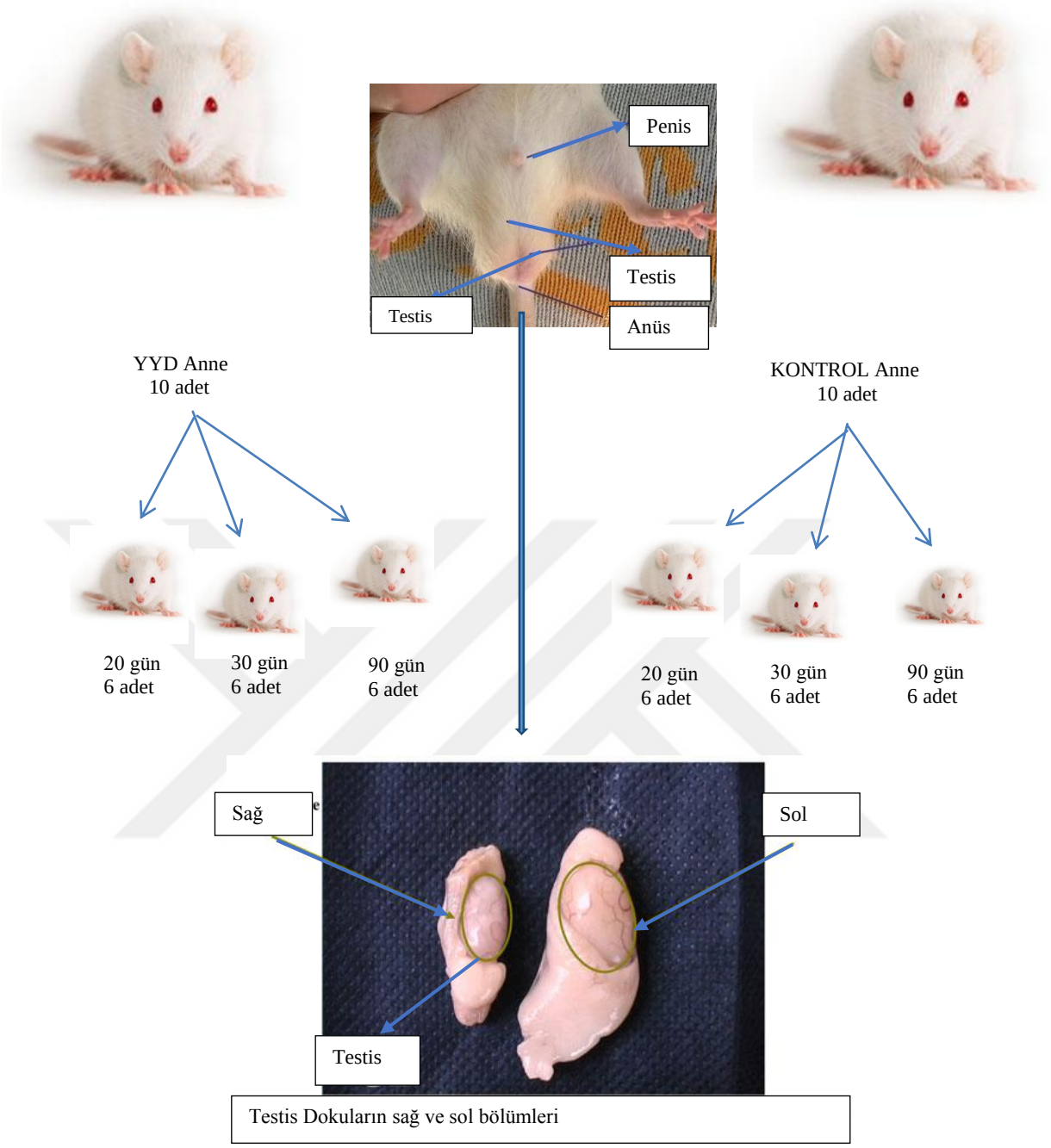
Doğumdan sonra Şekil 2.1'de görüldüğü gibi elde edilen 20, 30 ve 90 günlük *Wistar albino* erkek yavru sıçanlar çalışmanın hayvan materyalini oluşturdu. Yavrular sütten kesme günü olan 20. güne kadar anne sütü ile, sütten kesildikten sonra ise normal diyetle beslendi. Tüm deneklere su *ad libitum* olarak verildi. Denekler ODTÜ Biyolojik Bilimler Bölümü Deney Hayvanları Ünitesinde her bir kafeste 3-4 sıçan olacak şekilde özel sıçan kafeslerinde barındırıldı. 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortam oluşturmak için otomatik fotoperiyot ile gece-gündüz ışıklandırma sistemi kullanıldı. Ortam ısısı 20±25 ºC ve nem oranı da % 50-60 olarak ayarlandı. Deney boyunca canlıların yem tüketimi ve canlı ağırlık artışları günlük olarak tartıldı.

Çizelge 1.1. Kafeterya diyeti kompozisyonu

Enerji ve Besin Öğeleri (100 g)	Toplam Karbonhidrat (g)	Toplam Protein (g)	Toplam yağ (g)	Toplam kalori (kcal)
Normal Yem: Bil Yem	54	25	4	382
Çay Keyfi (Eti)	67.8	5.8	20.4	462
Hoşbeş (Eti)	63.9	7.6	24.5	493
Hanımeller (Ülker)	62.1	3.9	18.1	427
Doritos (Frito-Lay)	60.5	7.2	24.5	491
Lays Klasik (Frito-Lay)	51	7.0	33	529
Pringles	51	4.0	33	515
Crunch (Nestle)	69	6	26	486
Yaş pasta	57	3	33	567
Burçak (Eti)	71	7.2	17.7	450
Cici bebe (Eti)	74.5	5.2	14.3	424
Nesquik mısır gevreği (Nestle)	76.1	7.6	4.1	372
Kombo (Eti)	68.5	6.2	21.7	481
Çizi (Ülker)	64.3	5.8	21.4	473
Lays Wavy (Frito-Lay)	54	7	36	536

Çizelge 1.2. Normal diyet kompozisyonunda rasyonun içeriği

BİL-YEM (TAM YEM) ENERJİ BESİN ÖĞELERİ (%) (100 g)	
Kuru Madde	88
Ham Protein	23
Ham Yağ	3
Ham Selüloz	7
HCI'da çözünmeyen Ham Kül	8
Makro Elementler	
Kalsiyum	1.0-2.5
Fosfor	0.9
Sodyum	0.5-1
Mikro Elementler	
Mangan (mg/kg)	10
Çinko (mg/kg)	4
Aminoasit	
Lizin	1
Metiyonin	0.3
Sistin	0.1
Vitaminler	
A (ıu/kg)	400
D_3 (ıu/kg)	300
B_2 (mg/kg)	5
B_{12} (mg/kg)	20
E (ıu/kg)	30
K_3 (ıu/kg)	1
Metabolik Enerji (kkal/kg)	2600
Kullanılan Ham Madde	Mısır, Soya Küspesi, A.T.K., Razmol, Bonkalite, Yonca pelet, Melas, Et Kemik Unu, Tavuk Unu, Sepiolit, D.C.P. (İnorganik), Mermer Tozu, Vitamin ve Mineraller



Şekil 2.1. Yavrulardan elde edilen testis dokuları (Junior ve ark., 2010)

2.2. Kan ve Dokuların Alınması

Araştırmada deney hayvanları nekropsi öncesi bir gün önceden aç bırakılarak kanları alındı. YYD ve kontrol gruplarının her birinden elde edilen yavrular on saniye karbondioksit (CO_2) gazına maruz bırakıldıktan sonra giyotin yöntemiyle dekapite edildi. Kan örnekleri kan alma tüpleri kullanılarak alındı. Kan örnekleri santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi ve biyokimyasal (AST, ALT, toplam protein, trigliserid, kolesterol, albümin ve glukoz) ve hormon (testosteron, insülin, leptin) analizlerinde kullanılmak üzere ODTÜ Biyolojik Bilimler Bölümü Deney Hayvanları Ünitesi'nde bulunan -20 ºC derin dondurucuda (UĞUR UDD200BK) saklandı.

Kan örnekleri elde edildikten sonra erkek sıçanlardan sağ ve sol testis dokuları alınıp, histolojik değerlendirmesi için ODTÜ Biyolojik Bilimler Bölümü'nde bulunan -80 ºC derin dondurucuda (Therma Scientific (Asheville) CCCNC USA 800-438-4851) saklandı.

Kan ve dokuların elde edilmesi aşamasında kullanılan operasyon sahası iyot-alkol solüsyonu ile temizlenerek sterilite koşullarına uygun şekilde yürütüldü.

2.3. Biyokimyasal Analizler

Serum örnekleri, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Kan Alım ve Tanı Merkezinde vortekslendikten (MS1 Minishoker IKA vorteks) sonra otomatik

biyokimya analizörü (ERBA XL 600 Manheim) cihazı yardımı ile total protein, albümin, AST, ALT, kolesterol, trigliserid ve glukoz biyokimyasal analizleri değerlendirildi. Elde edilen biyokimyasal analiz değerleri YYD ve kontrol grubunda karşılaştırıldı.

2.4. Histolojik Değerlendirme

2.4.1. Histolojik Değerlendirme İçin Materyal

Çalışmanın materyalleri Ankara Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'na götürülerek kontrol ve YYD grubundan oluşan 20, 30 ve 90 günlük sıçanlara ait testis dokuları oluşturuldu.

2.4.2. Boyama

Testis doku örnekleri PBS ile yıkandı ve parafin içine gömüldü. Morfolojik değerlendirme için %10' luk nötral tamponlu formalin solüsyonunda tespit edildi. Rutin doku takip işlemlerinin ardından parafinde bloklanan testis dokularından 5µ kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler hematoksilen-eozinle (Merc ACC H&E) boyandı. Luna, (1968).

2.4.3. Mikroskobik İnceleme

Optik mikroskop ile her grup için seminifer tubüller ve interstisiyel alana ait hücreler histopataolojik olarak değerlendirildi ve uygun görülen alanlar fotoğraflandı. Her grubun her kesitindeki 25-50 adet tubül Çizelge 1.3'de görüldüğü gibi Johnsen Testiküler Biyopsi Skoru (JTBS) ölçütlerine göre derecelendirildi (Johnsen, 1970). JTBS Seminifer tubul içerisindeki germ hücre gelişiminin olgun spermatozoa oluşumuna kadar bir skorlama sistemi ile değerlendiren bir yöntemdir. Her testisten kontralateral ve ipsilateral kesitler alınarak skorlamada dört slayt (preperat) kullanılmıştır. Işık mikroskobunda sayım için 400x, fotoğraflama için 100x büyüme kullanılarak alındı. Araştırmada slaytları değerlendirirken slaytın hangi gruba ait olduğu hakkında bilgi sahibi olmadan tamamen kör (blinded) olarak çalışıldı.

Çizelge 1.3. Johnsen'in Testiküler Biyopsi Skorları (Johnsen, 1970)

Skor	**Histolojik Bulgular**
1	Tübüler kesitte hiçbir hücre yoktur.
2	Sadece Sertoli hücreleri vardır.
3	Germ hücreleri olarak sadece spermatogonyumlar vardır.
4	Az sayıda (5/tübül) spermatosit vardır.
5	Fazla sayıda spermatosit mevcuttur.
6	Az sayıda (5/tübül) spermatit mevcuttur.
7	Farklanma işareti olmaksızın fazla sayıda spermatit vardır.
8	Olgun spermatozoa olmaksızın geç spermatitler mevcuttur.
9	Az sayıda (5/tübül) spermatozoa vardır.
10	Fazla sayıda spermatozoanın görüldüğü tam spermatogenez mevcuttur.

2.5. Hormon Düzeylerinin Ölçülmesi

2.5.1. Testosteron Düzeyi Ölçümü

Plazma testosteron düzeyi rat testosteron Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Mouse/Rat Testosteron ELISA kit, BioVendor, katalog no: RT C001R) ile kullanılarak, üretici firmanın önerdiği katalog bilgileri doğrultusunda analizleri yapılmıştır. -20C°' de analizler için bekletilen serum örnekleri Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Laboratuvarı'nda bir gece +4C°' de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon aşamasından sonra aşağıdaki prosedür uygulandı;

- Her bir okuma sırası için birer standart bölme belirlendi.
- Yeterli miktarda veriler, kalibratör ve örnekler hazırlandı.
- Kalibratör örnek ve kontrol uygun bölmelere 10 µl olacak şekilde dağıtıldı. Her bir örnek için steril bir uç kullanıldı.
- 100 µl inkübasyon bufferında (assay buffer) her bir bölmeye dağıtıldı.
- Her bir bölmenin içine 50 µl sekonder antibody Rat/Mouse testosteron detection antibody (biotinylated anti-testosteron antibody) ve enzim solüsyonu olarak streptavidin-horseradish peroxidase konjugat enzimi eklendi.
- Hazırlanan örnekler bu aşamadan sonra oda sıcaklığında mikroplate mikser karıştırıcı (HEİDOLPH) üzerinde 60 dakika bekletildi.
- İnkübasyondan sonra mikroplate ters çevrilerek içindeki solüsyonlar atıldı ve yıkama solüsyonu 300µl ile 4 defa yıkandı.
- 200 µl substrat solüsyonundan (Tetrametilbenzidine (TMB)) her bir bölmeye eklendi.
- Karanlık ortamda karıştırılmadan 30 dakika bekletildi.

- Her bir bölmeye 50 µl durdurma stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı.
- Optik dansiteler ELISA cihazında (EPOCH) okutuldu ve her bir bölmedeki 450 nm absorbans (dalga boyu) değerleri belirlendi.

Elde edilen optik dansite değerleri ile plazma testosteron düzeylerinin standart eğrisi oluşturuldu. Elde edilen eğriye göre plazma testosteron düzeyleri Graphpad prism 6 programında hesaplandı. Kit kataloğunda testosteron hormonu için hassasiyet değeri 1.5 µm' den az olarak belirtilmiştir.

2.5.2. Leptin Düzeyi Ölçümü

Plazma leptin düzeyi rat leptin Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Mouse/Rat Leptin ELISA kit, BioVendor, katalog no: RD 291001200R) ile kullanılarak, üretici firmanın önerdiği katalog bilgileri doğrultusunda analizleri yapılmıştır. -20C°' de analizler için bekletilen serum örnekleri Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Laboratuvarı'nda bir gece +4C°' de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon aşamasından sonra aşağıdaki prosedür uygulandı;

- Her bir okuma sırası için birer standart bölme belirlendi.
- Yeterli miktarda veriler, kalibratör ve örnekler hazırlandı.
- Kalibratör örnek ve kontrol uygun bölmelere 10 µl olacak şekilde dağıtıldı. Her bir örnek için steril bir uç kullanıldı.
- 100 µl inkübasyon bufferında (assay buffer) her bir bölmeye dağıtıldı.

- Her bir bölmenin içine 50 µl sekonder antibody Rat/Mouse leptin detection antibody (biotinylated anti-leptin antibody) ve enzim solüsyonu olarak streptavidin-horseradish peroxidase konjugat enzimi eklendi
- Hazırlanan örnekler bu aşamadan sonra oda sıcaklığında mikroplate mikser karıştırıcı (HEİDOLPH) üzerinde 60 dakika bekletildi.
- İnkübasyondan sonra mikroplate ters çevrilerek içindeki solüsyonlar atıldı ve yıkama solüsyonu 300µl ile 4 defa yıkandı.
- 200 µl substrat solüsyonundan TMB her bir bölmeye eklendi.
- Karanlık ortamda karıştırılmadan 30 dakika bekletildi.
- Her bir bölmeye 50 µl durdurma stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı.
- Optik dansiteler ELISA cihazında (EPOCH) okutuldu ve her bir bölmedeki 450 nm absorbans (dalga boyu) değerleri belirlendi.

Elde edilen optik dansite değerleri ile plazma leptin düzeylerinin standart eğrisi oluşturuldu. Elde edilen eğriye göre plazma leptin düzeyleri Graphpad prism 6 programında hesaplandı. Kit kataloğunda leptin hormonu için hassasiyet değeri 1.5 µm' den az olarak belirtilmiştir.

2.5.3. İnsülin Düzeyi Ölçümü

Plazma insülin düzeyi rat insülin Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Mouse/Rat İnsülin ELISA kit, Millipore, katalog no: EZRMI-13K) ile kullanılarak, üretici firmanın önerdiği katalog bilgileri doğrultusunda analizleri yapılmıştır. -20C°' de analizler için bekletilen serum örnekleri Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Laboratuvarı'nda bir gece +4C°'

de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon aşamasından sonra aşağıdaki prosedür uygulandı;

- Her bir okuma sırası için birer standart bölme belirlendi.
- Yeterli miktarda veriler, kalibratör ve örnekler hazırlandı.
- Kalibratör örnek ve kontrol uygun bölmelere 10 µl olacak şekilde dağıtıldı. Her bir örnek için steril bir uç kullanıldı.
- 100 µl inkübasyon bufferında (assay buffer) her bir bölmeye dağıtıldı.
- Her bir bölmenin içine 50 µl sekonder antibody Rat/Mouse insülin detection antibody (biotinylated anti-insülin antibody) ve enzim solüsyonu olarak streptavidin-horseradish peroxidase konjugat enzimi eklendi
- Hazırlanan örnekler bu aşamadan sonra oda sıcaklığında mikroplate mikser karıştırıcı (HEİDOLPH) üzerinde 60 dakika bekletildi.
- İnkübasyondan sonra mikroplate ters çevrilerek içindeki solüsyonlar atıldı ve yıkama solüsyonu 300µl ile 4 defa yıkandı.
- 200 µl substrat solüsyonundan TMB her bir bölmeye eklendi.
- Karanlık ortamda karıştırılmadan 30 dakika bekletildi.
- Her bir bölmeye 50 µl durdurma stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı.
- Optik dansiteler ELISA cihazında (EPOCH) okutuldu ve her bir bölmedeki 450 nm absorbans (dalga boyu) değerleri belirlendi.

Elde edilen optik dansite değerleri ile plazma insülin düzeylerinin standart eğrisi oluşturuldu. Elde edilen eğriye göre plazma insülin düzeyleri Graphpad prism 6 programında hesaplandı. Kit kataloğunda insülin hormonu için hassasiyet değeri 1.5 µm' den az olarak belirtilmiştir.

2.5.4. İstatistiksel Yöntem

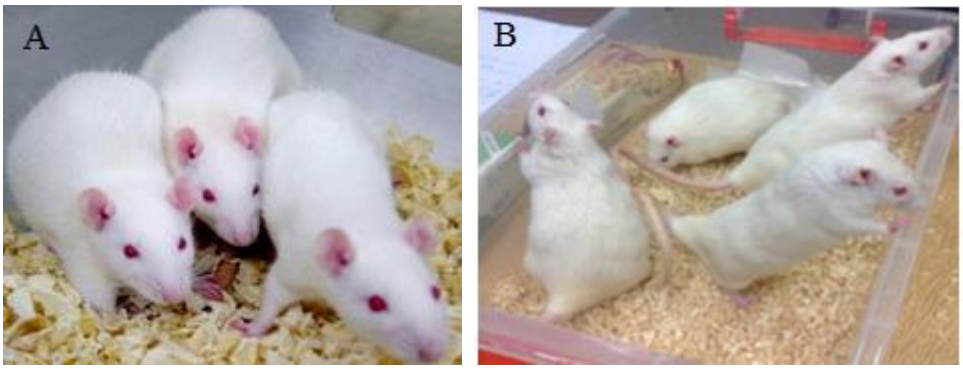
Gruplara ait sonuçların istatistik değerlendirmesinde Graphpad Prism 6 programındaki t-testinden yararlanıldı. Elde edilen ölçümler önemlilik testlerine geçilmeden önce parametrik test varsayımlarından normallik yönünden Shapiro Wilk, varyansların homojenliği yönünden ise Levene testi ile kontrol edildi. Elde eidlen değişkenler yönünden Deneme Grubu ve Yaş Grupları değişkenlerinin temel etkileri ile Deneme grubu * Yaş grubu etkileşimini değerlendirmek için iki yönlü varyans analizinden (two-way- ANOVA) yararlanıldı. Anlamlı bulunan etkileşim terimleri için ileri aşama (post- hoc) testi olarak basit etkiler analizi (simple effects analysis) yapıldı. Tüm istatistiksel analizler için $p<0.05$ anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 14.01 paket programından yararlanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Dişi Sıçanların Beden Ağırlıkları

Kontrol ve YYD grubu sıçanların çiftleştirme öncesi beden ağırlıkları ortalaması alındı. Alınan beden ağırlıkları ortalaması iki grupta da istatistiki olarak karşılaştırıldı.

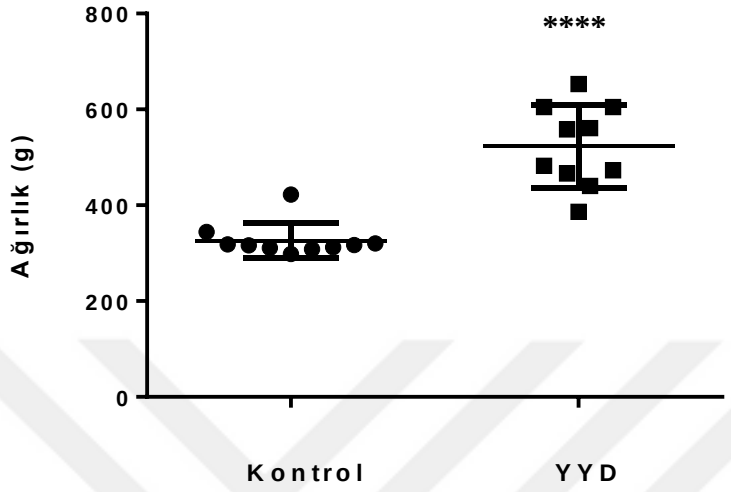
Yüksek yağlı diyet ile beslenen dişi sıçanların Şekil 3.1'de görüldüğü gibi beden ağırlıkları ortalaması 522.9±27.1 g iken, normal diyetle beslenen kontrol grubunun beden ağırlığı ortalaması 326.6±11.23 g'dır.



Şekil 3.1. Çiftleştirilmeden önceki dişi sıçanlar A. Kontrol grubu B.YYD grubu

Sekiz ay süresince YYD ile beslenme sonucu elde edilen obez dişi sıçanların (n=10), normal diyetle beslenme sonucu elde edilen kontrol grubuna (n=10) göre

beden ağırlığı ortalaması Şekil 3.2'de görüldüğü gibi istatistiki olarak anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir (****p<0.0001).



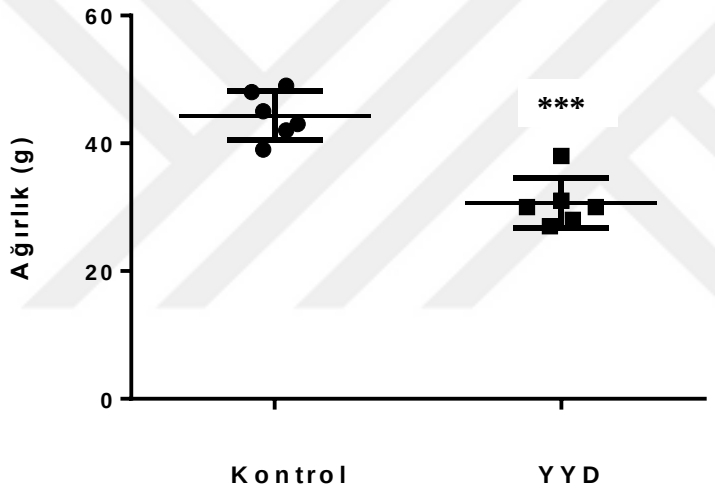
Şekil 3.2. Dişi sıçanlara ait beden ağırlıkları ortalaması (****p<0.0001) (Teker, 2014)

3.2. Erkek Yavrulara Ait Beden Ağırlıkları

Dişi *W. albino* sıçanların erkek *W. albino* sıçanlarla çiftleştirilmesi sonucu hem YYD hem de kontrol grubunda 20, 30 ve 90 günlük erkek *Wistar albino* sıçanlar (n=6) elde edilmiştir. Elde edilen erkek sıçanların beden ağırlıkları, iki grup arasında karşılaştırıldı.

3.2.1. Yirmi Günlük Yavrulara Ait Beden Ağırlıkları

Çiftleştirilme sonucu YYD ve kontrol gruplarından elde edilen yirmi günlük erkek yavruların Şekil 3.3'de görüldüğü gibi beden ağırlıkları ortalamaları alındı. Buna göre kontrol grubunun beden ağırlıkları ortalaması 44.33 ± 1.54 g iken, YYD grubunun beden ağırlıkları ortalaması 30.67 ± 1.58 g olarak bulundu. Deney sürecinde zamanın beden ağırlığı üzerine etkisi istatistiksel olarak onaylandı (***p<0,001).

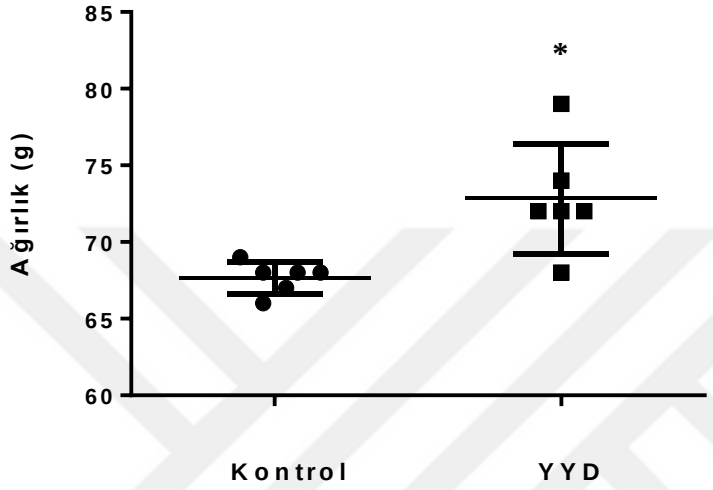


Şekil 3.3. Yirmi günlük erkek yavrulara ait beden ağırlıkları ortalaması (***p<0.001)

3.2.2. Otuz Günlük Sıçanlara Ait Beden Ağırlıkları

Çiftleştirilme sonucu YYD ve kontrol gruplarından elde edilen otuz günlük erkek yavruların Şekil 3.4'de görüldüğü gibi beden ağırlıkları ortalamaları alındı.

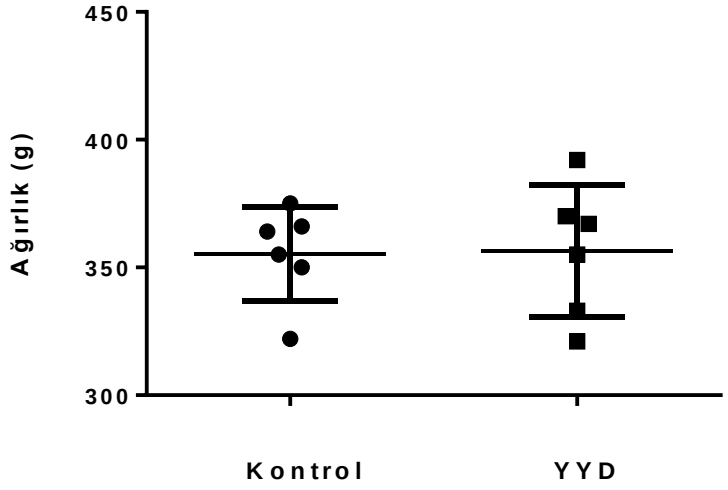
Buna göre kontrol grubunun beden ağırlıkları ortalaması 67.67 ± 0.42 g iken, YYD grubunun beden ağırlıkları ortalaması 72.83 ± 1.47 g olarak bulundu. Deney sürecinde zamanın beden ağırlığı üzerine etkisi istatistiksel olarak onaylandı (*p<0,05).



Şekil 3.4. Otuz günlük erkek sıçanlara ait beden ağırlıkları ortalaması (*p<0.05)

3.2.3. Doksan Günlük Erkek Sıçanlara Ait Beden Ağırlıkları

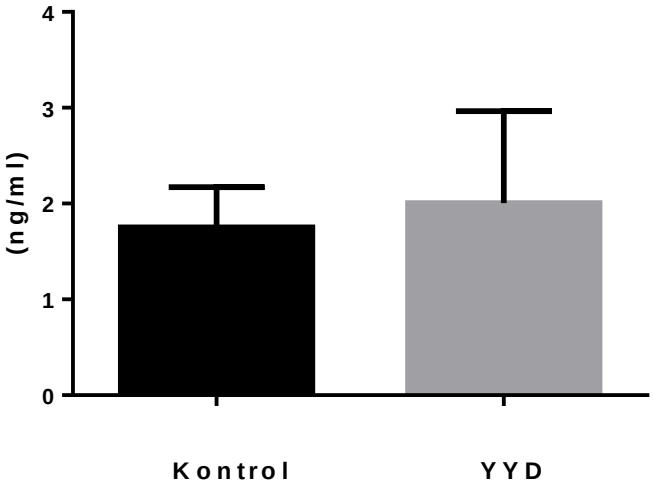
Çiftleştirilme sonucu YYD ve kontrol gruplarından elde edilen doksan günlük erkek ratların Şekil 3.5'de görüldüğü gibi beden ağırlıkları ortalamaları alındı. Buna göre kontrol grubunun beden ağırlıkları ortalaması 355.3 ± 7.56 g iken, YYD grubunun beden ağırlıkları ortalaması 356.3 ± 10.59 g olarak bulundu. İki grup arasında canlı ağırlıklarının etkilenmediği saptandı.



Şekil 3.5. Doksan günlük erkek sıçanların beden ağırlıkları ortalaması

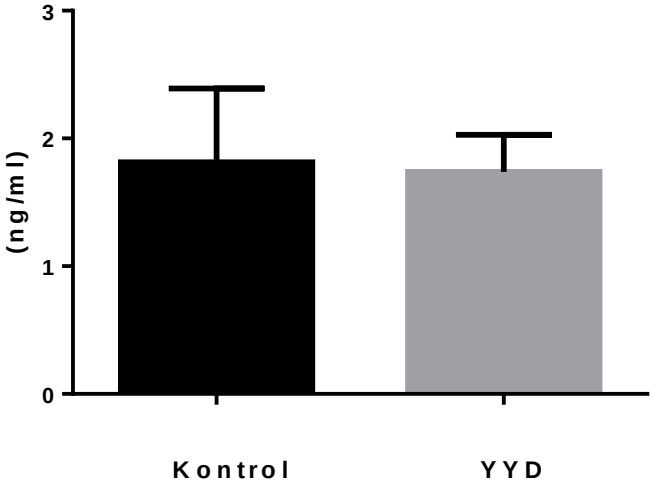
3.3. Kan Testosteron Düzeyi

Yirmi, otuz ve doksan günlük *Wistar albino* erkek sıçanlara ait serum örneklerinden ELISA kitleri yardımıyla testosteron düzeyleri elde edildi. Kan testosteron düzeyi ile gruplar arasında elde edilen sonuçlarda; yirmi günlük sıçanlarda testosteron hormon düzeyinin Şekil 3.6'da görüldüğü gibi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişimin görüldüğü, otuz günlük sıçan grupları arasında Şekil 3.7'de görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişimin görüldüğü ve doksan günlük sıçan grupları arasında Şekil 3.8'de görüldüğü gibi anlamlı olan değişimin görüldüğü (***$p<0.001$) gösterildi.



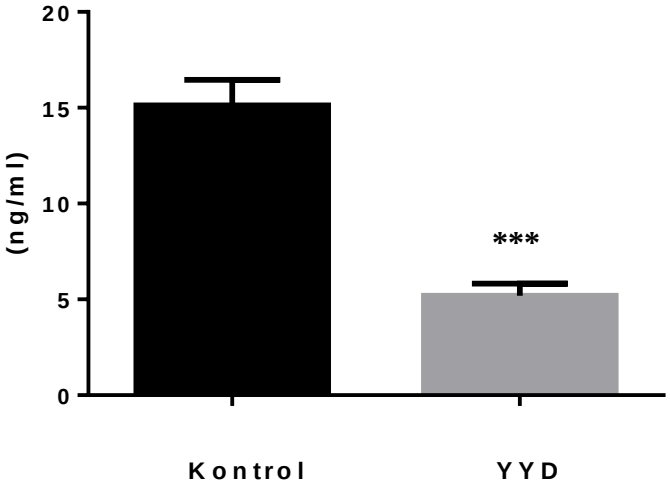
Şekil 3.6. Yirmi günlük erkek sıçanların kan testosteron düzeyi

Kan testosteron düzeyi, 20 günlük erkek yavrularda kontrol grubunda, 1.752 ± 0.15 ng/ml; YYD grubunda 2.006 ± 0.39 ng/ml bulundu.



Şekil 3.7. Otuz günlük erkek sıçanların kan testosteron düzeyi

Kan testosteron düzeyi, 30 günlük erkek sıçanlar kontrol grubunda, 1.815 ± 0.57 ng/ml; YYD grubunda 1.740 ± 0.28 ng/ml bulundu.

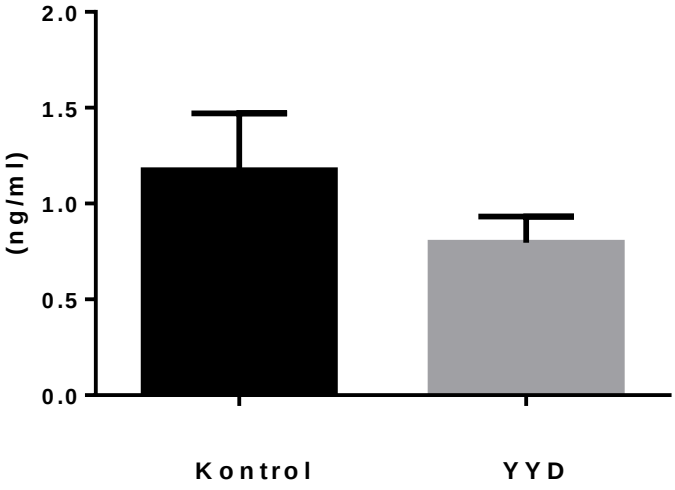


Şekil 3.8. Doksan günlük erkek sıçanların kan testosteron düzeyi (***p<0.001)

Kan testosteron düzeyi, 90 günlük erkek sıçanlarda kontrol grubunda, 15.13 ± 1.32 ng/ml; YYD grubunda 5.189 ± 0.63 ng/ml bulundu.

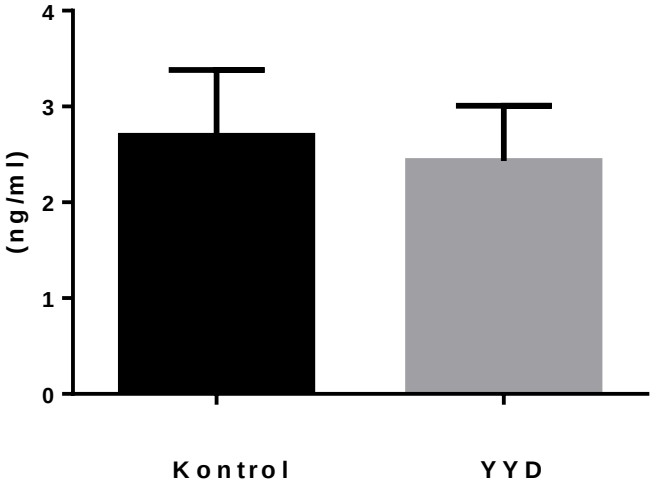
3.4. Kan İnsülin Düzeyi

Yirmi, otuz ve doksan günlük *Wistar albino* erkek sıçanlara ait serum örneklerinden ELISA kitleri yardımıyla insülin düzeyleri elde edildi. Kan insülin düzeyi ile gruplar arasında elde edilen sonuçlarda; yirmi, otuz ve doksan günlük sıçanlarda hormon düzeyinin Şekil 3.9, Şekil 3.10 ve Şekil 3.11'de görüldüğü gibi 20, 30 ve 90 günlük gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişimin görüldüğü gösterildi.



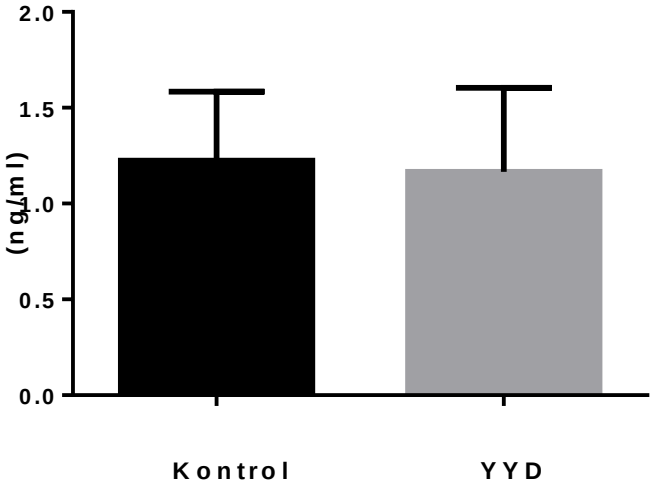
Şekil 3.9. Yirmi günlük erkek sıçanların kan insülin düzeyi

Kan insülin düzeyi, 20 günlük erkek yavrularda kontrol grubunda, 1.174 ± 0.29 ng/ml; YYD grubunda 0.795 ± 0.13 ng/ml bulundu.



Şekil 3.10. Otuz günlük erkek sıçanların kan insülin düzeyi

Kan insülin düzeyi, 30 günlük erkek sıçanlarda kontrol grubunda, 2.697 ± 0.68 ng/ml; YYD grubunda 2.432 ± 0.57 ng/ml bulundu.

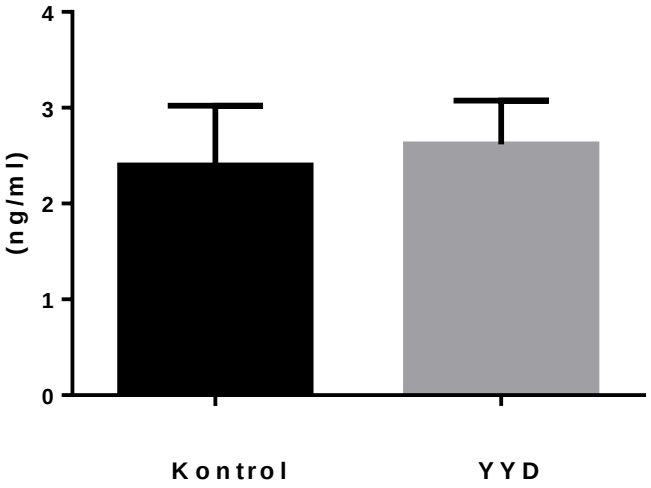


Şekil 3.11. Doksan günlük erkek sıçanların kan insülin düzeyi

Kan insülin düzeyi, 90 günlük erkek sıçanlarda kontrol grubunda, 1.225 ± 0.35 ng/ml; YYD grubunda 1.166 ± 0.43 ng/ml bulundu.

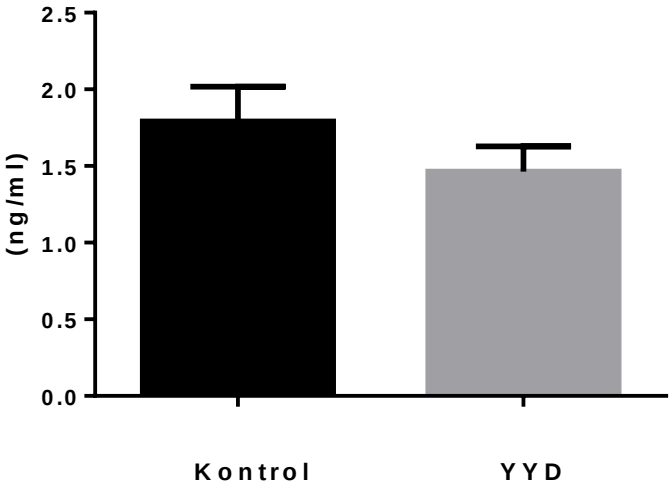
3.5. Kan Leptin Düzeyi

Yirmi, otuz ve doksan günlük *Wistar albino* erkek sıçanlara ait serum örneklerinden ELISA kitleri yardımıyla leptin düzeyleri elde edildi. Kan leptin düzeyi ile gruplar arasında elde edilen sonuçlarda; yirmi, otuz ve doksan günlük sıçanlarda leptin hormon düzeyinin Şekil 3.12, Şekil 3.13 ve Şekil 3.14'de görüldüğü gibi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişimin görüldüğü gösterildi.



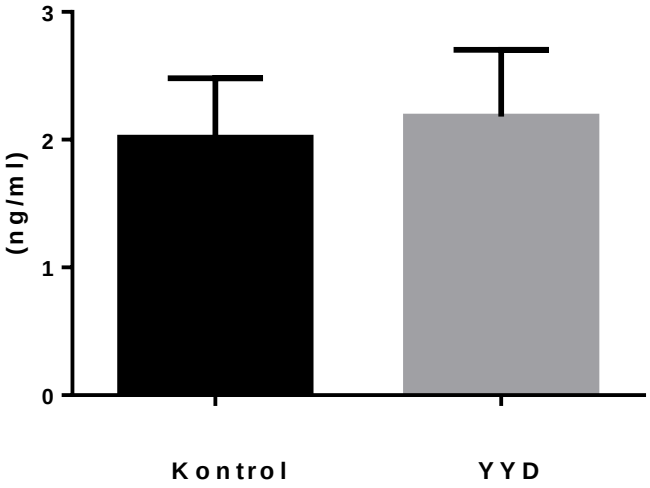
Şekil 3.12. Yirmi günlük erkek sıçanların kan leptin düzeyi

Kan leptin düzeyi, 20 günlük erkek sıçanlarda kontrol grubunda, 2.398 ± 0.62 ng/ml; YYD grubunda 2.617 ± 0.45 ng/ml bulundu.



Şekil 3.13. Otuz günlük erkek sıçanların kan leptin düzeyi

Kan leptin düzeyi, 30 günlük erkek sıçanlarda kontrol grubunda, 1.790 ± 0.22 ng/ml; YYD grubunda 1.464 ± 0.16 ng/ml bulundu.



Şekil 3.14. Doksan günlük erkek sıçanların kan leptin düzeyi

Kan leptin düzeyi, 90 günlük erkek sıçanlarda kontrol grubunda, 2.015 ± 0.46 ng/ml; YYD grubunda 2.182 ± 0.52 ng/ml bulundu.

Çizelge 2.1. Erkek sıçan gruplarına ait kan hormon düzeyi ortalaması

HORMONLAR	GRUP	YAŞ								
		20. gün			30. gün			90. gün		
		N	$\bar{x}$	SH	N	$\bar{x}$	SH	N	$\bar{x}$	SH
TESTOSTERON (ng/ml)	Kontrol	6	1.752	0.15	6	1.815	0.57	6	15.13^{A}	1.32
	YYD	6	2.006	0.39	6	1.740	0.28	6	5.189^{B}	0.63
İNSÜLİN (ng/ml)	Kontrol	6	1.174	0.29	6	2.697	0.68	6	1.225	0.35
	YYD	6	0.795	0.13	6	2.432	0.57	6	1.166	1.43
LEPTİN (ng/ml)	Kontrol	6	2.398	0.62	6	1.790	0.22	6	2.015	0.46
	YYD	6	2.617	0.45	6	1.464	0.16	6	2.182	0.52

*A, B .. : Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade eder.

3.6. Biyokimyasal Bulgular

ALT düzeyi kontrol gruplarında 20 günlük yavrularda 48.15 ± 5.34 ıu/L, 30 günlük sıçanlarda 40.5 ± 2.18 ıu/L, 90 günlük sıçanlarda 44.73 ± 5.69 ıu/L bulundu. YYD gruplarında ise 20 günlük yavrularda 12.07 ± 1.45 ıu/L, 30 günlük sıçanlarda 40.24 ± 2.86 ıu/L, 90 günlük sıçanlarda 35.17 ± 0.97 ıu/L bulundu.

AST düzeyi kontrol gruplarında 20 günlük yavrularda 240.42 ± 12.91 ıu/L, 30 günlük sıçanlarda 224.62 ± 15.33 ıu/L, 90 günlük sıçanlarda 177.51 ± 24.10 ıu/L bulundu. YYD gruplarında ise 20 günlük yavrularda 209.59 ± 10.89 ıu/L, 30 günlük sıçanlarda 216.67 ± 10.27 ıu/L, 90 günlük sıçanlarda 149.55 ± 6.37 ıu/L bulundu.

Albumin düzeyi kontrol gruplarında 20 günlük yavrularda 3.25 ± 0.09 g/dL, 30 günlük sıçanlarda 3.69 ± 0.05 g/dL, 90 günlük sıçanlarda 3.81 ± 0.05 g/dL bulundu. YYD gruplarında ise 20 günlük yavrularda 2.93 ± 0.09 g/dL, 30 günlük sıçanlarda 3.46 ± 0.07 g/dL, 90 günlük sıçanlarda 3.63 ± 0.04 g/dL bulundu.

Toplam protein düzeyi kontrol gruplarında 20 günlük yavrularda 4.78 ± 0.16 g/dL, 30 günlük sıçanlarda 5.25 ± 0.11 g/dL, 90 günlük sıçanlarda 6.05 ± 0.1 g/dL bulundu. YYD gruplarında ise 20 günlük yavrularda 4.32 ± 0.08 g/dL, 30 günlük sıçanlarda 4.92 ± 0.15 g/dL, 90 günlük sıçanlarda 5.6 ± 0.1 g/dL bulundu.

Trigliserid düzeyi kontrol gruplarında 20 günlük yavrularda 248.83 ± 40.83 mg/dL, 30 günlük sıçanlarda 90.2 ± 5.20 mg/dL, 90 günlük sıçanlarda 112.71 ± 9.75 mg/dL bulundu. YYD gruplarında ise 20 günlük yavrularda 163.89 ± 8.62 mg/dL, 30

günlük sıçanlarda 127.2 ± 6.06 mg/dL, 90 günlük sıçanlarda 118.33 ± 13.40 mg/dL bulundu.

Kolesterol düzeyi kontrol gruplarında 20 günlük yavrularda 106.67 ± 5.89 mg/dL, 30 günlük sıçanlarda 99.5 ± 3.98 mg/dL, 90 günlük sıçanlarda 56.29 ± 1.58 mg/dL bulundu. YYD gruplarında ise 20 günlük yavrularda 139.44 ± 11.09 mg/dL, 30 günlük sıçanlarda 92.7 ± 5.44 mg/dL, 90 günlük sıçanlarda 48.67 ± 5.01 mg/dL bulundu.

Glukoz düzeyi kontrol gruplarında 20 günlük yavrularda 156.48 ± 6.42 mg/dL, 30 günlük sıçanlarda 154.08 ± 6.06 mg/dL, 90 günlük sıçanlarda 139.69 ± 2.49 mg/dL bulundu. YYD gruplarında ise 20 günlük yavrularda 155.62 ± 6.42 mg/dL, 30 günlük sıçanlarda 168.58 ± 8.07 mg/dL, 90 günlük sıçanlarda 141.25 ± 2.14 mg/dL bulundu.

Biyokimyasal bulgular sonucunda 20, 30 ve 90 günlük *Wistar albino* erkek sıçan YYD gruplarında, ALT, AST, albümin ve toplam protein değerleri, kontrol gruplarına göre düştüğü gözlemlendi. Trigliserid ve glukoz seviyesi 20 günlük *Wistar albino* erkek sıçan YYD grubunda kontrol grubuna göre düşerken, 30 ve 90 günlük YYD gruplarında kontrol gruplarına göre artışın olduğu gösterildi. Kolesterol seviyesi 20 günlük *Wistar albino* erkek sıçan YYD grubunda kontrol grubuna göre artarken, 30 ve 90 günlük YYD gruplarında kontrol gruplarına göre düştüğü gösterildi.

Çizelge 2.2. Gruplar arası biyokimyasal bulgular

BİYOKİMYASAL PARAMETRELER	GRUP	YAŞ								
		20. gün			30. gün			90. gün		
		N	Aritmetik Ort.	Std. Hata	N	Aritmetik Ort.	Std. Hata	N	Aritmetik Ort.	Std. Hata
ALT (IU/L)	Kontrol	6	$48,15^{Ab}$	5,34	6	$40,5^{b}$	2,18	6	$44,73^{b}$	5,69
	YYD	6	$12,07^{Bc}$	1,45	6	$40,24^{b}$	2,86	6	$35,17^{ab}$	0,97
AST (IU/L)	Kontrol	6	$240,42^{a}$	12,91	6	$224,62^{ab}$	15,33	6	$177,51^{bc}$	24,10
	YYD	6	$209,59^{a}$	10,89	6	$216,67^{a}$	10,27	6	$149,55^{b}$	6,37
ALBUMİN (g/dl)	Kontrol	6	$3,25^{d}$	0,09	6	$3,69^{a}$	0,05	6	$3,81^{ab}$	0,05
	YYD	6	$2,93^{c}$	0,09	6	$3,46^{a}$	0,07	6	$3,63^{a}$	0,04
TOPLAM PROTEİN (g/dl)	Kontrol	6	$4,78^{a}$	0,16	6	$5,25^{a}$	0,11	6	$6,05^{b}$	0,10
	YYD	6	$4,32^{b}$	0,08	6	$4,92^{c}$	0,15	6	$5,6^{d}$	0,10
TRİGLİSERİD (mg/dl)	Kontrol	6	$248,83^{Ac}$	40,83	6	$90,2^{b}$	5,20	6	$112,71^{ab}$	9,75
	YYD	6	$163,89^{Bab}$	8,62	6	$127,2^{bc}$	6,06	6	$118,33^{c}$	13,40
KOLESTEROL (mg/dl)	Kontrol	6	$106,67^{Aa}$	5,89	6	$99,5^{a}$	3,98	6	$56,29^{b}$	1,58
	YYD	6	$139,44^{Bb}$	11,09	6	$92,7^{c}$	5,44	6	$48,67^{a}$	5,01
GLUKOZ (mg/dl)	Kontrol	6	$156,48^{a}$	6,42	6	$154,08^{a}$	6,06	6	$139,69^{ac}$	2,49
	YYD	6	$155,62^{ab}$	5,42	6	$168,58^{a}$	8,07	6	$141,25^{bc}$	2,14

*A, B .. : Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade eder.

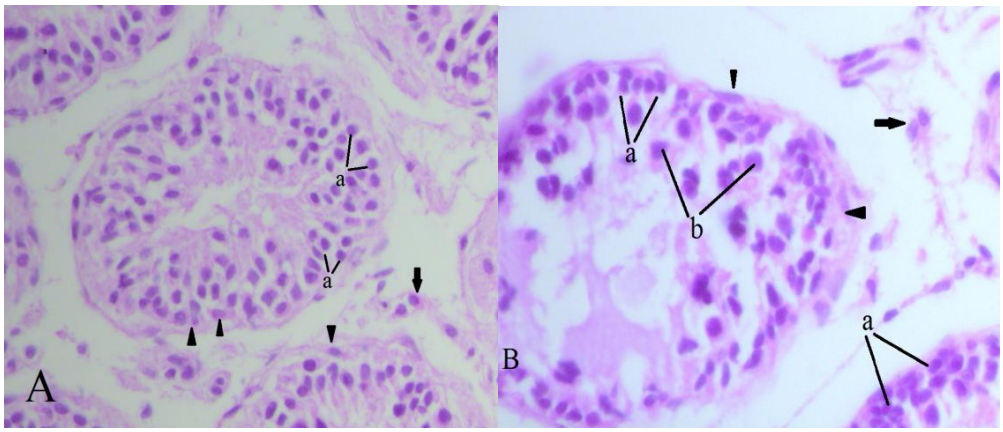
*a,b… : Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade eder.

3.7. Histolojik Bulgular

Araştırmamızda yirmi, otuz ve doksan günlük *Wistar albino* sıçanlardan testis biyopsisi sonucu elde edilen doku örnekleri ışık mikroskobunda incelenerek gruplar arasında meydana gelen farklılıklar gözlemlendi.

20. Gün Kontrol Ve YYD Grubu

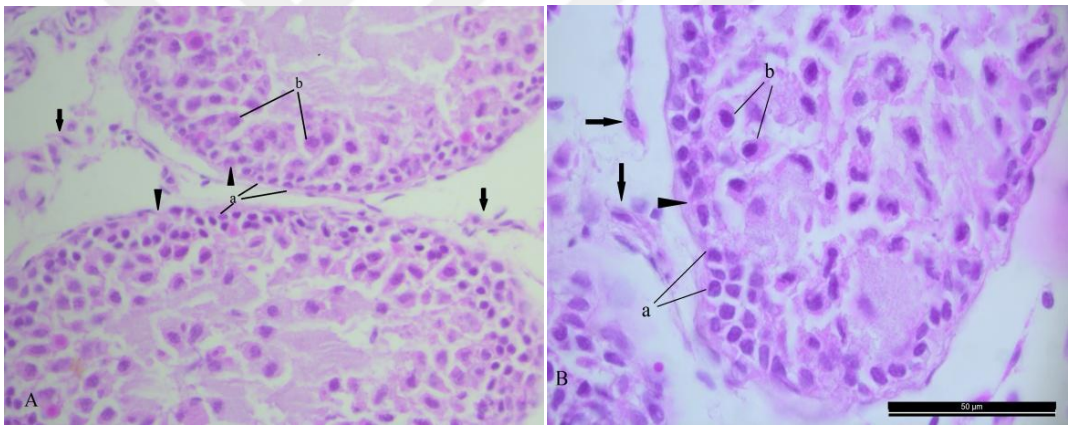
Yüksek yağlı diyet ile beslenen anneden doğan YYD grubu sıçanların testis dokuları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında farklılık bulunamadı. Tubulus seminiferus kontortusların lümenleri homojen alanlar mevcuttu. Spermatogonyum ve spermatosit aşamaları belirgin dizilim gösterirken, tek tük spermatitlerle karşılaşıldı. Sertoli ve Leydig hücreleri, mezenşimal hücreler ve endotel hücrelerinin morfolojileri Şekil 3.15'de görüldüğü gibi normaldi. Johnsen skorlamasında ortalama 5 olarak saptanmıştır.



Şekil 3.15. A. 20 Günlük kontrol grubuna ait testis dokusu B. 20 Günlük YYD grubuna ait testis dokusu Tubulus seminiferus kontortustaki spermatogonyumlar (a), Spermatosit (b) Sertoli Hücresi (►), İntersitisyumda Leydig hücreleri (➡) H&E, ×400

30. Gün Kontrol Ve YYD Grubu

İncelenen testis dokularında her iki grubun histolojik bulguları değerndirildiğinde kontrol grubuyla YYD grubu arasında farklılık gözlenmemiştir. Seminifer tubüllerin lümenlerinde pembe homojen alanlar mevcuttu. Spermatagonyum ve spermatosit aşamalarında mitotik aktivite oldukça belirgindi. Sertoli ve Leydig hücreleri, mezenşimal hücreler ve endotel hücrelerinin morfolojileri Şekil 3.16'da görüldüğü gibi normaldi. Johnsen skorlamasında YYD grubunda ortalama 5, kontrol grubunda 6 olarak saptanmıştır.

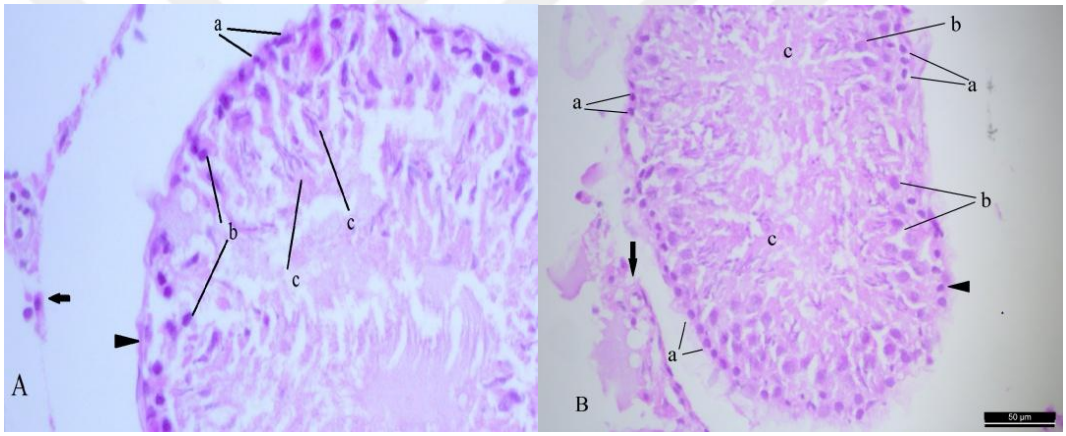


Şekil 3.16. 30 Günlük kontrol grubuna ait testis dokusu B. 30 Günlük YYD grubuna ait testis dokusu Tubulus seminiferus kontortustaki spermatogonyumlar (**a**), Spermatosit (b) Sertoli Hücresi (►), İntersitisyumda Leydig hücreleri (➡) H&E, ×400

90. Gün Kontrol Ve YYD Grubu

Süt emme döneminden sonra tamamen normal sıçan yemi ile beslenen doksan günlük sıçanların testis dokuları incelendiğinde, YYD ile beslenen annelerden

doğanlar ile kontrol annelerden doğan ve erişkin yaşa ulaşan sıçanlar arasında bazı farklılık saptanmıştır. Yüksek yağlı diyet ile beslenen anneden doğanlarda seminifer tubüllerin lümenlerinde spermatozoon yoğunluklarında belirgin azalmalar gözlendi. Spermatojenik germ hücrelerinin dizilimlerinin yer yer bütünlüğü bozulmuştu. Birçok seminifer tubülde erken ve geç spermatitlerin gelişimleri gözlendi. Şekil 3.17'de görüldüğü gibi germ hücrelerin spermatogonyum ve spermatosit olgunlaşma evrelerinde yuvarlak, düzgün ve mitotik şekilli çekirdek yapıları gözlendi. Johnsen skorlamasında kontrol grubu sıçanlarda ortalama 10 olarak, YYD erişkin sıçanlarda ise 9 olarak saptanmıştır.



Şekil 3.17. 90 Günlük kontrol grubuna ait testis dokusu B. 90 Günlük YYD grubuna ait testis dokusu, Tubulus seminiferus kontortustaki spermatogonyumlar (a), Spermatosit (b)Spermatid (c) Sertoli Hücresi (►), İntersitisyumda Leydig hücreleri (➡) H&E, ×400.

4. TARTIŞMA

Yanlış beslenme ve aşırı yeme sonucu kilo artışı ve bedende yağ birikimi ile kendini gösteren obezite, günümüzde özellikle gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü 1980'den beri obez insan sayısının tüm dünyada ikiye katlandığını ve 18 yaş üstü insanların %39 'nun her on bir kişiden birinin obeziteye bağlı oluşan diyabet hastası olduğunu ve son otuz yılda diyabet vakalarının dört kat arttığını vurgulamıştır (WHO., 2016). Obezite etiyolojisini aydınlatmak için son yıllarda obezitenin yol açtığı metabolik bozukluklar ve dokularda yarattığı değişiklikleri araştıran çok sayıda çalışma yapılmaktadır (Gallou-Kabani ve ark., 2007; Howie ve ark., 2013; Langie ve ark., 2015; Masuyama ve ark., 2015; Oben ve ark., 2010; Sanchez ve ark., 2015; Yessoufou ve Moutairou, 2011; Zheng ve ark., 2015). Volpato ve ark. (2012), bireylerin yeme alışkanlıklarındaki değişiklikler sonucu oluşan obezitenin, hipertansiyon, kolesterol, diyabet, ürogenital sistem hastalıkları, kalp-damar hastalıkları gibi pek çok hastalıkla ilişkili olduğu görülmüştür. De Lima Junior ve ark. (2016), Brezilya'da kırk yaş üstü erkeklerde yapılan çalışmada obezite ve hipertansiyonun kötü beslenme ile ilişkisinin olduğu ve bu kişilerde kardiyovasküler hastalıklara eğilimin arttığını bildirmiştir. Obezitenin etiyolojisinde çoğunlukla genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (Chu ve ark., 2016; Gallou-Kabani ve ark., 2007; Langie ve ark., 2015; Masuyama ve ark., 2015; Sanchez ve ark., 2015; Zheng ve ark., 2015).

Yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen annelerden doğan dişi yavrulardaki belirgin plazma kortikosteron seviyelerinde artış bildirilmiştir (Parente ve ark., 2008). Bu da perinetal dönemde YYD' le beslemenin yavrunun erişkin dönemdeki besin alınımını, metabolik parametreleri ve bunlarla ilgili homeostatik nöroendokrin düzenlemeler arasındaki kompleks ilişkilerin var olduğunu göstermektedir

(Bringhenti ve ark., 2013; Rosenbaum ve ark., 2005; Vogt ve ark., 2014). Yüksek yağlı diyet ile beslenen annelerden doğan yavruların kontrol grubundakilere göre ACTH' ları yüksek bulunmuş ve buna sebep olarakta leptin konsantrasyonunda azalma ve/veya kan serbest yağ asiti (SYA) düzeylerinde yükselme görülmüştür. Bu bulgular, annenin aldığı besin miktarı ve besin değerinin yavrunun hipotalamohipofizeal adrenal (HPA) eksenini etkilediği ve erişkin yaşamında metabolik hastalıklara yakalanma riskinin artırdığını göstermektedir (Srinivasan ve ark., 2006).

İstatistiksel araştırmalar, obezitenin kadınlarda insidansının yüksek olduğu ve özellikle gebelik dönemindeki kilo artışının bunda etkili olduğunu göstermektedir (Crew ve ark., 2016; Ehrenberg ve ark., 2009). Parente ve ark. (2008), gebelik sırasında YYD ile beslenen annelerden doğan yavrularda erişkin yaşamda, bozulmuş glukoz toleransına ve obeziteye yatkınlığı olduğu gösterilmiştir. Mucellini ve ark. (2014), kafeterya diyetle beslenen sıçanlardan doğan erkek yavruların beden kitle endeksinin arttığını saptamışlardır. Ancak bu obezojenik özelliklerin anneden yavruya geçerken hangi mekanizmaları kullanarak geçtiği, bu değişikliklerin temelinde fizyolojik ve moleküler değişikliklerin etkisinin olup olmadığı tam olarak açıklanamamıştır. Vogt ve ark., (2014), süt emme dönemi ve büyüme evresinde bazı önemli sinyallerin, metabolitlerin ve hormonların hipotalamusa ulaşmasının kan-beyin bariyeri tarafından engellenerek, bazı önemli sinyal yolakları ile sinyal dengesinin bloklandığını, hastalık doğurabilecek koşulların oluşmasına yol açtığını bildirilmiştir. Gebelik ve laktasyon döneminde YYD ile beslenen annelerin yavrularında metabolik bazı bozuklukların ortaya çıktığını gösteren çalışmalar (Fernandez ve ark., 2011; Lopez ve ark., 2003; Parente ve ark., 2008) var olsa da yavruların gelişim döneminde bazı önemli sinyallerin ve hormonların beyne ulaşması sırasında kan-testis bariyerinin rolü ve genital sistemde meydana gelebilecek değişiklikler hakkında fazla bilgi bulunmamaktadır. Nitekim insanlarda da obez annelerden doğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı görülme olasılığının daha fazla olduğu bildirilmektedir (Mcdonald ve ark., 2010; Mucellini ve ark., 2014).

Fernandez ve ark. (2011), doğum sonrası YYD ile 15, 30 ve 45 hafta besledikleri erkek *Wistar* sıçanlarda, günlük gıda tüketiminin, YYD grubunda kontrol grubundan yüksek olduğu, kalori tüketiminin ise YYD grubunun kontrol gruplarından daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yağlar adipoz dokuda triakilgliserol olarak depolanır. Bu da beden ağırlığının artışına neden olur (Schrauwen ve Westerterp, 2000). Çalışmalarda YYD grubunun adipozite endeksinin kontrol grubuna göre en az %25-30 daha yüksek olması (Fernandez ve ark., 2011) göz önüne alınmış, çalışmamızda YYD grubu annelerin çiftleştirilmeden önceki beden ağırlıkları ortalaması 522.99±27.10 g, kontrol grubu annelere ait vücut ağırlıkları ortalaması ise 326.6±11.23 olarak bulunmuştur (Şekil 3.2) ($p<0.0001$). Lopez ve ark. (2003), 35 günlük sıçanlarla başladıkları çalışmada, grupları YYD ve kontrol grubu olarak ayırmış ve 65 gün kafeterya diyeti ile besleme yapmışlardır. Kontrol grubunun beden ağırlığı ortalamasını 200.4 g, YYD grubunun beden ağırlığı ortalamasını 289.7 g olarak bulmuşlardır.

İnsanlarda obez doğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı görülme olasılığının daha fazla olduğu bildirilmektir (Mucellini ve ark., 2014). Vogt ark. (2014); Bringhenti ve ark. (2013); farelerdeki, yaptıkları çalışmalarda YYD ve normal diyetle beslenen annelerden doğan yavrularda doğum ağırlıkları arasında bir farklılık bulamamışlardır. Çalışmamızda 20 günlük erkek Wistar kontrol grubu sıçanlarda beden ağırlığı ortalamasını 44.33 ± 1.54 g iken, YYD ile beslenen anneden doğanlarda beden ağırlığı ortalamasını 30.67 ± 1.58 g olarak saptandı (Şekil 3.3) ($p<0.001$). Çalışmadaki sonuçlardan farklı olarak Franco ve ark. (2012), *Wistar* sıçanlarda yaptıkları çalışmada YYD diyetle beslenen annelerden doğan yavrularda sütten kesim günü alınan beden ağırlıkları değerlerinin normal diyetle beslenen annelerin yavrularına göre artmış olduğunu ($p<0.05$) bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada otuz günlük kontrol grubu erkek sıçanlarda beden ağırlığı 67.67 ± 0.42 g iken, YYD ile beslenen anneden doğanlarda 72.83 ± 1.47 g (Şekil3.4) ($p<0.05$) olarak bulunmuştur. Doksan günlük kontrol grubu sıçanlarda beden ağırlığı ortalaması ise 355.3 ± 7.56 g iken, YYD'le beslenen anneden doğanlarda 356.3 ± 10.59 g olduğu, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılığın kaybolduğu

görülmüştür (Şekil 3.5) ($p>0,05$). Nitekim, Vogt ve ark. (2014), C57B1/6 ırkı farelerde YYD beslenen annelerden doğan yavrular ile normal diyetle beslenen anneden doğan yavrular arasındaki beden ağırlığının sütten kesildikten sonra YYD ile beslenmeye devam edilen erişkin yaşamda, yedinci haftaya denk gelen süre sonunda normal diyetle beslenenlere göre anlamlı olarak yükseldiğini göstermişlerdir.

Bazı çalışmalarda (Parente ve ark., 2008; Volpato ve ark., 2012) YYD ile beslenen annelerden doğan yavrularda *hiperinsülinemi*'den bahsedilse de sunulan çalışmada YYD yavruların 20., 30. ve 90. günlerdeki insülin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olmayan bir düşüş eğilimi göstermiştir (Şekil 3.9, Şekil 3.10, Şekil 3.11). Erken gelişme dönemindeki *hiperinsülinemi'*nin iştahı artıran (oreksijenik) bir etki doğurduğu, hipotalamusta arkuat nükleusta anoreksijenik nöronlarda sinyallerinin oluşmasına karşı bir direnç geliştirerek iştahı azaltan yani tokluk (anoreksijenik) mekanizmasını bozduğu, bu durumun da hiperfaji, aşırı kilo alınımı ve hayat boyu devam eden bir *hiperinsülinemi'*nin şekillenmesine neden oluğu bildirilmektedir (Plageman, 2005; Srinivasan ve ark., 2006).

Yüksek yağlı diyet ile beslenme *hiperinsülinemi* ile karakterize obezitenin şekillenmesine neden olur (Ahren ve Scheurink, 1998). Hipotalamustan çıkan yolakların otomatik olarak insülin sekresyonunu baskılayacağı düşünülürken, merkezi leptin sinyalinin bozulması pankreastan fazla insülin salınımını uyararak *hiperinsülinemi*'ye neden olur ve *hipoglisemi* şekillenir. *Diabetus* mellitus'a yatkınlık oluşur (Bjorbaek ve ark., 1998). Yüksek yağlı diyet ile beslemenin kemirgenlerde dolaşımdaki SYA ve glukoz düzeylerinin yükselmesine neden olarak, insülin direncini geliştirdiği bildirilmektedir (Tomas ve ark., 2002). Bu durumun adipoinsüliner aksisin bozulmasında çok etkin rol oynadığı ve insülin direncini kışkırttığı, lipolizisi, insülin sekresyonunu artırdığı bildirilmektedir. Vogt ve ark. (2014), çalışmasında, gebelik sırasında normal ya da YYD ile beslenmiş olmanın,

yavruların doğum sonrası insülin düzeylerinde fark yaratmaksızın annelerin laktasyon evresindeki beslenme rejiminin istatistiksel fark yarattığı vurgulanmıştır. Laktasyon sırasında YYD ile beslenen anneden süt emen 3 haftalık yavrularda serum insülin düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmektedir (Vogt ve ark., 2014; Mucellini ve ark., 2014). Volpato ve ark. (2012), çalışmasında, insülin değerlerini, zayıf anneden doğanlarda 0.54 ± 0.01 ng/dL ve YYD anneden doğduktan sonra standart yemle beslenenlerde 1.71 ± 0.36 ng/dL olarak belirlemiş ve anlamlı olarak yüksekliği göstermiştir. Çalışmada kan insülin düzeylerinin kontrol ve obez annelerden doğan yavrularda sırasıyla; 20. günde 1.174 ± 0.29 ng/dL, 0.795 ± 0.13 ng/dL (Şekil 3.9), 30. günde 2.697 ± 0.68 ng/dL, 2.432 ± 0.57 ng/dL (Şekil 3.10), 90. Günde 1.225 ± 0.35 ng/dL, 1.166 ± 0.43 ng/dL (Şekil 3.11) olduğu görüldü.

İnsülin değerinin düşük düzeyde çıkması anne sütü içeriğinin etkisi olabileceğini akla getirmektedir. Nitekim, Franco ve ark. (2012), *Wistar* sıçanlarda yaptıkları çalışmada 60 günlük dişileri iki gruba ayırarak bir grubu çiftleşme öncesi sekiz hafta boyunca YYD ile beslemiştir. Gebelik ve laktasyon sırasında da bu çalışmaya benzer şekilde aynı diyete devam etmişlerdir. Laktasyonun 11. gününde süt içerikleri incelendiğinde YYD beslenen annelerin sütündeki laktoz ve trigliserid değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilirken, ilginçtir ki sütteki kolesterol düzeyleri YYD annelerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Süt örneklerinin 21.gündeki laktoz içeriğinin ise benzer olduğu, kolesterol ve trigliserid düzeylerinin YYD annelerde yüksek olarak kaldığı bildirilmiştir.

Özellikle son yıllarda leptin, insülin ve testosteron hormonu ile ilgili araştırmalar çalışılmıştır (Arikawe ve ark., 2012; Arnon ve ark., 2016; Malkin ve ark., 2003). Obezitenin hormonlara bağlı olarak metabolizmada farklı sonuçlar ortaya çıkardığı görülmüştür. Obezitenin erkeklerde testosteron hormonu seviyesi ve semen miktarında düşüşe yol açtığı bildirilmiştir (Liu ve ark., (2014). Fernandez ve ark. (2011), 105 günlük sıçanlarla yaptıkları çalışmada, kontrol grubu testosteron

düzeyini 1.93 ng/ml, obez grubu testosteron düzeyini 2.89 ng/ml, kontrol grubu leptin düzeyini 2.88 ng/ml, obez grubu leptin düzeyini ise 5.42 ng/ml olarak bildirmişlerdir. Vigueras-Villasenor ve ark. (2011), 21 ve 90 günlük sıçanlarla yaptıkları çalışmada testosteron hormonu seviyesini kontrol grubuna göre düşük olduğunu bulmuşlardır. Nitekim bu bulguya benzer olarak çalışmamızda testosteron hormonu düzeyleri, kontrol ve YYD grubu sıçanlarda sırasıyla; 20. günde, 1.752 ± 0.15 ng/ml, 2.006 ± 0.39 ng/ml iken, 30. günde, 1.815 ± 0.57 ng/ml, 1.740 ± 0.28 ng/ml olarak bulundu. Testosteron hormon düzeyleri, 90. günde, kontrol grubunda 15.130 ± 1.32 ng/ml iken, YYD grubunda 5.189 ± 0.63 ng/ml olarak anlamlı istatistiksel azalma belirlendi (Çizelge 2.1). Yüksek yağlı diyetle beslemenin erişkin yaşamda erkek sıçanlarda testosteron salınımını azalttığı, bu da laktasyon döneminde YYD beslenen annenin süt içeriğinden kaynaklı olarak testis doku gelişiminin hücresel düzeyde bozulmuş olabileceğini akla getirmektedir.

Gıda alımı ve beden ağırlığının düzenlenmesinde önemli rol oynayan hormonlarından biri de leptin hormonudur (Klok ve ark., 2007). Üner, (2009), leptin hormonu uygulanan normal kilolu farelerde yaptıkları çalışmada, leptinin beden ağırlığı ve yem tüketimi değerleri üzerine azaltıcı etkisini sınırlı şekilde gösterdiğini, su tüketimini ise etkilemediğini saptamıştır. Sütten kesim döneminde YYD anneden doğan yavruların beden ağırlıklarının %53 oranında fazla olduğu, gelişen obezite nedeniyle kan leptin düzeyinin kontrol grubuna göre %62 oranında fazla olduğu ve adipoz dokudaki leptin ekspresyonunun yüksek olduğunu bildirmiştir (Franco ve ark., 2012). Franco ve ark. 2012, *hiperleptinemi'*nin MSS'de leptin sinyal yolaklarında değişikliklere neden olduğu ve hipotalamik arkuat nükleusta leptin sinyal yolaklarında rol oynayan proteinlerin bozulduğunu göstermişlerdir. Çalışmada leptin düzeyi 20 günde kontrol 2.398 ± 0.62 ng/ml, ve YYD grubu sıçanlarda, 2.61 ± 0.45 ng/ml, olarak bulundu. Obez anneden doğanlarda anlamlı olmayan bir yükselme saptanmıştır. Değerler kontrol ve YYD sırasıyla;. 30. günde, 1.79 ± 0.22 ng/ml, 1.46 ± 0.16 ng/ml, 90. günde 2.01 ± 0.46 ng/ml, 2.18 ± 0.52 ng/ml olarak bulunmuştur (Çizelge 2.1). Obez annenin leptin düzeyleri, özellikle sütündeki leptin miktarı, prenatal ve laktasyon evresinde kafeterya diyeti ile beslenen yavrularla normal

diyetle beslenen anneden doğup, sütten kesim sonrası kafeterya diyetine geçen yavrular karşılaştırıldığında enerji alımı va bağlantılı olarak beden ağırlıklarındaki artışın engellendiği gösterilmiştir (Pico ve ark., 2007; Sanchez ve ark., 2008).

Adipoz bağ dokudan salınan leptin hormonunun besin alınımını MSS'de inhibe edici etkisini melanokortin reseptörleri üzerinden sinyal oluşturarak yaptığı bilinmektedir. Obez leptin hormonuna dirençli, hiperfajik insan ve farelerde proprio melanokortin (POMC) yetersizliğinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (Fan ve ark., 1997; Krude ve Grüters, 2000). Fazla miktarda yağ alınımı yağ dokuda fazla leptin oluşumuna neden olmaktadır. Fazla leptin hormonuda granuloza hücrelerini baskılayarak östrojen üretimini engellemiştir (Iwasa ve ark., 2016). Leptin seviyesi ve etkisi pubertal dönemden sonra dişi ve erkeklerde farklılık göstermekle beraber, dişilerde östrojen, leptin salınmasını artırırken testosteron azaltmaktadır (Usta ve ark., 2012). Leptin hormonunun kan-testis bariyerini geçip geçemediği ile ilgili araştırmalara (Gonzalez-Carter ve ark., 2016; Stranahan ve ark., 2016; Szczesna ve Zieba, 2015) bakıldığında leptinin kan-testis bariyerini pasif yolla geçtiği (Banks ve ark., 1999), leptin hormonunun Leydig hücre kültürlerinde LH ile stimüle edilen testosteron üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (Caprio ve ark., 1999). Erişkin rattaki testis dokusunda leptinin testosteron salınımını inhibe etmesine rağmen prepubertal testis dokusunda bu etkiyi göstermediği bildirilmiştir (Tena-Sempere ve ark., 1999). Leptinin dişilerde ovaryumda olduğu gibi erkeklerde testis dokusunda gonadotropin uyarımı ile gerçekleşen steroidogenezisin parakrin kontrolünde etkin rol üstlendiğini göstermektedir (Gnessi ve ark., 1997). Obez erkeklerde kan leptin düzeyi yüksek miktarda bulunurken androjen hormonu düzeyinin oldukça düşük olduğu gözlemlenmiştir (Grosman ve ark., 2016). Ek olarak androjen seviyesinin yetersizliği bir dereceye kadar yağ kitlesinin fazla olmasıyla ilişkilendirilebilir (Tchernof ve ark., 1995). Obezitenin testosteron hormonuna baskılayıcı etkisi vardır (Zumoff, 1990). Human Koryonik Gonadotropin (hCG) hormonunun da testosteron hormonu yapımını stimüle edici etkisi olmasına karşın obez erkeklerde fazla leptin nedeni ile Leydig hücrelerinde hCG uyarımı ile testosteron yapımı negatif yönde etkilenmektedir (Vettor ve ark., 1997). Dupont ve ark. (2012), YYD ile beslenen

annelerin yavrularında, testiküler doku hipoventilasyonu birinci kuşakta değil de ikinci kuşak nesillerde etkili olduğunu göstermiştir. Bütün bu gözlemlerin hepsi bir arada değerlendirilecek olursa leptin salınımındaki artış obez olan erkeklerdeki leptin hormonu salınımındaki artış androjen yapımında azalmaya neden olmaktadır (Grosman ve ark., 2016; Isidori ve ark., 1999).

Bedende enerji dengesinin olabilmesi için, enerji alımı ve enerji tüketiminin eşit olması gerekmektedir. Gunathilake ve ark. (2016), açlığın obezite üzerindeki etkilerini araştırdığı çalışmalarında serum glukoz, trigliserid değerlerinde farklılıklar gözlemlemiştir. Liu ve ark. (2014), YYD ile beslenen hayvanların normal diyetle beslenen hayvanlara göre serum kolesterol ve serum trigliserid düzeylerinin anlamlı şekilde arttığını göstermişlerdir. Campbell, (2006), sıçanlarda açlık kan glukoz ortalama değerini 114-143 mg/dL arasında olduğunu bildirmiştir. Teker, (2014), çalışmada standart yemle beslenen ve YYD ile beslenen annelerde 0.dk, 5.dk, 10.dk, 15.dk başlangıç kan glukoz değerlerini sırasıyla 80mg/dl, 130 mg/dL, 160 mg/dL, 170 mg/dL iken, obez annelerde 30. dk' dan sonra, ölçümlerin sona erdiği 120.dk' ya kadar 200 mg/dL' nin altına inmediği ve ortalamanın 350 mg/dL' ye ulaştığını, kontrol grubu sıçanlarda ise 30.dk' da 240 mg/dL olan kan glukoz değerinin düştüğünü, 120.dk değerinin 180 mg/dL olarak kaldığı saptanmıştır.

Volpato ve ark. (2012), açlık kan glukoz değerini YYD ile beslediği annelerde (8.29 ± 0.21 mmol/L), standart yemle beslediği annelere (6.45 ± 0.11 mmol/L) göre $p<0.05$ önemde yüksek olduğunu bildirmiştir. Mucellini ve ark. (2016), anne sıçanlarla yürüttükleri çalışmada, anne kontrol grubuna ait glukoz değerini 6.094 ± 0.207 mmol/L, kafeterya diyet grubuna ait glukoz değerini 6.772 ± 0.311 mmol/L olarak bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada, annelerden elde edilen 30 günlük sıçanlara ait glukoz değeri, kontrol grubunda 6.19 ± 0.177 mmol/L, kafetrya diyet grubunda 6.061 ± 0.108 mmol/L olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda kontrol ve obez annelerden doğan yavrularda açlık kan glukoz değerini sırasıyla; 20. günde kontrol

grubunda 156.48 ± 6.42 mg/dL, YYD grubunda 155.62 ± 5.42 mg/dL, 30. günde kontrol grubunda 154.08 ± 6.06 mg/dL, YYD grubunda 168.58 ± 8.07 mg/dL, 90. günde kontrol grubunda 139.69 ± 2.49 mg/dL, YYD grubunda 141.25 ± 2.14 mg/dL olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamasa da YYD yavrularda gelişim dönemi sonrasında bir artış eğilimi olduğu görülmektedir (Çizelge 2.2). Bu sonuç Mucellini ve ark. (2016)' nın sıçanlarda yaptıkları çalışma ile aynı doğrultudadır.

Volpato ve ark. (2012), farelerde yürüttüğü çalışmasında, %19 yağlı standart diyet ve %49 YYD ile beslenen annelerden doğan yavruları, 12 haftalık yaşa ulaştıklarında sütten kesildikten sonra standart ve YYD ile beslememiş, trigliserid değerlerini, zayıf anneden doğanlarda 112±6.87 mg/dL ve YYD anneden doğduktan sonra standart yemle beslenenlerde 166±6.7 mg/dL olarak belirlemiş ve anlamlı yüksekliği göstermiştir. Mucellini ve ark. (2016) nın sıçanlarda yaptıkları çalışmada YYD ve normal diyetle beslenen yavruların doğum sonrası 30 ve 120. günlerdeki trigliserid düzeylerinde farklılık olmadığını bildirirken benzer olarak çalışmamızda kontrol ve obez annelerden doğan yavrularda 30 ve 90. günlerdeki trigliserid değerleri arasında farklılık bulunamamıştır (Çizelge 2.2). Kan trigliserid düzeylerini sırasıyla; 30. günde kontrol grubunda 90.2±5.20 mg/dL, YYD grubunda 127.2±6.06 mg/dL, 90. günde kontrol grubunda 112.71±9.75 mg/dL, YYD grubunda 118.33±13.40 mg/dL olduğu görüldü (Çizelge 2.2). Farklı olarak 20. gündeki trigliserid değeri, kontrol grubunda 248.83±40.83 mg/dL iken, YYD grubunda istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur (163.89±8.62 mg/dL), ($p<0.001$).

Yüksek yağlı diyet ile beslenen laktasyondaki anne sıçanların sütlerinde, 11. gündeki laktoz oranı %20, trigliserid oranı %35 daha fazla, kolesterol oranının %19 daha az olduğu, protein içeriğinin ise önemli değişiklik göstermediği bildirilmiştir. Yine 21. gündeki sütün %18 protein, %52 kolesterol, %86 oranında fazla trigliserid içerdiği bildirilmiştir (Franco ve ark., 2012). Franco ve ark. (2012), YYD ile

beslenen annelerle kontrol diyetle beslenen annelerden doğanların doğum ağırlıkları arasında önemli fark görmemiştir. Çalışmada YYD ile beslenen annelerin yavrularında, sütten kesme zamanı olan 21. gündeki beden ağırlığı ortalamalarının kontrol grubu yavrularına göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 3.3) ($p<0.001$).

Mucellini ve ark. (2014), 210 gün boyunca besleme programı uyguladıkları annelere ait çalışmalarında, toplam kolesterol düzeyi ortalamasını, kontrol grubunda 2.46 ± 0.16mmol/L, kafeterya diyet grubunda 3.765 ± 0.488 mmol/L olarak bulmuş ve anlamlı farklılığı göstermiştir. Yine aynı çalışmada, annelerden elde edilen 30 günlük sıçanlara ait toplam kolesterol değeri ortalamasını, kontrol grubunda 2.157 ± 0.138 mmol/L, kafeterya diyet grubunda 1.967 ± 0.058 mmol/L, 120 günlük sıçanlara ait kolesterol değeri ortalamasını, kontrol grubunda 2.157 ± 0.138 mmol/L, kafeterya diyet grubunda 1.966 ± 0.058mmol/L olarak bildirmiştir. Çalışmamızda kontrol ve obez annelerden doğan yavrularda toplam kolesterol değerini sırasıyla; 20. günde 106.67 ± 5.89 mg/dL, 139.44 ± 11.09 mg/dL olarak saptanmıştır. Bu değerler sıçanlar için bildirilen normal kolesterol aralığı (36-138 mg/dL) ile örtüşmektedir (Loeb ve Quiby,1989; Quesenberry ve Carpenter, 2003). 30. günde kontrol grubunda 99.50 ± 3.98 mg/dL, YYD grubunda 92.70 ± 5.44 mg/dL, 90. günde kontrol grubunda 56.29 ± 1.58 mg/dL, YYD grubunda 48.67 ± 5.01 mg/dL olduğu görüldü (Çizelge 2.2). Bu sonuçlar Mucellini ve arkadaşlarının sonuçlarını destekler niteliktedir. Kolesterolün steroid hormonlarının yapı taşı olduğu göz önüne alındığında, kolesterol değerleri açısından 20., 30. ve 90. günlerde gruplar arasında gözlenen farklılıkların testosteron hormon düzeylerine yansıdığı sonucunu çıkarmak mümkündür.

Oben ve ark. (2010), obez annelerden doğan yavruların, erişkin yaşta non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına yatkın oldukları ve artan beden ağırlığının yanı sıra, serum insülin, leptin, AST, IL-6, trigliserid düzeylerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda, 20. günde kontrol grubuna ait AST değerini 240.42 ±

12.91 ıu/L, YYD grubuna ait AST değerini 209.59 ± 10.89ıu/L, 30. günde kontrol grubuna ait AST değerini 224.62 ± 15.33 ıu/L, YYD grubuna ait AST değerini 216.67 ± 10.27 ıu/L, 90. günde kontrol grubuna ait AST değerini 177.51 ± 24.10 ıu/L, YYD grubuna ait AST değerini 149.55 ± 6.37 ıu/L olarak bulundu. Yine kontrol grubu ve YYD grubuna ait ALT değerleri sırasyla 20. günde 48.15 ± 5.34 ıu/L, 12.07 ± 1.45 ıu/L, 30. günde 40.5 ± 2.18 ıu/L, 40.24 ± 2.86 ıu/L, 90. günde 44.73 ± 5.69 ıu/L, 35.17 ± 0.97 ıu/L olarak bulundu.

Erkek üreme sisteminin sağlıklı nesiller oluşması açısından ne derece önemli olduğu bilim dünyası tarafından bilinmektedir. Erkek üreme sisteminin işlevi, spermatozoa üretmek, sperm olgunlaşmasını sağlamak ve nesillerin devam edebilmesi için sperm hücresini dişi üreme organlarına aktarmaktır. Altun, (2013); Dare ve ark. (2012); Davidson ve ark. (2015), spermatozoa içermeyen örneklerde spermatozoa içeren gruba göre seminifer tubül yapısının bozulduğu, ayrıca seminifer tubüllerde spermatojenezin farklı evrelerindeki hücrelere rastlanılmadığı ve aynı grupta mast hücreleri sayısında artışın gözlemlendiği gösterilmiştir. Erkek üreme sistemi ile ilgili yapılan çalışmalarda, homeostasisin etkilendiği ve buna bağlı olarak bedende farklı etkileşimlerin oluşabileceği düşünülmektedir (Cai, 2013). Aşırı obezlerde spermatojenezde değişiklikler görülmüştür (Davidson ve ark., 2015). En güvenilir çalışma, biyopsi yapılarak testis histolojisinin JTBS oranlaması ile değerlendirilmesidir. Normal yollarla JTBS 8'in veya 5'in altında kalması durumunda çiftleşmede annenin gebe kalma oranı neredeyse mümkün değildir. Ancak testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) uygulaması yapılarak mümkün olmaktadır. Spermatitlerin yuvarlak görünümden kuyruklu hale dönüşümü üremeyi artıracaktır. (Sacca ve ark., 2016). Bu çalışmada gruplar arasındaki testis doku örneklerinde karşılaştırma yapıldığında genel olarak 20. gün ve 30. gün kontrol ve YYD erkek sıçan gruplarında uyumluluk gözlemlenirken 90. gün YYD erkek sıçan grubunda spermatozoon yoğunluklarında kontrol grubuna göre belirgin azalmaların olduğu saptandı.

İntrauterin yaşamda fazla enerji bulundurulan diyetle sürekli maruziyet, doğum sonrası enerjiden zengin beslenmeye devam edildiğinde bir tür adaptasyon mekanizması geliştirmekte, yüksek yağlı karbonhidrat içeren beslenme fötal ve postnatal dönemde besin alınımını kontrol eden merkezlerde epigenetik modifikasyona neden olduğu araştırıcılar tarafından bildirilmektedir (Mucellini ve ark., 2014; Plagemann ve ark., 2009).

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yüksek yağlı diyet ile beslenmenin insan ve hayvan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri göz önüne alındığında, canlı organizmada meydana getirdiği sonuçların belirlenmesi önemlilik arz etmektedir. Bu araştırmada, YYD ile beslenmenin, obez ve normal kilolu annelerden doğan erkek sıçan yavrularında beden ağırlığı, metabolik, fizyolojik, hormonal değişiklikler ile erkek üreme sisteminde testis doku üzerine etkileri incelendi.

Annelerin ve doğan yavruların beden ağırlıkları incelenmiş olup, YYD grubu annelerin kontrol grubuna göre beden ağırlıklarının arttığı saptandı. Obez anneden doğan 20 günlük YYD grubu erkek sıçan yavrularının, normal diyetle beslenen anneden doğan kontrol grubuna göre düşük beden ağırlığının sahip olduğu gözlemlendi. Otuz günlük yavrularda YYD grubunun kontrol grubuna göre beden ağırlığının arttığı gözlemlenirken 90 günlük gruplarda ise beden ağırlıkları ortalamaları arasında değişiklik saptanmadı.

Testosteron hormon analizi sonuçlarında, puberta ulaşan 20 günlük ve puberta sonrası 30 günlük erkek sıçanlarda gruplar arası hormon düzeylerinde değişiklik gözlemlenmez iken, cinsel olgunluk yaşı olarak kabul edilen 90 günlük erişkin sıçanlarda, YYD ile beslenen anneden doğan sıçanların testosteron hormon düzeylerinin kontrol grubuna göre düştüğü belirlendi.

Testosteron hormonu sentezi kolesterolden ileri gelmektedir. Buna paralel olarak YYD ve kontrol gruplarında testosteron hormonu ile kan kolesterol düzeyleri arasında uyumluluk gözlemlendi.

İnsülin hormonu düzeyleri tüm gruplarda anlamlı farklılık göstermese de YYD ile beslenen anneden doğan erkek sıçanların, normal diyet kompozisyonu ile beslenen anneden doğan erkek sıçanlara göre insülin hormon düzeylerinin düştüğü saptandı.

Biyokimyasal bulgularda 20, 30 ve 90 günlük *Wistar albino* erkek sıçan YYD gruplarının, ALT, AST, albumin ve toplam protein değerlerinin, kontrol gruplarına göre düşük olduğu gözlemlendi.

Yüksek yağlı diyet grubunun 20. gün kan trigliserid değerlerine bakıldığında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu. Kolesterol düzeyleri ise tersine 20 günlük YYD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Kan glukozu düzeylerinin her iki grubun 20. 30. ve 90. günlerdeki değerleri arasında farklılık gözlemlenmedi.

İncelenen testis doku histolojik bulguları sonucunda 20. gün ve 30. gün kontrol ve YYD erkek sıçan gruplarında uyumluluk gözlemlendi. 90. gün YYD erkek sıçan grubunda spermatozoon yoğunluklarında kontrol grubuna göre belirgin azalmalar gözlemlendi.

Araştırmada elde edilen sonuçlar doğrultusunda önerilerde bulunulabilir:

Obezite modeli oluşturulurken dişi sıçanlarda farklı diyet kompozisyonları uygulanabilir.

Farklı sıçan ırkları kullanılabilir. Sıçanlarda obezite modeli oluşturarak elde edilecek yavrularda kan analizlerinin yanında annenin sütündeki düzeylerde bakılabilir. Bu bağlamda YYD ve kontrol grubu annelerden elde edilen yavrular doğduklarından sütten kesme yaşı olan 21. güne kadar, çapraz olarak yer değiştirilebilir.

Sonuç olarak obez anneden elde edilen erkek yavrularla yapılan çalışmada, maternal obezitenin testis dokuda ve kanda meydana getirdiği değişiklikler insan ve hayvanlarda erken fonksiyonilite kaybına neden olarak *infertilite* ve erken yaşlanmaya yol açaçağı, hem sağlık hem de nesiller açısından önemli risk faktörleri çıkaracağı ortaya konmuştur. Bu araştırma ile diyet kompozisyonunun erkek yavrulardaki etkileri, özellikle sütten kesme yaşı ve cinsel olgunluk yaşında organizmada meydana getireceği farklılıklar gösterilmiş olup literatürlere katkıda bulunulacağı düşünülmektedir. Araştırmanın diğer deneysel çalışmalarda ışık tutacağı ön görülmektedir.

ÖZET

Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Gebe Sıçanların Erkek Yavrularında Bazı Metabolik Değerlerin ve Testis Dokudaki Değişikliklerin İncelenmesi

Bu araştırma, Wistar albino sıçan ırkı annelerde YYD ile beslenmenin gebelikte de devam edilerek, elde edilen 20, 30 ve 90 günlük erkek yavrularda; canlı ağırlık artışı, serumda biyokimyasal (kolesterol, trigliserid, toplam protein, toplam glukoz, albümin) parametreler ve hormonal (testosteron, insülin, leptin) tayinler üzerine etkilerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Araştırmanın başında beş haftalık 20 adet sağlıklı dişi sıçan iki gruba ayrıldı. Çiftleşme öncesinden çiftleşme oluncaya kadar ve gebelik süresince YYD grubu kafeterya diyetle, kontrol grubu normal diyet kompozisyonu uygulandı. Gebelik sonunda her iki gruptada 20, 30 ve 90 günlük 6'ar adet erkek yavrular elde edildi. Deney sürecinde bütün gruplardaki sıçanların canlı ağırlıklarının nasıl değiştiği belirlendi. Deney sonunda tüm gruptaki sıçanlardan testis doku örnekleri ve giyotin yöntemiyle pıhtılaşması engellenmiş kan alındı. Alınan testis doku örnekleri, histolojik bulgular için %10' luk nötral formolin solüsyonunda fikse edildi. 5µ incelikte kesitler alınarak H&E ile bayanarak ışık mikroskobunda incelendi. Alınan kanlardan ise testosteron, insülin ve leptin hormonu analizi ELISA ile, kolesterol, trigliserid, toplam protein, toplam glukoz ve albümin biyokimyasal analizleri ise, biyokimyasal analizör yardımıyla değerlendirildi.

Deneyin gebelik dönemine kadar olan döneminde, annelerde YYD grubunda kontrol grubuna göre ağırlık artışı belirlendi. Yavrular doğduktan sonra, 20 günlük kontrol grubunda YYD grubuna göre artış belirlendi ($p<0.001$). 30 günlük YYD grubunda kontrol grubuna göre artış görüldü($p<0.05$). 90 günlük gruplar arasında herhangi bir değişiklik görülmedi. Kan testosteron düzeyi, 90 günlük YYD grubunda kontrol grubuna göre azalma belirlendi ($p<0.001$). Kan insülin düzeyi ve kan leptin düzeyi ise tüm gruplarda değişiklik göstermedi. Biyokimyasal bulgularda, 20, 30 ve 90 günlük kontrol gruplarında, ALT, AST, albümin ve toplam protein değerleri, YYD gruplarına göre düşüş belirlendi. Trigliserid seviyesi 20 günlük kontrol grubunda YYD grubuna göre artış gösterdi ($p<0.001$). Kolesterol seviyesi 20 günlük kontrol grubunda YYD grubuna göre artış gösterdi ($p<0.001$). İncelenen testis doku histolojik bulguları sonucunda 20. gün ve 30. gün kontrol ve YYD erkek sıçan gruplarında uyumluluk gözlemlendi. 90. gün YYD erkek sıçan grubunda spermatozoon yoğunluklarında kontrol grubuna göre belirgin azalmalar gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: Obezite, Testis, Testosteron, Yüksek Yağlı Diyet

SUMMARY

Investigation of Changes in Some Metabolic Values and Testicular Tissue in the Male Offspring of Pregnant Rats Fed With High-Fat Diet

This research was continued in the Wistar rat race feeding mothers HFD pregnancy, obtained 20, 30 and 90 day old male offspring; increase in body weight, serum biochemical (cholesterol, triglycerides, total protein, total glucose, albumin) and hormonal parameters (testosterone, insulin, leptin) was conducted to determine the effect on the determination of cost.

Five weeks beginning of the study, 20 healthy female rats were divided into two groups. until mating before mating and during pregnancy cafeteria diet HFD group, the control group were treated with normal diet composition. At the end of pregnancy in both groups 20, 30 and 90 day 6 male offspring were obtained. In the experimental process, determined how the change of body weight of rats in all groups. Experiment with testicular tissue samples and guillotine at the end of the clotting process in all groups of rats were blocked blood. Taken testicular tissue samples for histologic findings A 10% were fixed in neutral formalin solution. 5µ on thin sections were examined under a light microscope bayanarak with H & E. Testosterone is taken from the blood, insulin and leptin hormone analysis, ELISA, cholesterol, triglycerides, total protein, albumin and total glucose and biochemical analyzes were evaluated with biochemical analyzer.

Period up to try pregnancy, maternal weight gain was determined according to the HFD control group. After the pups are born, the increase in the HFD group compared to the 20 days control group ($p < 0.001$). increase compared to the HFD control group was 30 days ($p < 0.05$). 90 Any change in daily groups were not observed. Blood testosterone levels were determined by the reduction in 90-day HFD group than the control group ($p < 0.001$). The blood insulin levels and blood leptin levels were unchanged in all groups. Biochemical findings, 20, 30 and 90 days in the control group, ALT, AST, albumin and total protein values were determined according to the HFD group fall. Triglyceride levels showed an increase compared to 20 days in the control group HFD group ($p < 0.001$). Cholesterol levels were increased in the HFD group compared to the control group 20 days ($p < 0.001$). After examination of testicular tissue compatibility histologic findings were observed in male rats at the 20th day and the 30th day control and HFD group. 90 days in male rats significantly decreased compared to the HFD group in sperm concentration was observed in the control group.

Keywords: High Fat Diet, Obesity, Testes, Testosterone

KAYNAKLAR

AGARWAL A (2005). Role of oxidative stress in female reproduction, center for advanced research in human reproduction, infertility, and sexual function. *Biomed central,* **3:** 28.

AHIMA RS, DUSHAY J, FLIER SN, PRABAKARAN D, FLIER JS (1997). Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest,* **99:** 391-395.

AHREN B, SCHEURINK AJ (1998). Marked hyperleptinemia after high-fat diet associatedwith severe glucose intolerance in mice. *European Journal of Endocrinology*, **139:**461-467.

AL-MAGHREBI M, RENNO WM (2016). Altered expression profile of glycolytic enzymesduring testicular ischemia reperfusion injury is associated with the p53/TİGAR pathway: effect of fructose 1,6 diphosphate. *PeerJ*, **4:** 2195.

ALTUN A (2013). Azospermik olgulardan alınan tese dokularının ultrastrüktürel incelenmesi ve nos izoformlarının etkisinin değerlendirilmesi. İstanbul Bilim Üniversitesi SBE Histoloji ve Embriyoloji ABD, Yüksek Lisans Tezi.

RAMALHO-SANTOS J (2009). Testicular mitochondrial alterations in untreated streptozotocin-induced diabetic rats. *Elsevier BV and Mitochondrion,* **9:** 41-50.

ARIKAWE AP, OYERINDE A, OLATUNJI-BELLO II, OBIKA LFO (2012). Streptozotocin diabetes and insülin resistance impairment of spermatogenesis in adult rat testis. *Niger. J Physiol Sci*, **27:** 171-179.

ARNON L, HAZUT N, TABACHNIK T, WELLER A, KOREN L (2016). Maternal testosterone and reproductive outcome in a rat model of obesity. *Theriogenology xxx*, **2016:** 1-6.

BANKS WA, McLAY RN, KASTIN AJ, SARMIENTO U, SCULLY S (1999). Passage of leptin across the blood-testis barrier. *AM J Physiol,* **276:** 1099-1104.

BANKS WA, COON AB, ROBINSON SM (2004). Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain

barrier. *Diabetes*, **53:** 1253-1260.

BASARAN AB (2013*).* OSMANGAZI UNIVERSITESI TIP FAKULTESI TIBBI BIYOLOJI ABD, *DENEY HAYVANLARI ve LABORATUVAR TEKNIKLERI*. 1.Baskı, Bölüm 5, *Nisan Kitabevi*, ESKISEHIR.

BERNAL AB, VICKERS MH, HAMPTON MB, POYNTON RA, SLOBODA DM (2010). Maternal undernutrition significantly ımpacts ovarian follicle number and increases ovarian oxidative stress in adult rat offspring. *Plos One*, **5:** 12.

BERRAONDO B, BONAFONTE A, FERNANDEZ-OTERO MP, MARTINEZ JA (1997). Effects on energy utilization of a β_3 –adrenergic agonist in rats fed on a cafeteria diet. *Eating Weight Disord*, **2:** 130-137.

BJORBAEK C, ELMQUIST JK, FRANTZ JD, SHOELSON SE, FLIER JS (1998). İdentification of SOC-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Molecular Cell*, **1:** 619-625.

BRAY GA (2004). Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, **89:** 2583-2589.

BRINGHENTI I, MORAES-TEIXEIRA JA, CUNHA MR, ORNELLAS F, MANDARIM- de-LACERDA CA, AGUILA MB (2013). Maternal obesity during the preconception and early life periods alters pancreatic development in early and adult life in male mouse offspring. *Plos One*, **8:** e55711.

CAI D (2013). Neuroinflammation and neurodegeneration in overnutrion-induced diseases. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **24:** 40-48.

CAMMISOTTO PG, GELINAS Y, DESHAIES Y, BUKOWIECKI LJ (2005). Regulation of leptin secretion from white adpocytes by insülin, glycolytic substrates, and amino acids. *J Physiol Endocrinol Metab* **289:** 166-171.

CAMPBELL TW (2006). CLINICAL CHEMISTRY OF MAMMALS, *LABORATORY ANIMALS AND MISCELLANEOUS SPECIES*, THRALL MA, EDITOR, VETERINARY HEMATOLOGY AND CLINICAL CHEMISTRY. USA, *Blackwell Publishing*, p.:463-778.

CANKORKMAZ L, KOYLUOGLU G, OZER H, YILDIZ E, SUMER Z, OZDEMIR O (2009). The role of apoptosis and protective effect of carnitine in contralateral testicular injury in experimental unilateral testicular torsion. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, **15(6):** 529-534.

CAPRIO M, ISIDORI AM, CARTA AR, MORETTI C, DUFAU ML, FABBRI A (1999). Expression of functional leptin leptin receptors in rodent leydig cells. *Endocrinology* **140:** 4939-4947.

CENTER SA (2007). İnterpretation of liver enzymes. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **37:** 297-333.

CHAMPE PC, HARVEY RA, BIOCHEMİSTRY (1994). *BIYOKIMYA*, TOKULLUGIL A, DIRICAN M, ULUKAYA E, *Nobel Tıp Kitabevleri*, **s.:** 234.

CHEHAB FF (1997). The reproductive side of leptin. *Nat. Med.* **3:** 952-953.

CHU DM, ANTONY KM, MA J, PRINCE AL, SHOWALTER L, MOLLER M, AAGAARD KM (2016). The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet , *Genome Medicine*, **8:**77.

CREW RC, WADDELL BJ, MARK PJ (2016). Maternal obesity induced by a 'cafeteria'diet in the rat does not increase inflammation in maternal, placental or fetal tissues in late gestation. *Placenta*, **39:** 33-40.

CROXFORD TP, MCCORMİCK NH, KELLEHER SL (2011). Moderate zinc deficiency reduces testicular zip6 and zip 10 abundance and impairs spermatogenesis in mice. *J. Nutr*., **141:** 359-365.

CAYIR A, ATAK N, KOSE SK (2011). Assessment of obesity frequency and related factors on individuals attending to the department of nutrition and dietetics. *Medical Sciences*, **64(1):** 13-19.

DA SILVA N, SMITH TB (2015). Exploring the role of mononuclear phagocytes in the epididymis. *Asian Journal of Andrology*, **17:** 591-596.

DARE BJ, CHUKWU RO, OYEWOPO AO, MAKANJUOLA VO, OLAYINKA PO, AKINRINADE ID, OLANIYAN TO, OMOTOSO OD, SHAFE MO, OGUNDELE OM, BEREMAKO OO, ADEH MN (2012). Histological integrity of the testis of adult wistar rats (rattus norvegicus) treated with garcinia kola. *Reprod Sys Sexual Disorders*, **2012:** 1-4.

DAVIDSON LM, MILLAR K, JONES C, FATUM M & COWARD K (2015). Deleterious effects of obesity upon the hormonal and molecular mechanisms controlling spermatogenesis and male fertility. *Human Fertility*, **18(3):** 184-193.

DE LIMA JUNIOR MM, BEZERRA EA, TICIANELI JG (2016). Cardiovascular rısk in men aged over 40 in boavista, brasil. *İnt J Prev Med,* **7:** 42-46.

DONMEZ N, KARSLI MA (2004). Effects of protein restriction on the live weight gain and some blood parameters in mature and immature rats. *YYU Vet Fak Derg*, **15:** 83-86.

DROLET R, MORİN M, FONTAİNE M (1984). Hypoglycemia: a factor associated with low survival rate of neonatal piglets infected with transmissible gastroenteritis virüs. *Can J Comp Med*, **48:** 282-285.

DUKEMEDICINE (2015). Surface anatomy of the inguinal region. Erişim Adresi: [http://web.duke.edu/anatomy/lab07/lab7.html]. Erişim Tarihi: 10.25.2015.

DUKES HH (2004). CORNELL UNIVERSITY PRESS PHYSIOLOGY, *DUKES VETERİNER FİZYOLOJİ*, REECE WO, 12. BASKI, YILDIZ S, (2008), 1. BASKI, *Medipres Matbaacılık.*

DUPONT C, CORDIER AG, JUNIEN C, MANDON-PEPIN B, LEVY R, CHAVATTE-PALMER P (2012). Maternal environment and the reproductive function of the offspring. *Therigenology*, **78:** 1405-1414.

EHRENBERG HM, IAMS JD, GOLDENBERG RL, NEWMAN RB, WEINER SJ, SIBAI BM, CARITIS SN, MIODOVNIK M, DOMBROWSKI MP (2009). Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Nin Public Access Obstet Gynecol* **113(1):** 48-52.

EISENEGGER C, HAUSHOFER J, FEHR E (2011). The role of testosterone in social interaction. *Trends Cogn Sci*, **15:** 263-271.

EL-HEFNAWY T, IOFFE S, DYM M (2000). Expression of the leptin receptor during germ cell development in the Mouse testis. *Endocrinology***, 141:** 2624-2630.

ELSHAARI FA, ELFAGIH RI, SHERIFF DS, BARASSI IF (2012). Testicular torsion-detorsion-histological and biochemical changes in rat testis. *J Cytol Histol*, **3:** 1-6.

EMER E (2014). Testosteron ve dehidroepiandrosteronun sıçanlarda kalp dokusu ve oksidatif stres parametrelerine etkisi. Ankara Üniversitesi SBE Disiplinlerarası Adli Bilimler ABD, Doktora Tezi.

FAN W, BOSTON BA, KESTERSON RA, HRUBY VJ, CONE RD (1997). Role of melanocortinergic neurons

in feeding and agouti obesity syndrome. *Nature*, **385:** 165-168.

FERNANDEZ CDB, BELLENTANI FF, FERNANDES GSA, PEROBELLI J, FAVERETO APA, NASCIMENTO AF, CICOGNA AC, KEMPINAS WDG (2011). Diet- induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **9:** 1-10.

FRANCO JG, FERNANDES TP, ROCHA CPD, CALNIVO C, PAZOS-MOURA CC, LISBOA PC, MOURA EG, TREVENZOLI IH (2012). Maternal high-fat diet induces obesity and adrenal and thyroid dysfunction in mal erat offspring at weaning. *J Physiol*, **590:** 5503-5518.

GALLOU-KABANI C, VIGE A, GROSS M-S, BOILEAU C, RABES J-P, FRUCHART-NAJIB J, JAIS J-P, JUNIEN J (2006). Resistance to high-fat diet in the female progeny of obese mice fed a control diet during the periconceptual, gestation, and lactation periods. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **292:** 1095-1100.

GE ZJ, LIANG QX, HOU Y, HAN ZM, SCHATTEN H, SUN QY, ZHANG CL (2014). Maternal obesity and diabetes may cause dna methylation alteration in the spermatozoa of offspring in mice. *Reproductive Biology and Endocrinolgy*, **12:** 1-8.

GNESSI L, FABBRI A, SPERA G (1997). Gonadol peptides as mediators of development and functional control of the testis: an integrated system with hormones and environment. *Endocrine*, **18:** 541-609.

GONZALEZ-CARTER D, GOODE AE, FİAMMENGO R, DUNLOP IE, DEXTER DT, PORTER AE (2016). Inhibition of leptin-obr interaction does not prevent leptin translocation across a human blood-brain barrier model. *Journal of Neuroendocrinology*, **28:** 1-12.

GROSMAN H, FABRE B, LOPEZ M, SCORTICATI C, SILVA ML, MESCH V, MAZZA O & BERG G (2016). Complex relationship between sex hormones, insülin resistance and leptin in men with and without prostatic disease. *The Aging Male*, **19:** 40-45.

GUNATHILAKE R, OLDMEADOW C, MCEVOY M, INDER KJ, SCHOFIELD PW, NAIR BR, ATTIA J (2016). The association between obesity and cognitive function in older persons: how much is mediated by inflammation, fasting plasma glucose, and hypertriglyceridemia. *J Gerentol A Biol Sci Med Sci*, **0:** 1-6.

GUYTON AC, HALL JE, MISSISSIPPI UNIVERSITY PHYSIOLOGY, *GUYTON ve HALL TIBBI FIZYOLOJI* ALICAN I, SOLAKOĞLU Z, YEGEN BC, (2013), 12. BASKI, Bölüm 80, **s:** 979-983, *No-bel Matbaacılık.*

GUNAYDIN S (2013). A review of the effects of maternal obesity on mother and child. *Ulusal Tez Merkezi,* 361494, **s:** 86.

HAMMOUD AO, GIBSON M, PETERSON CM, MEIKLE AW, CARRELL DT (2008). Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literatüre. *Reproductive Endocrinology and İnfertility,* **90:** 897-904.

HOENIG M, MCGOLDRICK JB, DE BEER M, DEMACKER PNM, FERGUSON DC (2006). Activity and tissue-specific expression of lipases and tumor-necrosis factor-α in lean and obese cats. *Dom Anim Endocrinol*, **30:** 333-344.

HOWIE GJ, SLOBODA DM, REYNOLDS CM, VICKERS MH (2013). Timing of maternal exposure to a high fat diet and development of obesity and hyperinsulinemia in male rat offspring: same metabolic phenotype, different developmental pathways. *J of Nutrition and Metabolism,* **517384:** 1-11.

IRANLOYE BO, ARIKAWE AP, ROTIMI G, SOGBADE AO (2011). Anti-diabetic and anti-oxidant effects of zingiber officinale on alloxan-induced and insülin-resistant diabetic male rats. *Nig J Physiol Sci*, **26:** 089-096.

ISIDORI AM, CAPRIO M, STROLLO F, MORETTI C, FRAJESE G, ISIDORI A, FABBRI A (1999). Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *The Jornal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* **84:** 3673-3680.

IWASA T, MATSUZAKI T, TUNGALAGSUVD A, MUNKHZAYA M, YILIYASI M, KATO T, KUWAHARA A, IRAHARA M (2016). Effects of chronic testosterone administration on body weight and food intake differ among pre-pubertal, gonadal-intact, and ovariectomized female rats. *Behavioural Brain Research*, **309:** 35-43.

JOHNSEN SG (1970). Testicular biopsy score count—a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonodal males. *Hormones,* **1:** 2-25.

JUNIOR SR, FILHO AD, ALCANTARA TM, RADDI TB, SILVA LBB (2010). Testicular histology after intestinal pedicle flap (cecum) apposition in rats. *Acta Cirurgica Brasileria*, **25:** 242-248.

KALKAN Y, TUMKAYA L, BOSTAN H, TOMAK Y, ALTUNER D, BAS O, ZORBA OU, UZUN H (2012). Yetişkin sıçanlarda testis hücreleri ve kalsinörin immunopozitifliği üzerine ketaminin etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg,* **7:** 7-17.

KETTERSON ED, NOLAN V, SANDELL M (2005). Testosterone in females: mediator of adaptive traits, constraint on sexual dimorphism, or both?. *Am Naturalist*, **66:** 85-98.

KLOK MD, JAKOBSDOTTIR S, DRENT ML (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Endocrinology*, **8:** 21-34.

KOCAK A (2013). The relationship between insülin resistance and leptin, interleukin-6, hs- crp and fibrinogen in obese and non-obese inviduals: a case control study. *Ulusal Tez Merkezi*, 414783, **s:** 106.

KOJIMA S, CATAVERO C, RINAMAN L (2016). Maternal high-fat diet increases independent feeding in pre-weanling rat pups. *Physiology & Behavior*, **157:** 237-245.

KORKUT SC (1998). CD38 levels on a tumor model-nad metabolism alterations on an animal model. *Ulusal Tez Merkezi*, 71204, **s:** 101.

KRUDE H, GRUTERS A (2000). İmplications of proopiomelanocortin (pomc) mutations in humans: the pomc deficiency syndrome. *Trends Endocrinol Metab*, **11:** 15-22.

LAKER MF, CLINICAL CHEMISTERY, (1996). *KLINIK* BIYOKIMYA, ULUKAYA E, *Günes & Nobel*.

LANGIE SA, ACHTERFELDT S, GORNIAK JP, HALLEY-HOGG KJ, OXLEY D, VAN SCHOOTEN FJ, GODSCHALK RW, MCKAY JA, MATHERS JC (2013). Maternal folate depletion and high-fat feeding from weaning affects DNA methylation and DNA repair in brain of adult offspring. *Faseb J*, **27(8):** 3323-3334.

LEIBEL RL (1997). Single gene obesities in rodents: possible relevance to human obesity. *J Nutr.*, **127(9):** 1908.

LILJA J (2008). Reproductive system hormonal regulation of spermiogenesis. Erişim Adresi:

[http://www.austincc.edu/apreview/PhysText/Reproductive.html]. Erişim Tarihi: 1/8/2008.

LIU Y, ZHAO W, GU G, LU L, FENG J, GUO Q, DING Z (2014). Palmitoyl-protein thiosterase 1 (ppt1): an obesity-induced rat testicular marker of reduced fertility.*Molecular Reproduction & Development,* **81:** 55-65.

LOEB WF (1989). *CLINICAL CHEMISTRY OF LABORATORY RODENTS AND RABBITS*. IN KANEKO JJ (ED.), CLINICAL CHEMISTRY OF DOMESTIC ANIMALS. SAN DIEGO: ACADEMIC PRESS.

LOPEZ IP, MARTI A, MILAGRO FI, ZULET MIA, MORENO-ALIAGA MJ, MARTINEZ JA, MIGUEL CD (2003). DNA microarray analysis of genes differantially expressed in diet-induced (cafeteria) obese rats. *Obes Res,* **11:** 188-194.

LUNA LG (1968). AMERICAN REGISTRY OF PATHOLOGY, *MANUAL OF HISTOLOGIC STAINING METHODS OF THE ARMED FORCES INSTITUTE OF PATHOLOGY,* Third Edition.

MAH PM, WITTERT GA (2010). Obesity and testicular function. *Molecular and Cellular Endocrinology,* **316:** 180-186.

MALKIN CJ, PUGH PJ, JONES TH, CHANNER KS (2003). Testosterone for secondary prevention in men with ischaemic heart disease?. *Q J Med,* **96:** 521-529.

MASUYAMA H, MITSUI T, NOBUMOTO E, HIRAMATSU Y (2015). The effects of high-fat diet exposure in utero on the obesogenic and diabetogenic traits through epigenetic changes in adiponectin and leptin gene expression for multiple generations in female mice. *Endocrinology*, **156(7):** 2482-2491.

MCLACHLAN RI, RAJPERT E-MEYTS D, HOEI-HANSEN CE, DE KRETSER DM, SKAKKEBAEK NE (2007). Histological evaluation of the human testis-approaches to optimizing the clinical value of the assessment: Mini Review. *Human Reproduction,* **1:** 2-16.

MUCELLINI AB, GOULARTE JF, CUNHA ACDAD, CACERES RC, NOSCHANG C, BENETTI CDS, SILVEIRA PP, SANVITTO GL (2014). Effects of exposure to a cafeteria diet during gestation and after weaning on the metabolism and body weight of adult male offspring in rats. *British Journal Of Nutrition,* **111:** 1499-1506.

MULAZIMOGLU SB, IDE T, ASLAN S (2012). Ratlarda Üreme. *Journal of Clinical and Analytical Medicine,* **s:** 39-44.

NATHANIELSZ PW, FORD SP, LONG NM, VEGA CC, REYES-CASTRO LA, ZAMBRANO E (2013). İnterventions designed to prevent adverse programming outcomes resulting from exposure to maternal obesity during development. *Nutr Rev,* **71:** 78-87.

OBEN JA, MOURALIDARANE A, SAMUELSSON A-M, MATTHEWS PJ, MORGAN ML, MCKEE C, SOEDA J, FERNANDEZ-TWINN DS, MARTIN-GRONERT MS, OZANNE SE, SIGALA B, NOVELLI M, POSTON L, TAYLOR PD (2010). Maternal obesity during pregnancy and lactation programs the development of offspring non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Journal Of Hepatology,* **52:** 913-920.

OZGUNER M, SENOL A, URAL M, ISLER M (2004). Deneysel hipertiroidinin erişkin sıçan testis dokusunda oluşturduğu histolojik değişiklikler. *SDU Tıp Fak Derg,* **11:**1-6.

PANTASRI T, NORMAN RJ (2014). The effects of being overweight and obese on female reproduction. *Gynecol Endocrinol*, **30:** 90-94.

PARENTE LB, AGUILA MB, MANDARIM-DE-LACERDA CA (2008). Deleterious effects of high-fat diet on perinatal and postweaning periods in adult rat offspring.*Clin Nutr,* **27:** 623-634.

PASQUALI R, PELUSI C, GENGHINI S, CACIARI M, GAMBINERI A (2003). Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*, **9:** 359-372.

PHILIPS GB, JING TY, RESNICK LM, BARBAGALLO M, IARAGH JH, SEALEY JE (1993). Sex hormones and haemostatic rısk factors for coronary heart disease in men with hypertension. *J Hypertens,* **11:** 699-702.

PICO C, OLIVER P & SANCHEZ J (2007). The intake of physiology doses of leptin during lactation in rats prevents obesity in later life. *Int J Obes*, **31:** 1199-1209.

PLAGEMANN A (2005). Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity. *Physiological Behavior*, **86:** 661-668.

PLAGEMANN A, HARDER T, BRUNN M (2009). Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol*, **589:** 4963-4976.

QUSENBERRY KE, CARPENTER JW (2003). ST. LOUIS, SAUNDERS, *FERRETS, RABBITS, AND RODENTS CLINICAL MEDICINE AND SURGERY*, **s.:** 330-8.

RODRIGUEZ JS, RODRIGUEZ-GONZALEZ GL, REYES-CASTRO LA, IBANEZ C, RAMIREZ A, CHAVIRA R, LARREA F, NATHANIELSZ PW, ZAMBRANO E (2012). Maternal obesity in the rat programs male offspring explarotory, learning and motivation behavior: prevention by dietary intervention pre-gestation or in gestation. *Int J Devl Neuroscience*, **30:** 75-81.

RODRIGUEZ-GONZALEZ GL, REYES-CASTRO LA, VEGA CC, BOECK L, IBANEZ C, NATHANIELSZ PW, LARREA F, ZAMBRANO E (2014). Accelerated aging of reproductive capacity in mal erat offspring of protein-restricted mothers is associated with increased testicular and sperm oxidative stress. *AGE*, **36:** 9721.

ROSENBAUM M, GOLDSMITH R, BLOOMFIELD D, MAGNANO A, WEIMER L, HEYMSFIELD S, GALLAGHER D, MAYER L, MURPHY E, LEIBEL RL (2005). Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest*, **115:** 3579-3586.

RUSKEBUSCH Y (1991). NATIONAL VETERINARY COLLEGE, PHYSIOLOGY OF SMALL AND LARGE ANIMALS, HORMONES OF TESTES, B. C. DECKER, INC., PHILADELPHIA, HAMILTON.

SACCA A, PASTORE L, ROSCIGNO M, NASPRO R, PELLUCCHI F, FUSCHI A, MARUCCIA S, TERRITO A, PISANO F, ZANGA L, CAPITANIO E, CARBONE A, FUSI F, CHINAGLIA D, DA POZZO LF (2016). Conventional testicular sperm extraction (TESE) and non-obstructive azoospermia: is there still a chance in the era of microdissection TESE? Results from a single non-acedemic community hospital. *Andrology*, **4:** 425-429.

SANCHEZ I, REYNOSO-CAMACHO R, SALGADO LM (2015). The diet-induced metabolic syndrome is accompanied by whole-genome epigenetic changes. *Genes Nutr*, **10:**21.

SANCHEZ J, PRIEGO T & PAULOU M (2008). Oral supplementation with physiological doses of leptin during

lactation in rats improves insülin sensitivity and affects food preferences. *Endocrinology*, **149:** 733-740.

SCHEMMEL R, MICKELSEN O, GILL JL (2015). Dietary obesity in rats: body weight and body fat accretion in seven strains of rats. *The Journal Of Nutrition*, **100:** 1041-1048.

SCHRAUWEN P, WESTERTERP KR (2000). The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nutr*, **84:** 417-427.

SHARP PE, LA REGINA MC (1998). WASHINGTON UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE/ST. LOUIS, MISSOURI, *THE LABORATORY RAT*. SUCKOW MA, EDITOR, *CRC Press*, s.:16.

SIKKA SC, RAJASEKERAN M, HELLSTROM WJG (1995). Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *Journal of Andrology*, **16:** 464-468.

SLOBODA DM, HOWIE GJ, PLEASANTS A, GLUCKMAN PD, VICKERS MH (2009). Pre-and postnatal nutritional histories influence reproductive maturation and ovarian function in the rat. *Plos One*, **4(8):** e6744.

SPICER LJ (2001). Leptin: a possible metabolic signal affecting reproduction. *Domestic Animal Endocrinology*, **21:** 251-270.

SRINIVASAN M, KATEWA SD, PALANIYAPPAN A, PANDYA JD, PATEL MS (2006). Maternal high fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndromelike phenotype in their adulthood. *American Journal of Physiology*, **291:** E792-799.

STRANAHAN AM, HAO S, DEY A, YU X, BABAN B (2016). Blood-brain barrier breakdown promotes macrophage infiltration and cognitive impairment in leptin receptor-deficient mice. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **0(00):** 1-14.

SZCZESNA M, ZIEBA DA (2015). Phenomenon of leptin resistance in seasonal animals: the failure of leptin action in the brain. *Domestic Animal Endocrinology*, **52:** 60-70.

TASYUREK E (2014). Investigation of the effect of dhea and forskolin treatment on body weight, lipoprotein lipase, free fatty acids, free t3, free t4, ast, alt, triglyceride and insülin resistance in diet-induced obesity in rats. *Ulusal Tez Merkezi*, 376791, **s:** 88.

TCHERNOF A, DESPRES J-P, BELANGER A, DUPONT A, PRUD'HOMME D, MOORJANI S, LUPIEN PJ, LABRIE F (1995). Reduced testosterone and adrenal c19 steroid levels in obese men. *Metabolism,* **44:** 513-519.

TEKER HT (2014). Effects of maternal high fat diet on hypothalamus vascularite of their offspring. Mıddle East Technical University, Master of Science in Biotechnology, Ankara.

TENA-SEMPERE M, PINILLA L, GONZALEZ LC, DIEGUEZ C, CASANUEVA FF, AGUILAR E (1999). Leptin inhibits testosterone secretion from adult rat testis in vitro. *J Endocrinol,* **161:** 211-218.

TOMAS E, LIN YS, DAGHER Z (2002). Hyperglycemia and insülin resistance: possible mechanisms. *Annals of the New York Acedemy of Sciences,* **967:** 43-51.

TURAN A (2014). Determination of hepatoprotective and antioxidant role of dried fig (Ficus carica L.) ethylalcohol induced in rat. *Ulusal Tez Merkezi,* 390587, **s:** 146.

TUFEK NH (2013). Investigation of the effect of thymoquinone and indole—3-carbinol using the stereological methods in high-fat diet-induced obesity model on rat testis. *Ulusal Tez Merkezi,* 352798, **s:**162.

USTA A, ORUÇ H, METE GA (2012). The effect of leptin on testis germ cells of new born rats: a light microscopic study. *Pamukkale Medcal Journal,* **5:** 75-83.

UNER AG (2009). Farelerde leptinin lenfosit alt tipleri üzerine in vivo etkileri. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.

WENG DY, ZHANG Y, HAYASHI Y, KUAN C-Y, LIU C-Y, BABCOCK G, WENG W-L, SCHWEMBERGER S, KAO WW-Y (2008). Promiscuous recombination of LoxP alleles during gametogenesis in cornea Cre driver mice. *Molecular Vision,* **14:** 562-571.

WORLD HEALTH ORGANIZITION (2016). Obesity. Erişim Adresi: [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/]. Erişim Tarihi: 15/8/2016.

VETTOR R, PERGOLA GD, PAGANO C, ENGLARO P, LAUDADIO E, GIORGINO F, BLUM WF, GIORGINO R, FEDERSPIL G (1997). Gender differences in serum leptin in obese people: relationships with testosterone, body fat distribution and insülin sensitivity. *Eur J Clin Invest,* **27:** 1016-

1024.

VIGUERAS-VILLASENOR RM, ROJAS-CASTANEDA JC, CHAVEZ-SALDANA M, GUTIERREZ-PEREZ O, GARCIA-CRUZ ME, CUEVAS-ALPUCHE O, REYES-ROMERO MM (2011). Alterations in the spermatic function generated by obesity in rats. *Acta Histochem*, **113:** 214-220.

VOGT MC, PAEGER L, HESS S, STECULORUM SM, AWAZAWA M, HAMPEL B, NEUPERT S, NICHOLLS HT, MAUER J, HAUSEN AC, PREDEL R, KLOPPENBURG P, HORVATH TL, BRUNING JC (2014). Neonatal insülin action impairs hypothalamic neurocircuit formation in response to maternal high fat feeding. *Cell*, **156:** 495-509.

VOLPATO AM, SCHULTZ A, MAGALHAES-DA-COSTA E, CORREIA MLDG, AGUILA MB, MANDARIM-DE-LACERDA CA (2012). Maternal high-fat diet programs for metabolik disturbances in offspring despite leptin sensitivity. *Neuroendocrinology*, **96:** 272-284.

YAGBASAN A (2009). The evalutaion of the relationship between hypothalamopituitary-adrenal and thyroid hormon axis and obesity parameters and insülin resistance in different obesity stages. *Ulusal Tez Merkezi*, 307180, **s:** 55.

YESSOUFOU A, MOUTAIROU K (2011). Maternal diabetes in pregnancy: earl and long-term outcomes on the offspring and the concept of "metabolic memory". *Hindawi Publishing Corporation*, **2011:** 1-12.

YILMAZ B (1999). ANKARA UNIVERSITESI VETERINER FAKULTESI FIZYOLOJI ABD, *HORMONLAR ve UREME FIZYOLOJISI*, 1. BASKI, *Feryal Matbaacılık,* ANKARA.

YILMAZ B (2000). ANKARA UNIVERSITESI VETERINER FAKULTESI FIZYOLOJI ABD, *FIZYOLOJI*, 2. BASKI, *Feryal Matbaacılık*, ANKARA.

ZHENG J, XIAO X, ZHANG Q, YU M, XU J, WANG Z, QI C, WANG T (2015). Maternal and post-weaning high-fat, high-sucrose diet modulates glucose homeostasis and hypothalamic POMC promoter methylatıon in mouse offspring. *Metab Brain Dis*, **30(5):** 1129-1137.

ZUMOFF B (1990). Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, **71:** 929-931.

EKLER

Etik-1. Etik Raporu

ORTA DOĞU TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARLARI

KARAR SAYISI : 01	**KARAR TARİHİ: 05.01.2015**
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Çiğdem Altınsaat'ın Etik-2015/01 no'lu " Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Gebe Sıçanların Erkek Yavrularındaki Üreme İşlevi Ve Testislerde Meydana Gelen Değişikliklerin İncelenmesi" başlıklı araştırma projesinin etik başvurusu değerlendirilmiştir. Etik Kurul'un sayı ve kullanım amaçlarının ve projenin deney hayvanlarına ilişkin yönlerinin O.D.T.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde belirtilen "Hayvan Deneyleri ile İlgili Etik İlkeler" dikkate alınarak hazırlandığı saptanmıştır. Bu değerlendirme sonucu çalışmanın yapılmasının hayvan etiği açısından uygun olduğu oy çokluğu/oy birliği ile onaylanmıştır.	
Prof. Dr. Gülay Özcengiz Başkan	Doç.Dr.Mesut Muyan Üye,Başkan Vekili
Prof. Dr. Orhan Adalı Üye	Prof. Dr. Vasıf Hasırcı Üye
Prof. Dr. İnci Togan Üye	Jale Esin Sivil Üye
Doç. Dr. Senih Gürses Üye	Doç. Dr. Barış Parkan Üye
Doç.Dr.Sreeparna Banerjee Üye	Şakir Yıldıran Vet. Hekim, Üye

ÖZ GEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Şakir

YILDIRAN

Afyon/Sandıklı, 03.09.1984

TC

Evli

Tecilli

sakiryildiray@gmail.com, 05059822184

II. Eğitimi

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2008
Burdur Tefenni İbrahim Kafesoğlu Lisesi	2001
Burdur Hasanpaşa İlköğretim Okulu	1995
Yabancı dili	İngilizce

III. Ünvanları

Veteriner Hekim 2008

IV. Mesleki Deneyimi

2009-2010	Trabzon 48. Mot. P. Tug. Kom. Gıda Hijyen Denetleme Subayı ve Muayene Komisyon Başkanlığı Üyeliği
2011-2016	ODTÜ Biyolojik Bilimler Bölümü Deney Hayvanları Ünitesi Sorumlu Yöneticiliği ve ODTÜ HDYEK Üyeliği
2012-2016	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yüksek Lisans Öğrenciliği
2013-2016	ODTÜ Hayvan Refah Birimi Üyeliği

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI. Bilimsel İlgi Alanları

VII. Bilimsel Etkinlikleri

Verdiği konferans ya da seminerler

1- Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Deney Hayvanlarında Üreme 2014

VIII. Diğer Bilgiler

1- Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

2- Suni Tohumlama Sertifikası

3- ISO 22000-2005 Gıda Güvenliği Yönetim Sistemleri

4- ISO 9001-2000 Kalite Yönetim Sistemleri (HACCP)