



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TAVUK VE RAT KARACİĞERİNDE
YAĞ VE KARBONHİDRAT METABOLİZMALARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Füsun ERHAN

**HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Levent ERGÜN**

ANKARA

2020



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TAVUK VE RAT KARACİĞERİNDE
YAĞ VE KARBONHİDRAT METABOLİZMALARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Fusun ERHAN

HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Levent ERGÜN

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün
18L0239018 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ANKARA

2020

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

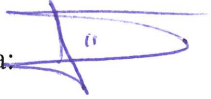
Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Tavuk ve Rat Karaciğerinde Yağ ve Karbonhidrat Metabolizmalarının Karşılaştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Füsun ERHAN

Tarih: 27.08.2020

İmza:



KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı’nda Doktora öğrencisi Füsun ERHAN tarafından hazırlanan “Tavuk ve Rat Karaciğerinde Yağ ve Karbonhidrat Metabolizmalarının Karşılaştırılması” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

	İmza	
	Jüri Başkanı	
İmza (Raportör)		İmza (Üye)
İmza (Üye)		İmza (Üye)

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

İmza

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	ix
Çizelgeler	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Karaciğerin Histolojisi	2
1.2. Hepatositler	8
1.2.1. Ratlarda Hepatositlerin Embriyonik Gelişimi	10
1.2.2. Tavuklarda Hepatositlerin Embriyonik Gelişimi	10
1.3. Metabolizma	11
1.3.1. Karaciğerde Karbonhidrat Metabolizması	12
1.3.2. Ratlarda ve Tavuklarda Karbonhidrat Metabolizması	16
1.3.3. Karaciğerde Yağ Metabolizması	20
1.3.4. Ratlarda ve Tavuklarda Yağ Metabolizması	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	30
2.1. Işık Mikroskopik İncelemeler	32
2.2. Histolojik Verilerin Değerlendirilmesi	33
2.3. İstatistiksel Analizler	34
3. BULGULAR	35
3.1. Işık Mikroskopik Bulgular	35
3.2. İstatistiksel Bulgular	50

4. TARTIŞMA	55
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	62
ÖZET	64
SUMMARY	66
KAYNAKLAR	68
EKLER	81
Ek-1 Etik Kurul Kararı	81
ÖZGEÇMİŞ	83



ÖNSÖZ

Karaciğer, sindirim kanalından emilen besinleri işleyen, depolayan, metabolizmayı destekleyen molekülleri üreten, moleküllerin birbirine dönüşmesi ve enerji dengesinin sağlanmasında merkezi rol oynayan bir organdır. Besin maddelerinin bağırsaktan emilen en basit kuruluştaki unsurları, karaciğerde vücuda uygun yapı maddeleri halinde tekrar sentezlenirler; örneğin glukoz glikojene, nonspesifik aminoasitler organizmaya uygun proteinlere çevrilirler. Çok çeşitli metabolizma olaylarını gerçekleştiren hepatositlerde protein sentezinde görevli ribozomlara, granüllü endoplazma retikulumuna ve Golgi kompleksine; bu yoğun metabolizma olayları için gerekli oksijen ve enerjiyi sağlayan mitokondriyonlara, yağ sentezinde görevli granülsüz endoplazma retikulumuna, lizozomun çeşitli tiplerine ve peroksizomlara bol miktarda rastlanır.

Vena porta yoluyla karaciğere gelen yağ asitleri, sinuzoidlerden Disse aralığına geçerek pinositozla hepatositlere alınır. Hücreye alınan bu pinositoz vezikülleri, granülsüz endoplazma retikulum kesecikleriyle kaynaşır ve esterleştirilerek trigliseridler oluşur. Aynı yolla kandan alınan aminoasitlerden de ribozomların yardımı ile granüllü endoplazma keseciklerinde proteinler sentezlenir. Granüllü ve granülsüz endoplazma keseciklerinin kaynaşmasıyla lipoproteinler şekillenir. Golgi'de yoğunlaşan ve membranla sarılı olarak ekzositozla hepatositten atılan bu lipoproteinler, Disse aralığı yoluyla ya lenf ya da sinuzoidlerin duvarından geçerek kana karışırlar ve kan lipoproteinleri şeklinde dolaşım yoluyla yağ dokularına taşınırlar. Yağ dokularında depo edilen yağın en büyük kısmının kaynağı karaciğerdir.

Karaciğer; canlıların büyümesini ve verimliliğini düzenleyen çeşitli metabolik işlemlerde görev alan kilit organdır. Hayvanların verim özellikleri dikkate alındığı zaman karaciğer karbonhidrat ve yağ metabolizmasının ne kadar önemli olduğu anlaşılır. Fötal ve erişkin dönemler karşılaştırmalı olarak ele alındığında araştırmadan elde edilecek bulguların verim özelliklerinin geliştirilmesinde yol

gösterici olabileceğı ve bu bilgiler sayesinde yağ ve karbonhidrat metabolizması konusunda temel bilgiler düzeyinde yeni ipuçları elde edilebileceğı düşünülmektedir.

Tez çalışmamda deneyimleri, değerli görüş ve katkıları ile bana yardımcı olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Levent ERGÜN'e, önerileri ve katkıları ile beni yönlendiren değerli hocalarım Prof. Dr. Hikmet ALTUNAY, Prof. Dr. Nevin KURTDEDE, Prof. Dr. Emel ERGÜN, Prof. Dr. Alev Gürol BAYRAKTAROĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet CEYLAN' a, Dr. Öğr. Üyesi Doğukan ÖZEN' e ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, tez çalışmam boyunca desteğıyle hep yanımda olan değerli arkadaşım Araş. Gör. Dr. Pınar AMBARCIOĞLU' na ve aileme teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

A. hepatica	Arteria Hepatica
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ALFA	Alfa
ASETİL KOENZİM A	Asetil KoA
ATP	Adenozin trifosfat
BETA	Beta
ER	Endoplazmik Retikulum
G6Paz	Glukoz-6-fosfataz
Glukoz	Transporter 2 GLUT2
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HH	Hamburger ve Hamilton
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipaz
PAS	Periyodik Asit Schiff
T4	Tiroksin
TCA	Trikarboksilik Asit
V. porta	Vena Porta
V. sentralis	Vena Sentralis
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
°C	Santigrad Derece
µm	Mikrometre

ŞEKİLLER

- Şekil 1.1.** Karaciğerin işlevsel birimleri ve hepatik asinüsün detaylı çizimi. 4
- Şekil 3.1. Erişkin rat (A) ve erişkin tavuk (B) karaciğer kesitleri.** K: Kiernan Aralığı, Yıldız: hepatositler. Üçlü Boyama. Bar:50 µm. **Erişkin rat (C), erişkin tavuk (D) karaciğer kesitleri.** Oklar: sinüzoidler, SV: santral ven. Hematoksilen-Eozin. Bar:50 µm. 35
- Şekil 3.2. 14 günlük rat fötusu (A) ile 14 günlük tavuk fötusu (B) karaciğer kesitleri.** SV: santral ven, Oklar: sinüzoidler. **18 günlük rat fötusu (C) ile 18 günlük tavuk fötusu (D) karaciğer kesitleri.** Ok başları: hepatosit, Oklar: sinüzoidler. Üçlü boyama. Bar: 100 µm. 36
- Şekil 3.3. 14 günlük rat fötusu (A) ile 14 günlük tavuk fötusu (B) karaciğer kesitleri.** Okbaşları: kan hücreleri, Oklar: sinüzoidler. **14 günlük rat fötusu (C) ile 14 günlük tavuk fötusu (D) karaciğer kesitleri.** Okbaşları: kan hücreleri, Oklar: hepatosit. Hematoksilen-Eozin. Bar: 50 µm. 37
- Şekil 3.4. Erişkin rat (A), 14 günlük rat fötusu (B), 18 günlük rat fötusu (C), erişkin tavuk (D), 14 günlük tavuk fötusu (E) ve 18 günlük tavuk fötusu (F) karaciğer kesitleri.** Oklar: Retiküler fibriller. A, D; Gomori. Bar: 100 µm, B,C,E,F; Gomori. Bar: 50 µm. 38
- Şekil 3.5. Erişkin rat (A) ve erişkin tavuk (B) karaciğer kesitleri.** Oklar: hepatositlerde kuvvetli PAS pozitif reaksiyon. PAS. Bar: 50 µm. 39
- Şekil 3.6. Erişkin rat (A) ve erişkin tavuk (B) karaciğer kesitleri.** Oklar: hepatositlerdeki glikojen granülleri. Best Karmin. Bar: 50 µm. 39
- Şekil 3.7. Erişkin rat (A) ve erişkin tavuk (C) hepatositlerinde kuvvetli PAS pozitif reaksiyon.** PAS. Bar: 50 µm. **Erişkin rat (B) ve erişkin tavuk (D) hepatositlerinde diastaz sindiriminden sonra PAS negatif reaksiyon.** Diastaz/PAS. Bar: 50 µm. 40
- Şekil 3.8. 14 günlük rat fötusu (A) ile 14 günlük tavuk fötusu (B) karaciğer kesitleri.** Yıldız: glikojen granülleri, Ok: mitotik aktivite, Ok başları: hepatosit. PAS. Bar: 50 µm. 41
- Şekil 3.9. 14 günlük rat fötusu (A) karaciğer kesiti.** Oklar: hepatositlerde Best karmin çok zayıf reaksiyon. Best karmin Bar: 50 µm. **Tavuk fötusu 14 günlük (B) karaciğer kesiti.** Oklar: hepatositlerde Best karmin pozitif reaksiyon. Best karmin. Bar: 50 µm. 41

- Şekil 3.10. 14 günlük rat fötusu (A), hepatositlerde PAS negatif reaksiyon, 14 günlük tavuk fötusu (C) hepatositlerde PAS pozitif reaksiyon. PAS. Bar: 50 µm. 14 günlük rat fötusu (B) ve 14 günlük tavuk fötusu (D) diastaz sindirimlerinden sonra hepatositlerde PAS negatif reaksiyon. Diastaz/PAS. Bar: 50 µm.** 42
- Şekil 3.11. 18 günlük rat fötusu (A) ile 18 günlük tavuk fötusu (B) karaciğer kesitleri. Oklar: hepatositlerde PAS pozitif reaksiyon. PAS. Bar:50 µm.** 43
- Şekil 3.12. 18 günlük rat fötusu (A) ile 18 günlük tavuk fötusu (B) karaciğer kesitleri. Oklar: hepatositlerde Best karmin pozitif reaksiyon. Best karmin. Bar: 50 µm.** 43
- Şekil 3.13. 18 günlük rat fötusu (A) hepatositlerinde PAS pozitif reaksiyon, 18 günlük tavuk fötusu (C) hepatositlerinde kuvvetli PAS pozitif reaksiyon. PAS. Bar: 50 µm. 18 günlük rat fötusu (B) ile 18 günlük tavuk fötusu (D) hepatositlerinde diastaz sindiriminden sonra PAS negatif reaksiyon. Diastaz/PAS. Bar: 50 µm.** 44
- Şekil 3.14. Erişkin rat (A) ve erişkin tavuk (B) hepatositlerinde Oil Red O pozitif lipid damlacıkları. Oklar: hepatositlerde Oil Red O pozitif lipid damlacıkları. Oil Red O. Bar: 50 µm.** 45
- Şekil 3.15. Erişkin rat (A, B) ve erişkin tavuk (C, D) hepatositlerinde pozitif lipid damlacıkları. Oklar: hepatositlerde pozitif lipid damlacıkları. A, C: Oil Red O. Bar: 50 µm. B, D: Sudan Black B. Bar: 50 µm.** 45
- Şekil 3.16. 14 günlük rat fötusu (A) ile 14 günlük tavuk fötusu (B) karaciğer kriyostat kesitleri. Oklar: hepatositlerde Oil Red O pozitif lipid damlacıkları. Oil Red O. Bar: 50 µm.** 46
- Şekil 3.17. 14 günlük rat fötusu (A, B) ile 14 günlük tavuk fötusu (C, D) karaciğer kriyostat kesitleri. Oklar: hepatositlerde Oil Red O pozitif lipid damlacıkları A, C: hepatositlerde pozitif lipid damlacıkları, Oil Red O. Bar: 50 µm. B, D: hepatositlerde pozitif lipid damlacıkları. Sudan Black B. Bar: 50 µm.** 47
- Şekil 3.18. 18 günlük rat fötusu (A) ile 18 günlük tavuk fötusu (B) hepatositlerinde Oil Red O pozitif lipid damlacıkları. Oklar: hepatositlerde Oil Red O pozitif lipid damlacıkları. Oil Red O. Bar: 50 µm.** 48

Şekil 3.19. 18 günlük rat fötusu (A, B) ile 18 günlük tavuk fötusu (C, D) hepatositlerinde pozitif lipid damlacıkları. Oklar: pozitif lipid damlacıkları. A, C: hepatositlerde pozitif lipid damlacıkları, Oil Red O. Bar: 50 µm. B, D: hepatositlerde pozitif lipid damlacıkları. Sudan Black B. Bar: 50 µm. 48

Şekil 3.20. Erişkin rat (A, D), 14 günlük rat fötusu (B, E) ve 18 günlük rat fötusu (C, F) karaciğer kesitleri. A, C: hepatositlerde PAS pozitif reaksiyon, PAS. Bar: 50 µm, B: hepatositlerde PAS negatif reaksiyon. PAS X40, D, E, F: hepatositlerde pozitif lipid damlacıkları. Oil Red O. Bar: 50 µm. 49

Şekil 3.21. Erişkin tavuk (A, D), 14 günlük tavuk fötusu (B, E) ve 18 günlük tavuk fötusu (C, F) karaciğer kesitleri. A, B, C: hepatositlerde PAS pozitif reaksiyon, PAS. Bar: 50 µm, D, E, F: hepatositlerde pozitif lipid damlacıkları. Oil Red O. Bar: 50 µm. 50

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Ratlara verilen temel besin maddeleri	31
Çizelge 2.2. Tavuklara verilen temel besin maddeleri	31
Çizelge 3.1. Erişkin rat ve tavuk hepatik lipid damlacığı sayımı sonuçları	51
Çizelge 3.2. 14 günlük rat fötusu ve 14 günlük tavuk fötusu hepatik lipid sayımı sonuçları.	51
Çizelge 3.3. 18 günlük rat fötusu ve 18 günlük tavuk fötusu hepatik lipid damlacığı sayımı sonuçları.	51
Çizelge 3.4. Erişkin rat, 14 ve 18 günlük rat fötusu hepatik lipid damlacığı sayımı sonuçları.	51
Çizelge 3.5. Erişkin tavuk, 14 ve 18 günlük tavuk fötus hepatik lipid damlacığı sayımı sonuçları.	52
Çizelge 3.6. Erişkin rat ve tavuk karbonhidrat birikimi derecelendirme sonuçları.	52
Çizelge 3.7. 14 günlük rat fötusu ve 14 günlük tavuk fötusu karbonhidrat birikimi derecelendirme sonuçları.	53
Çizelge 3.8. 18 günlük rat fötusu ve 18 günlük tavuk fötusu karbonhidrat birikimi derecelendirme sonuçları.	53
Çizelge 3.9. Erişkin rat, 14 ve 18 günlük rat fötusu karaciğer karbonhidrat birikimi derecelendirme sonuçları.	54
Çizelge 3.10. Erişkin tavuk, 14 ve 18 günlük tavuk fötusu karbonhidrat birikimi derecelendirme sonuçları.	54

1. GİRİŞ

Vücudun fabrikası diyebileceğimiz karaciğer; safra salgılama, glikojen, lipid, vitamin ve demir gibi maddeleri depolama, kanı metabolizma artıklarından ve toksik maddelerden temizleme, fötusta ve yenidoğan dönemde kan yapımı gibi önemli fonksiyonlara sahiptir (Junqueira ve Charneiro, 2005; Petorak, 1986). Karaciğerin bu fonksiyonları, organın prenatal ve postnatal dönemdeki morfolojik gelişimi ile birlikte gerçekleşmektedir (Aydın ve ark., 2000). Fötusun normal bir şekilde büyümesi ve gelişmesi için karbon, azot, iyonlar ve su gibi kaynaklara ihtiyacı vardır. Bu kaynaklar yeni dokuların oluşması, glikojen ve yağ gibi moleküllerin depolanması ile büyüyen dokular için enerji üretimi gibi önemli biyokimyasal olaylarda kullanılır. Bu nedenle fötusun toplam besin ihtiyacı onun büyüme hızına bağlı olarak değişmekle birlikte türlere göre farklılıklar da göstermektedir (Fowden, 2001).

Karaciğer, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında bir çok görevler üstlenir. Bu görevlerin önemli bir bölümünü, organın yaklaşık %80'ini oluşturan hepatositler yürütür (Mitra ve Metcalf, 2009). Yoğun metabolik aktiviteye sahip olan hepatositler, asidofilik sitoplazmalı, organelden zengin, endoderm kökenli hücrelerdir (Feldman ve ark., 2010; Tanyolaç, 1999). Sitoplazma içerisindeki yapılar, rutin histolojik teknikler ve özel boyama yöntemleri ile gösterilebilirler. Hepatositler büyük, yuvarlak ve merkezi nukleuslara sahiptirler. Bazen çift çekirdekli olabilirler. Yoğun intrasellüler aktiviteleri nedeniyle amitoz ve endomitoz bölünmelerine sıklıkla rastlanır (tetraploidi) (Sağlam ve ark., 2001). Hepatosit sitoplazması hem granülsüz hem de granüllü endoplazmik retikulum (ER) bakımından zengindir. Bunların hücre içindeki miktarları hücrenin fizyolojik ve metabolik aktivitelerine bağlı olarak değişebilir. Sitoplazma içinde genellikle dağınık olarak bulunan granülsüz ER, hücrenin yapacağı işlevlere göre granüllü ER ve Golgi aygıtı arasında da sıklıkla gözlenir (Kannenbergh ve ark., 1999; Lazarow ve De Duve, 1976; Van Den Bosch ve ark., 1992).

Hepatosit sitoplazmasında dağınık halde bulunan çok sayıdaki mitokondriyonlar, metabolik olaylar için gerekli enerjinin (ATP) üretimine yönelik enzimler içerirler. Lipid metabolizması için gerekli olan enzimleri taşıyan peroksizomlar da hepatosit sitoplazmasında bulunur (Kannenberg ve ark., 1999; Lazarow ve De Duve, 1976; Van Den Bosch ve ark., 1992). Bu hücrelerde trigliserid formunda depolanan lipid damlacıkları, uygun tespit sonrası Sudan Black B ve Oil Red O gibi boyamalar ile gösterilebilir (Kierszenbaum ve Tres, 2015, Junqueira ve Charneiro, 2005, Ross, 2002).

Karaciğerde glukoz, hepatositlerde glikojen formunda depolanır (Junqueira ve Charneiro, 2005). Glikojen depozitleri Periyodik Asit Schiff (PAS) ve Best Karmine boya ile gösterilebilir. Ancak iyi korunmuş Hematoksilen-eozin preparatlarında glikojen, sitoplazmada ince köpüksü görünüm veren düzensiz alanlar şeklinde görünür. Elektron mikroskopunda, genellikle sitozolde granülsüz endoplazmik retikulum yakınında toplanmış, kaba, elektron-yoğun granüller halinde farkedilirler (Kierszenbaum ve Tres, 2015, Junqueira ve Charneiro, 2005; Ross, 2002).

Bu çalışmada tavuk ve rat karaciğerinde yağ ve karbonhidrat metabolizmasının karşılaştırılması için 14 ve 18 günlük rat ve tavuk fötusları ile erişkin rat ve tavuk karaciğer kesitleri ilgili histolojik tekniklerle boyandıktan sonra ışık mikroskopik olarak araştırılmıştır.

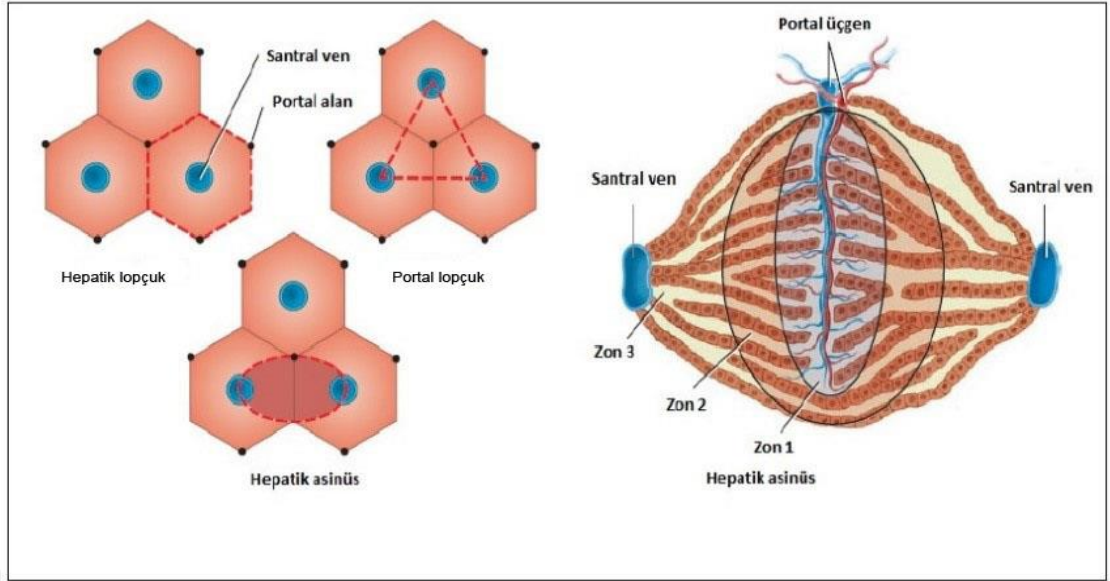
1.1. Karaciğerin Histolojisi

Yaşam için temel organlardan biri olan karaciğer, vücudun en büyük bezidir. (Gartner ve Hiatt, 2006). Kırmızı-kahverenginde, elastik kıvamlı ve kolaylıkla parçalanabilen bir yapıya sahiptir (Gökmen, 2008). Karaciğer, kollajen ve elastik liflerden zengin bağ dokusundan yapılmış Glisson kapsülü ile sarıdır (Eşrefoğlu, 2004). Bu kapsülden karaciğer parankimasına doğru uzanan dallar organı lop ve lopçuklara (lobüllere) ayırır (Junqueira ve Charneiro, 2005). Böylece karaciğer, ince bağ doku bölmeleri ile sayıları milyonu bulan lopçuklardan oluşur. Histolojik

kesitlerde lopçuklar, bal peteği gibi dizilmiş düzensiz altıgenler şeklinde gözlenir (Karagöz, 2002). Karaciğer lopçuğu yani hepatik lopçuk karaciğerde fonksiyon gören yapısal birimdir (Kierszenbaum ve Tres, 2015). Kanatlılarda karaciğer lobülasyonu memelilere oranla çok daha zayıftır (Wong ve Cavey, 1992).

Karaciğerin kanlanması iki önemli damar sağlar. Bunlar arteria hepatica propria ve vena porta hepatis'tir. Karaciğere oksijenden zengin arteryel kan arteria hepatica (A. hepatica) propria tarafından, besin maddelerinden zengin venöz kan ise vena porta (V. porta) hepatis tarafından getirilir. Arteria hepatica propria karaciğer kanlanmasının %20'sini, vena porta hepatis %80'ini sağlar (Sancak ve Cumhuriyet, 2004). Hepatik arterden gelen oksijenden zengin kan, portal dolaşımından gelen besin bakımından zengin kan ile karışır. Bu organizasyon, lopçuktan çıkan kan kompozisyonunun, lopçuğa giren kandan farklı özelliklere sahip olmasının nedenidir (Trefts ve ark., 2017). Karaciğerin besleyici damarı olan A. hepatica ve fonksiyonel damarı olan V. porta aracılığıyla karaciğer lopçuklarına gelen kan sinüzoidlere açılır. Sinüzoidlerle taşınan kan vena sentralis (V. sentralis)'e doğru ilerler. V. sentralis'ler birbirleriyle birleşerek, sublobuler vena'ları meydana getirirler. Sublobuler venaların birleşmesiyle de vena hepatica'lar oluşur. Vena hepatica'lar ise karaciğerin diyaframa bakan yüzünden vena kava kavdalıs'e açılırlar ve karaciğerdeki kanı vena kava kavdalıs'e taşırlar (Tanyolaç, 1999).

Karaciğer'in yapısal organizasyonunu ve fonksiyonlarını histolojik kriterler göz önüne alınarak açıklamak için üç farklı karaciğer ünitesi tanımlanmıştır. Bunlar klasik karaciğer lopçuğu (hepatik lopçuk), portal lopçuk ve hepatik asinüstür (Gartner ve Hiatt, 2006).



Şekil 1.1. Karaciğerin işlevsel birimleri ve hepatik asinüsün detaylı çizimi (Tortora ve Derrickson, 2012).

Klasik karaciğer lopçuğunun enine kesiti ışık mikroskopunda incelendiğinde, merkezi bir venül (vena sentralis) içerdiği görülür. Lopçuğun merkezinden periferine doğru ilerleyerek birbirleri ile anastomoz yapan sinüzoid boşlukları ile çevrili hepatosit kordonları bulunur. Hepatositlerin oluşturduğu bu kordonlar Remark kordonlarıdır. Karaciğer kordon oluşumu, organın kimyasal işlevleri ve metabolizma fonksiyonları için oldukça önemlidir. Sinüzoid duvarı ile hepatositler arasında perisinüzoidal Disse aralığı bulunmaktadır (Kierszenbaum ve Tres, 2015; Suksaweang ve ark., 2004). Klasik lopçuk düzeninde, birkaç lopçuğun köşesinin bir araya geldiği yerlerde lopçuklar arası bağ doku genişleyerek Kiernan aralığını (portal bölge veya Glisson üçgeni) oluşturur (Cormack, 2001). Bu bölgede A. hepatica, vena interlobularis ve duktus biliferusdan oluşan karaciğer üçlüsü (trias hepatis) bulunur (Trefts ve ark., 2017). Bu üçlü yapıdan venülün genellikle duvarı ince, lümeni geniş ve düzensizdir. Arter duvarı venüle göre daha kalın, lümeni küçük ve düzenlidir. Duktus biliferus ise tek katlı kübik epitel ile örtülüdür (Karagöz, 2002).

Portal lopçuğun sınırları üç klasik karaciğer lopçuğunun V. sentralis'lerinin birleştirilmesi ile çizilir (Şekil 1.1). Portal lopçukta, trias hepatis merkezde bulunur ve hepatositlerin oluşturduğu safra merkeze doğru akar (Kierszenbaum ve Tres, 2015).

Hepatik asinüs kavramı karaciğerin yenilenme koşullarını, metabolik aktiviteyi ve siroz gelişimini tanımlamak açısından daha uygundur. Karaciğer asinüsü interlobuler damarlar ekseninde iki santral ven ve iki portal triad arasında yer alan oval biçimli bölgedir (Şekil 1). Burada kan asinüsün merkezinden V. sentralis'e doğru akar. Hepatik asinüs kanın besleme ve oksijenlendirme özelliğine göre 3 bölgeye ayrılır (Kierszenbaum ve Tres, 2015). Her bölge, işlevselliği olan hepatositlere sahiptir (Trefts ve ark., 2017). Bu bölgeler kalitatif ve kantitatif yönlerden farklı metabolizma aktiviteleri gösterirler. Her üç bölgedeki karaciğer epitel hücrelerinin (hepatositlerin) organel durumu, enzim içerikleri ve bunlara bağlı olarak aktiviteleri farklıdır (Tanyolaç, 1999). Çünkü kan sinuzoidlerden akarken hepatositlerin metabolik performansında büyük farklılıklara yol açar. Bu farklılıklar plazmadaki besin maddelerinin ve hormonların değişimi ile sağlanır (Berndt ve ark., 2018).

Zon 1 (periportal zon), klasik lopçuğun en dışındaki bölgedir. Hem besinden hem de oksijenden zengindir. Zon 1' deki hücreler damarlara en yakın olan hücrelerdir. Bu bölgede kan lopçuğun merkezinden periferine doğru ilerlediği için oksijen ve besinden zengin kanla karşılaşan zon 1 hücreleri sürekli aktivite gösterirler. Bu bölge kanla karşılaşan ilk bölge olduğu için kanda bulunacak olası bir toksik maddeden etkilenecek ilk bölgedir (Fawcett ve Jensh, 2002). Ayrıca bu bölgede granüllü ER çok fazla, granülsüz ER ise çok azdır. Lopçuğun 1. bölgesindeki hücrelerde mitokondriyonlar iç bölgedekilerden daha büyüktürler ve sayıca daha fazladırlar (Tanyolaç, 1999).

Zon 2 (midzonal bölge), asinusun orta bölgesi olup gerek oksijen gerekse besin maddesi açısından ara bir durumdadır (Kierszenbaum ve Tres, 2015). Bu bölgedeki hücrelerde granüllü ER fazla granülsüz ER azdır (Tanyolaç, 1999).

Zon 3 (perisentral zon), merkezi vene en yakın olan bölgedir ve bu bölge oksijen yönünden en fakir olan bölgedir. Dolayısıyla hipoksi durumunda ilk

etkilenecek bölge zon 3'tür (Kierszenbaum ve Tres, 2015). Bu bölgedeki hücrelerde granülsüz ve granüllü ER miktarı eşittir (Tanyolaç, 1999).

Asinusa gelen kan önce 1. bölgedeki hepatositler ile karşılaştığı için oksijen ve besin maddeleri ilk olarak 1. bölgede bulunan hepatositler tarafından kullanılırlar. Bu nedenle herhangi bir metabolizma bozukluğu sonucu meydana gelen oksijen yetersizliği durumlarında öncelikle 3. bölgedeki hepatositlerde karaciğer yağlanması (küçük damlalı yağlanma) gözlenir. Toksikasyonlarda, enerji düzeyi yüksek rasyonlarla beslenme durumlarında ve depo yağlarının şiddetli mobilizasyonunda ise öncelikle 1. bölgedeki hepatositlerde karaciğer yağlanması (büyük damlalı yağlanma) görülür (Tanyolaç, 1999).

Karaciğerdeki bu bölgeler; oksijen, substrat, hormon konsantrasyonu ve sinir yoğunluğundaki farklılıklarla belirlenen innervasyon ve kan akımı ile karakterizedir. Hepatositlerin diferansiyel gen ekspresyonu oksijen ve hormon konsantrasyonlarının bölgelere göre değişim göstermesine neden olabilir (Guzman ve ark., 1995). Ayrıca karaciğerdeki bu farklı bölgelerde karbonhidrat ve lipid metabolizmaları aynı metabolik yollarla gerçekleşse de elde edilen ürün miktarları farklılık gösterir (Hijmans ve ark., 2014). Tüm metabolik aktivitelerin zonlanması gerekmede, karbonhidrat, amino asit, lipid, amonyak ve ksenobiyotik metabolizmalar için metabolik zonasyon birçok çalışmada gösterilmiştir. Metabolik zonasyon, karaciğer ve tüm vücut homeostazisine çeşitli avantajlar sağlar. Örneğin, karşıt yolların mekansal olarak ayrılmasına izin verir, bu da ortak bir substrat için rekabeti önler (Kietzmann, 2017).

Karaciğerde hepatositlerin oluşturduğu remark kordonları arasında bulunan sinuzoid duvarının oluşumuna endotel hücrelerinden başka, Kupffer' in yıldız hücreleri, pit hücreleri ve yağ depolayan (Ito) hücreler de katılır (Bouwens ve ark., 1986; Aktan ve ark., 2003). Bu hücre tiplerinin her biri, hepatik fonksiyonları düzenlemek için oldukça önemli işlevlere sahiptirler (Trefts ve ark., 2017).

Kupffer'in yıldız hücreleri, portal dolaşım yoluyla ortaya çıkan birçok patojenik uyarıyı tanıyan (Trefts ve ark., 2017), partiküllerin, immun komplekslerin,

hasarlı eritrositlerin ve endotoksinlerin ortadan kaldırılmasından sorumlu olan mononükleer fagositer sisteme ait makrofajlardır. Değişken şekilleri, hücre membranlarının girintili çıkıntılı özellikte olması, annüler lamellar içermeleri ile kolayca ayırt edilebilirler. Zengin lizozomal yapıları hücre içi sindirim kapasitesinin yüksek olduğunu gösterir. Gelişmiş granüllü ER ve Golgi kompleksleri nedeniyle aktif protein sentezi yapabilirler (Bouwens ve ark., 1986; Aktan ve ark., 2003). Kupffer hücreleri, monokin ve sitokinler salgılayarak hepatositlerle işbirliği yaparlar (Gonzalez ve ark., 2002).

Sinüzoid duvarında yer alan diğer özel hücre tipi olan pit hücreleri, karaciğerin doğal öldürücü hücreleridir. Bu hücrelerin doğal öldürücü aktivitesi, tümör metastazlarının engellenmesi ve virusla infekte hücrelerin yok edilmesinde önem taşıyan bir immün mekanizmadır (Vermijlen ve ark., 2002). Bu hücreler karaciğer sinüzoidlerinin yanı sıra portal venin terminal kollarında da bulunur (Wisse ve ark., 1976). Pit hücreleri endotel ve Kupffer hücrelerinden sayıca daha azdır. Görülme sıklığı, ortalama olarak Kupffer hücrelerinin 1/10'i kadardır (Bouwens ve ark., 1987). Yine karaciğer sinüzoidlerine özgü bir diğer hücre türü de perisinüzoidal aralıkta (Disse aralığı) yer alan yağ depolayan hücreler (fat storing cell, stellate hücresi ya da Ito hücreleri) olarak bilinen perisinüzoidal hücrelerdir (Aktan ve ark., 2003). Karaciğer hücre popülasyonunda yer alan bu hücreler, aktif veya inaktif halde bulunurlar. İnaktif haldeyken sitoplazmasındaki lipid damlacıklarında A vitamini depolarlar. Karaciğer hasarı, yağ depolayan hücrelerin aktivasyonuna yol açar. Aktive olduklarında çoğalırlar ve A vitamini depolama işlevlerini kaybetmeye başlarlar. Yağ depolayan hücreler karaciğer hasarında rejeneratif yanıt oluşturabilen hücrelerdir (Trefts ve ark., 2017).

Karaciğerde bulunan bir diğer hücre tipi ise kolanjiositlerdir. Kolanjiositler, karaciğerin ikincil en bol bulunan hücre popülasyonudur ve safra kanallarını döşeyen epitel hücreleridir (Trefts ve ark., 2017). Küçük intralobüler kanallarda dizilen hücreler kübik şekilli iken, büyük safra kanallarındaki hücreler kolumnar şekillidir (Nash ve Guha, 2015).

1.2. Hepatositler

Hepatositler 20-30 µm çapında, poligonal şekilli, büyük hücrelerdir. Karaciğerdeki hücrelerin yaklaşık %80'ini oluştururlar (Mitra ve Metcalf, 2009). Yoğun miktarda metabolik aktiviteye sahip olan hepatositler, asidofilik yapıda sitoplazması olan organel yönünden zengin epitel kökenli hücrelerdir (Feldman ve ark., 2010; Tanyolaç, 1999). Sitoplazma içerisindeki yapılar, rutin histolojik teknikler ve özel boyama yöntemleri ile gösterilebilirler. Memelilerde büyük, yuvarlak ve merkezi nukleuslara sahip olan hepatositler bazen çift çekirdek ya da çekirdekçik içerebilirler (Sağlam ve ark., 2001). Kanatlılarda büyük, yuvarlak ve poligonal şekilli olan hepatositler, bazalde yerleşmiş oval nukleus taşırlar (Hodges, 1974). Yoğun intrasellüler aktiviteyi yönlendirmek amacıyla hepatositlerde amitoz ve endomitoz bölünmeleri sıklıkla görülmektedir (tetraploidi) (Sağlam ve ark., 2001). Hepatositler bol miktarda granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum içerirler. Plazma proteinleri sentezinde önemli olan granüllü endoplazmik retikulum, sitoplazma içerisinde kümeler oluşturur ve bunlara bazofilik cisimcikler adı verilir (Fawcett ve Jensh, 2002; Junqueira ve Charneiro, 2005). Bu hücrelerde bol miktarda görülen granülsüz enoplazmik retikulum ise karbonhidrat ve yağ metabolizmasında, safra yapımında, ilaçların ve diğer toksik bileşiklerin katabolizmasında rol oynar. Hepatositlerde çok sayıda mitokondriyonlar, lizozomlar ve peroksizomlar da görülmektedir (Fawcett ve Jensh, 2002). Bir hepatositte yaklaşık 1000 - 2000 mitokondriyon bulunur (Junqueira ve Charneiro, 2005), bu mitokondriyonlar vital veya histokimyasal boyalarla tanınabilen yuvarlak, uzun şekilli, yassı veya tübüler kristaya sahip organellerdir. Mitokondriyonlar hücresel işlevlerde kullanılmak üzere ATP sentezlerler (Ovalle ve Nahirney, 2009). Hepatositlerde bulunan lizozomlar hücre içi organellerin yıkımı ve dönüşümünde görev alır. Peroksizomlar fazla yağ asitlerinin oksidasyonu, oksidasyon sonucu oluşan hidrojen peroksitin yıkımlanması, pürinlerin fazlasının ürik aside yıkılması, kolesterol, safra asitleri ve miyelin yapımında kullanılan bazı lipidlerin sentezlenmesinde görev alırlar. Peroksizomlar immunhistokimya boyaması ile tanınabilirler. Hepatositler bol miktarda Golgi kompleksi de bulundurmaktadır. Her bir hepatositte yaklaşık 50 adet bulunan Golgi kompleksi lizozomların oluşturulması, plazma proteinlerinin, glikoproteinlerin ve lipoproteinlerin salgılanmasında görev alırlar (Junqueira ve Charneiro, 2005).

Karaciğerde glukoz, hepatositlerde glikojen şeklinde depolanır (Junqueira ve Charneiro, 2005). Glikojen depozitleri Periyodik Asit Schiff (PAS) ve Best Karmine boyaları ile gösterilebilir. Ancak iyi korunmuş Hematoksilen-eozin preparatlarında, glikojen sitoplazmada ince köpüksü görünüm veren düzensiz alanlar şeklinde görünür. Elektron mikroskobunda, genellikle sitozolde granülsüz endoplazmik retikulum yakınında toplanmış, kaba, elektron-yoğun granüller halinde görülürler. Hepatositlerde bulunan lipid damlacıkları uygun tespit sonrası, Sudan Black ve Oil Red O boyaları ile değişik büyüklüklerde görülürler. Hepatotoksik madde alımından sonra lipid damlacık miktarı artış gösterir (Kierszenbaum ve Tres, 2015; Junqueira ve Charneiro, 2005; Ross, 2002).

Hepatositler, kandan aldığı besinleri işleyerek, yağların sindiriminde rol oynayan safrayı yapar. Bu nedenle karaciğer hem ekzokrin bir bez hem de metabolizma organı konumundadır (Frappier, 2006). Yapılan safra; barsak lümeninden yağların emiliminde, konjuge billuribin, kolesterol, fosfolipidlerin oluşumunda, enterohepatik dolaşım yoluyla barsaklara immunoglobulin A' nın taşınmasında, hepatositlerde işlenen ağır metal ve ilaçların metabolik ürünlerinin atılmasında rol oynar (Fawcett ve Jensh, 2002).

Karaciğer, vücudun birçok fizyolojik süreci için önemli bir organdır. Karaciğerin görevli olduğu bu süreçlere büyüme sinyal yollarının endokrin kontrolü, lipid ve kolesterol homeostazisi, karbonhidrat metabolizması ve ksenobiyotik bileşiklerin parçalanması örnek verilebilir. Karaciğerin en kritik işlevleri arasında metabolik olaylar vardır çünkü diğer birçok işlevin yürütülebilmesi için gerekli olan enerji, metabolizma ile sağlanır (Trefts ve ark., 2017). Bu nedenle karaciğer, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında önemli birçok fonksiyonu gerçekleştirir. Karaciğerde bulunan tüm hücrelerin yaklaşık %80'ini oluşturan hepatositler, bu fonksiyonları gerçekleştiren önemli hücrelerdir (Mitra ve Metcalf, 2009). Tek bir hepatosit 500'den daha fazla özel metabolik aktiviteyi aynı anda gerçekleştirebilmektedir (Solomon ve ark., 1999).

1.2.1. Ratlarda Hepatositlerin Embriyonik Gelişimi

Karaciğer, intrauterin hayatın 8,5-9. gününde ön bağırsağın kaudal parçasından endodermal epitel çıkıntısı şeklinde gelişmeye başlar (Sadler, 2005). Karaciğer gelişimi esnasında hepatoblastlar (multipotent hepatik progenitör hücreler) çoğalmakta ve gelişimin ilerleyen evrelerinde hepatositlere ve kolanjiyositlere farklılaşmaktadır. (Lemaigre ve Zaret, 2004). Bu süreçte hepatositlerin morfolojik görünüşleri kübik şekilli ve açık sitoplazmalıdır. Sitoplazmalarının açık renkte görünmesinin sebebi henüz glikojen depolamaya başlamamasıdır. (Monaghan ve ark., 1993). Fötal gelişimin 12. gününde karaciğer bir organ olarak tanınabilmektedir. Hepatositler bir veya iki çekirdekçik içeren, yuvarlak ve zayıf heterokromatin gösteren çekirdek içerir. Gelişim ilerledikçe, çekirdeğin genel şekli değişmeden kalırken, heterokromatik bölgeler artar. Gelişimin 19. gününde fötal hepatositler, yetişkin hepatositlerin temel morfolojik özelliklerini taşırlar (Luzzatto, 1981). Sinüzoidal ve perisinüzoidal yapılar, doğumdan sonraki 4-5. günlere kadar tamamıyla oluşurlar (Enzan ve ark., 1997).

1.2.2. Tavuklarda Hepatositlerin Embriyonik Gelişimi

Hamburger ve Hamilton 1951 yılında civciv embriyosunun tüm gelişim aşamalarını inceleyerek 46 evreye ayırmıştır (Hamburger ve Hamilton, 1951). Bu evrelere göre civciv karaciğer gelişimi, inkübasyonu takip eden 33. saatte (evre 10) kardio-hepatik bölgede endodermal çıkıntı oluşmasıyla başlar ve 4. günde (evre 24) karaciğer tomurcuğunun oluşumu ile devam eder. İkinci karaciğer lobunun oluşumu 5. günde (evre 26-27) başlar. Bu aşamada sinüzoidler oluşmaya başlar ve hepatositleri oluşturacak olan hücreler gevşek bir biçimde organizedir. 6. günde (evre 29) karaciğerde sinüsoidal boşluklar artmaya başlar ve hepatositler sıkı bir biçimde organize hale gelir (Suksaweang ve ark., 2004). Bu aşamada hepatositler kübik ya da basık prizmatik hücreler olup bir veya iki çekirdekçik içerirler (Hodges, 1972). Embriyo gelişiminin 7. gününde (evre 31) büyüme hızlanır ve ikinci lobun ventralinde, üçüncü lobun oluşumu tamamlanır. Bu aşamada hepatosit sayısı

artmıştır ve piramidal şekil almaya başlamıştır. Sinuzoid genişliği 2-3 adet eritrositin sığabileceği kadardır (Wong ve Cavey, 1992). Sekizinci günden (evre 34) itibaren organ oluşumu tamamlanır ve büyüme evresi başlar (Suksaweang ve ark., 2004). Sitoplazma hacmi ve kütlesindeki artış ile hücre proliferasyonuna bağlı olarak karaciğer büyüme evresi gerçekleşir (Wong ve Cavey, 1992).

1.3. Metabolizma

Metabolizma, alınan besin maddelerinin sindirilmesi, emilmesi, kan ve lenf yolu ile çeşitli organ, doku ve hücrelere taşınması, hücrelerde kullanılması gibi olayları içeren kimyasal tepkimelerin tümüdür. Hücrenin madde ve enerji kaynaklarını idare etmek ile yükümlü olan metabolizma, katabolizma (parçalanma) ve anabolizma (sentez) şeklinde iki bölüme ayrılabilir. Katabolizma, çeşitli metabolik yollarla kompleks besin moleküllerinin (karbonhidrat, protein, lipid, v.s.) daha küçük ve basit bileşiklere parçalanarak, enerji açığa çıkması olayıdır. Buna karşılık anabolizma, daha basit moleküllerden daha büyük ve kompleks moleküllerin sentezlenmesi olayıdır (Reece ve Urry, 2011; Sözbilir ve Bayşu, 2008).

Canlı vücudunda meydana gelen metabolik olaylarda, fetal ve erişkin dönemde farklılıklar görülebilmektedir. Örneğin; karaciğer, fütusta tüm metabolik yolların ve metabolik enzimlerin aktif olduğu tek organ iken erişkinde tek metabolik organ değildir (Krebs, 1972). Türler arasında da metabolik süreçlerde ve metabolizmayı etkileyen çevresel faktörlerde farklılıklar olduğu bilinmektedir. Örneğin; kuluçka sıcaklığı, tavuk embriyo gelişimini ve kuluçkalamayı etkileyen önemli fiziksel faktörlerden birisidir. (Decuypere ve Michels, 1992). Genellikle yüksek sıcaklığın kanatlılarda embriyonik gelişimi hızlandırdığı ve kuluçka süresinin kısalmasına neden olduğu bilinmektedir. Düşük sıcaklık ise tam tersi etki göstermektedir (Black ve Burggren, 2004; Kaplan ve ark., 1978). Ratlarda sıcaklığın metabolizma üzerindeki etkisi, glukoz ve lipid homeostazisinde ortaya çıkar. Yüksek sıcaklık memeli hayvanlarda hormonal değişikliklere sebep olarak karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilir (Sucu ve ark., 2015).

1.3.1. Karaciğerde Karbonhidrat Metabolizması

Vücut, enerji ihtiyacının %55'ini karbonhidratlardan sağlar. Besinlerdeki karbonhidratlar; monosakkaritler (glukoz, fruktoz, pentoz), disakkaritler (sukroz, laktoz) ve polisakkaritlerdir (nişasta, glikojen) (Gürdol, 2013). Kan şekeri olarak bilinen glukoz, canlıların en önemli yakıtıdır. Kan glukoz düzeyini düşürücü ve yükseltici yönde etkili olan olaylar karbonhidrat metabolizmasını oluşturur (Altınışik, 2010). Gastrointestinal sistemde gıdaların sindirilmesi ile karbonhidrat metabolizmasında yıkım olayı başlar ve karbonhidrat bileşiklerinin enterositler tarafından monosakkarit şeklinde absorpsiyonu ile devam eder. Açlık durumunda monosakkaritler, pentoz fosfat yolu, sitrik asit döngüsü ve glikolizis yolu ile aerobik ve anaerobik solunum için hücrelere transfer edilir. Monosakkaritler, hücrelerin glukoz gereksinimi olmadığında iskelet kası hücreleri ve karaciğer epitel hücrelerinin granülsüz ER' de glikojen formunda depo edilirler (Dashty, 2013). Karaciğerde bulunan depo formundaki glikojenin çok az bir kısmı hepatositlerin metabolik ihtiyaçları için kullanırken büyük çoğunluğu beyin, eritrosit, kas ve diğer dokuların kullanabilmesi için glukoz şeklinde kana verilir. (Hers ve ark., 1970).

Glukoz homeostazisi karaciğerin önemli işlevlerinden birisidir. Karaciğer bu işlevini ııısal olarak düzenlenmiş hepatositler ve sinuzoidler ile birlikte geręekleřtirmektedir (Berndt ve ark., 2018). Karbonhidrat metabolizmasının merkezinde bulunan glukozun büyük bir kısmı ince bağırsaktan emildikten sonra vena porta yolu ile karaciğere taşınır (Rui, 2014). Fakat polar bir molekül olan glukoz hepatosit membranından tek başına geçemez ve bir taşıyıcı proteine (transport) ihtiyaç duyar (Gürdol, 2013). Bu nedenle memelilerde ve kanatlılarda kan glukozu, hepatosit plazma membranında bulunan GLUT2 (internal proteinler) proteini aracılığıyla hücre içersine taşınabilmektedir (Seyer ve ark., 2013). Hepatositlerde hücre içi glukoz konsantrasyonu, glikokinaz (heksokinaz IV) enzimi aracılığıyla glukozun glukoz-6-fosfata dönüşmesi ile azalmaya başlar. Böylece glukoz, glukoz-6-fosfat şeklinde hepatositlerdeki taşıyıcı proteinler ile taşınamayacak formda hücre içersinde kalır (Rui, 2014). Memeli ve balık karaciğerinde bulunan glukokinaz enziminin tavuk karaciğerindeki varlığından uzun

yıllar şüphe edilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, glukokinaz enziminin tavuk karaciğerinde de var olduğuna dair kanıtlar sunmuştur (Rideau ve ark., 2008). Glukoz-6-fosfat, glikojen sentezinin hem öncü molekülü hem de allosterik aktivatörüdür (Rui, 2014). Hücre içerisinde kalan glukozun glikojen şeklinde sitoplazmada depo edilebilmesi için glukojenezis adı verilen glikojen sentezi ile hepatositlerin granülsüz ER' de glukoz-6-fosfat, glikojene dönüştürülür. Glikojen sentezi, fosfoglukomutaz enzimi ile glukoz-6-fosfatın, glukoz-1-fosfat haline dönüştürülmesiyle başlar ve glukoz-1-fosfat' ın UDP-glukoz pirofosforilaz etkisiyle UDP-glukoz (aktif glukoz)' a dönüşmesiyle devam eder. Son olarak glikojen sentaz enzimi etkisiyle de glukoz var olan bir glikojen molekülüne katılmış olur. Granülsüz ER' un glikojen metabolizmasıyla ilgili diğer işlevleri; glikojen parçalanması ve glukozun hepatositlerden salınması sırasında da ortaya çıkmaktadır çünkü glukoz-6-fosfataz enzimi, granülsüz ER membranlarında bulunmaktadır (Rosen ve ark., 1966). Glikojen içeren hepatositler mikroskopik incelemelerde genellikle sitosolde kümeler halinde ve granülsüz ER' un yakınında granüller halinde görülür (Gartner ve Hiatt, 2006; Junqueira ve Charneiro, 2005). Hepatosit sitoplazmasında glikojenik bölgelerde peroksizomlara da rastlanır (Parkes ve ark., 1990; Cardell ve Cardell, 1990). Kan glukoz düzeyi normalin altına düştüğünde granülsüz ER tarafından glikojen tekrar glukozla dönüştürülerek kana verilir ve enerji ihtiyacı için kullanılır (Biava, 1963).

Glikojen granülleri hepatosit sitoplazmasında çeşitli formlarda ve büyüklükte bulunurlar (Biava, 1963). Çekirdek içerisinde görülmezler, ancak bazı patolojik durumlarda çekirdek içerisinde de görülebilirler. Glukozun hücre içinde glikojen olarak polimerleşmesi, onun hücre içi sıvıların ozmotik basıncını etkilemeyecek şekilde yüksek miktarlarda depolanmasını sağlar (Chipps ve Duff, 1942).

Diyetle sağlanan karbonhidratların yetersiz olduğu durumlarda vücudun glukoz ihtiyacı glukoneogenez ile karşılanır. Glukoneogenez, karbonhidrat olmayan bileşiklerden (glikojenik aminoasitler, laktat, propiyonat, gliserol gibi) glukoz sentezlenmesi olayıdır. Karaciğer glikojen rezervinin tükendiği açlık durumunda lipidlerin ve aminoasitlerin glukozla dönüştürüldüğü glukoneogenez olayı oldukça

önemlidir. (Reece, 2004). Glukoneogenez, hepatositlerde granülsüz ve granüllü ER işbirliği ile gerçekleşmektedir. Babcock ve Cardell (1974, 1975) ratların karaciğerinde PAS boyanmasından elde ettikleri bulgulara glikojen depolarının hücrel olarak eşit bir dağılım göstermediğini tespit etmişlerdir. Karaciğerin periportal zondaki hepatosit sitoplazmasında bazı bölgelerde yoğun miktarda glikojen kümeleri gözlerken, perisentral hepatositlerin sitoplazması boyunca dağınık halde ve az miktarda glikojen birikimi olduğunu farketmişlerdir. Karaciğerde glukoneogenezis, esas olarak periportal bölgedeki hepatositlerde gerçekleşirken glikolizis ve glikojenezis perisentral hepatositlerde görülür (Jungermann, 1986; Jungermann ve Kietzmann, 1997). Perisentral hepatositlerde glikokinaz aktivitesi daha yüksek olmakla birlikte, glikolitik aşamalarda bölgesel farklılıklar bulunmamaktadır (Jones ve Titheradge, 1996; Chen ve Katz, 1988).

Karaciğerde bulunan glikojen miktarı hormonal mekanizmalar ile düzenlenir (Reece, 2004). Tokluk halinde, kan glukozunun artışına cevap olarak pankreasın β hücrelerinden insülin salgılanır. Salgılanan insülin glikojen sentaz enzimini uyarak glikojen sentezini başlatır (Zhang ve ark., 2012). Açlık esnasında glikojen, intrasellüler parçalanma olarak tanımlanan glikojenoliz (glikojen yıkımı) olayı ile parçalanarak glukoz şeklinde kan dolaşımına verilir (Ross ve Pawlina, 2002; Reece, 2004). Karaciğerde glikojenoliz diğer dokuların glukoz teminini devam ettirmek için kan dolaşımına sürekli glukoz sağlar. Bu nedenle, karaciğer glikojeni kan glukoz konsantrasyonunun devamlılığı için bir kaynak görevi üstlenir. Kan glukoz düzeyi düşük olduğunda, karaciğer glikojeni kan glukoz konsantrasyonunu normale döndürmek için pankreasın α (alfa) hücrelerinden fazla miktarda glukagon salgınmasına neden olur (Reece, 2004). Glukagon hormonu glikojen sentetazın inhibisyonunu sağlar. Böylece kan glukoz düzeyinin kontrolü, insülin ve glukagonun antagonist çalışması ile belirlenir (Dashty, 2013).

Adrenalin hormonu karaciğerde glukozun kullanımını artırarak glikojenolizi hızlandırabilir. Glukoz metabolizmasını etkileyen diğer bir hormon olan tiroksin

(T4), glikojenolizi uyarır ve intestinal glukoz Emilimini artırır. Somatostatin, büyüme hormonunu inhibe eden hormon olarak da bilinir; hipofiz bezinden büyüme hormonunun salınmasını inhibe eder, ek olarak pankreastan glukagon ve insülin sekresyonunu inhibe eder (Sözbilir ve Bayşu, 2008). Somatostatin geni tarafından kodlanan 16 aminoasitli anoroksijenik bir peptid olan nöronostatinin (Samson ve ark., 2008) glukagon salınımını arttırdığı ve pankreatik beta hücreleri üzerine direkt etki ederek glukoz ile uyarılan insülin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (Salvatori ve ark., 2014).

İştahı baskıladığı ve enerji tüketimini regüle ettiği bilinen anoreksijenik bir peptid olan leptin hormonunun görevi besin alınımı ve enerji kaybı arasındaki dengeyi sağlamaktır (Friedman, 2010). Karaciğer dokusunun insüline duyarlılığını artıran ve insülinle uyarılan glikojen sentezinin artmasına sebep olan bu hormon glukagon hormonunun cevabını artırıcı etkisi ile glukoz homeostazisini iyileştirmektedir (Muoio ve ark., 1997). Özellikle vücuttaki ana kaynağı adipoz doku olmakla birlikte mide, hipofiz, karaciğer ve plasentadan da eksprese edilmektedir (Huang ve Li, 2000). Leptin, metabolik etkilerinin çoğunu reseptörleri ile etkileşerek, merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda (akciğer, böbrek, karaciğer, kalp, pankreasın endokrin kısmında, adrenal bezler, uterus, ovaryum, testis, hematopoietik hücreler, iskelet kası vb.) gösterir (Houseknecht ve ark., 1998; Goumenou ve ark., 2002). Leptin, karaciğerin hücre içi lipid düzeyini insülinle etkileşerek düşürür (Klaus, 2004). Leptin üretimi farklı moleküller tarafından kontrol edilir. Örneğin büyüme hormonu direkt olarak leptin gen ekspresyonunu düzenler. İnsülin ve kan şekeri leptin üretimini uyarırken; sempatik aktivite, lipolitik katekolaminler ve serbest yağ asitleri inhibe eder (Crespo ve ark., 2014).

Tavuk embriyolarında 5-9. günlerde glukagon salgılayan hücre oranı çok fazla olmasının yanısıra 12. günden sonra somatostatin ve insülin salgılayan hücrelerin sayısı da giderek artmaktadır (Manakova ve Titlbach, 2007). Bazı araştırmacılar bu durumun sebebini, birden fazla hormon salgılayan beta hücrelerinin aktif olarak bölünebilmelerine ve farklı endokrin hücrelere dönüşebilmelerine bağlamışlardır (Miralles ve ark., 2006).

1.3.2. Ratlarda ve Tavuklarda Karbonhidrat Metabolizması

Hücrelerden dokuların oluşması, başkalaşması ve olgunlaşması olarak tanımlanan fetal büyüme, ratlarda ve tavuklarda oldukça farklıdır. Tavuklarda fetal büyüme, anneden bağımsız kapalı bir sistem içerisinde gerçekleşen fizyolojik olaylar ile oluşur. Ratlarda ise fetal büyüme, maternal ve plasental çevrenin fötüs ile karşılıklı etkileşimi sonucu fizyolojik gereksinimlerin karşılanması ile oluşur (King ve Loke, 1994).

Gelişmekte olan rat embriyosu, annesine ve plasentasına tamamen bağlıdır (Decuypere ve ark.,1979; Speake ve ark., 1998). Placenta, embriyo ve fötüsün normal gelişimine imkân veren uygun ortamın sağlanmasında hayati öneme sahip ekstra embriyonal bir dokudur. Anne ile fötüs arasındaki besleyici maddelerin, oksijen ve atık madde değişiminin yapıldığı başlıca ortamdır (Gude ve ark., 2004). Placentanın temel görevi, normal fötüs gelişiminin sağlanması için gerekli besleyici molekülleri, iyonları ve gazları anneden fötüsa aktarmak, fötüsün metabolizması sonucu oluşan atık ürünlerin maternal dolaşıma geçmesini sağlamaktır (Myatt, 2006). Bu nedenle ratlarda fetal büyüme ve metabolizma için gerekli olan besini placenta ve fetal karaciğeri sağlamaktadır (Battaglia ve Meschia, 1978). Yani fetal metabolizma ve dolayısıyla fetal büyüme doğrudan plasentayı geçen besin maddelerine bağlıdır ve anneden fötüsa sürekli bir substrat aktarımı gerçekleştirilir. Bu yüzden anne, büyüyen fötüs ve placentanın artan ihtiyaçlarını karşılamak için major fizyolojik ve metabolik adaptasyonlardan geçmektedir (Herrera ve Amusquivar, 2000; Kirwan ve ark., 2002). Genellikle karbonhidratlar glukoz ve laktat şeklinde fötüsa aktarılır. Placenta aracılığı ile anneden fötüsa aktarılan glukoz hem plasentayı en büyük miktarlarda geçebilen substrat hem de fötüsün esas enerji kaynağıdır (Solomon ve ark., 1999; Herrera ve Amusquivar, 2000). Bu nedenle memeli fötüsünde glikojenez oldukça sınırlıdır (Ballard ve Oliver, 1963, 1965; Nelson ve ark., 1966; Yarnell ve ark., 1966). Glukoz, enerji kullanılmadan kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla plasentadan geçer ve fetal glukoz konsantrasyonu maternal glukoz konsantrasyonunun %70-80'i kadar olur (Bell ve ark., 1993; Widdas, 1961). Herrera

ve ark., (1969) yaptığı çalışmada 19 günlük gebe ratların karaciğerinde gebe olmayan ratların karaciğerinden daha fazla ve daha büyük hepatositlerin olduğunu ve 19 günlük beslenen gebe ratlardaki glukoz miktarının aynı yaştaki beslenen gebe olmayan ratlara nazaran daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir (Herrera ve ark., 1969). Gebelikte hepatik glukoz üretimi, fötusun artan ihtiyaçlarını karşılamak için artış göstermektedir (Battaglia ve Meschia, 1978). Bazal glukoz ve tokluk insülin konsantrasyonları gebeliğin başlangıç döneminde gebelik öncesi dönemden farklı değil iken gebeliğin ilerlemesi ile birlikte kademeli bir şekilde artış gösterir (Solomon ve ark., 1999). Yeni doğan dönemde glikojenez olayı artmaya başlar ve doğumdan kısa süre sonra maksimum seviyelere ulaşır (Ballard ve Oliver, 1963, 1965). Gebeliğin son döneminde (rat 18-21. gün), karaciğer yalnızca glukozu tüketen bir organ olmaktan çıkar ve glukozun hem üretildiği hem de depolandığı metabolik bir organ olmaya başlar. Bu durum, glukoneogenesis ve glikojenezis süreçleri için kritik olan enzimlerdeki artışlarla birlikte glikolizis enzim ekspresyonundaki azalmayla kanıtlanabilir (Trefts ve ark., 2017). Luzzatto' nun (1981) rat fötusları ile yaptığı çalışmada, karaciğerde glikojen granüllerine fötal yaşamın 18. gününden itibaren rastlanmaya başlandığı belirtilmiştir. Leskes ve arkadaşlarının 1971 yılında rat fötuslarıyla yaptıkları çalışmada, hepatosit ER' de glukoz-6-fosfataz aktivitesinin fötal gelişimin 18. gününde başladığı gözlenmiştir (Leskes ve ark., 1971). Karaciğerin glukozu depolama, sentezleme, metabolize etme ve serbest bırakma yeteneği doğum sonrası metabolik geçiş için gereklidir ve bir organizmanın ömrü boyunca korunur (Trefts ve ark., 2017). Hormonlar, fötusun substrat alımını ve metabolizmasını düzenleyerek fötal büyümeye katkıda bulunurlar. Bu hormonlar arasında insülin, büyüme hormonu, plasental laktojen, leptin ve ghrelin yer almaktadır. İntrauterin büyümeyi en çok etkileyen hormon ise insülinidir. Fötal insülin salınımı, artan glukoz düzeyine yanıt olarak artmakta ve fötal büyümeyi etkilemektedir (Newbern ve Freemark, 2011). Yapılan çalışmalarda insulin hormonunun özellikle gebeliğin son döneminde glikojen sentezini uyardığı gösterilmiştir (Eisen ve ark., 1973).

Fötus enerji kaynağı olarak glukozdan başka keto asitler, amino asitler, laktat ve yağ asitleri gibi diğer substratları da kullanabilir (Blackburn, 2003). Normalde

fötüsda hepatik glukoneogenez (Kalhan ve Parimi, 2000) substrat temini yeterli olduğunda (Rao ve ark., 2013) gerçekleşmez ancak maternal açlık durumunda görülür. Rat fötusunun maternal dolaşımdan sürekli bir glukoz desteği almasından dolayı glukoneogenez fötal karaciğerinde oldukça zayıftır ya da yoktur (Krishan ve ark., 1971). Hepatik glukoneogenez olayı yeni doğan dönemde tiroit, kortizol ve katekolaminlerin etkisiyle başlamaktadır (Kalhan ve Parimi, 2000). Doğumla birlikte yavru anneden düşük karbonhidratlı ve yüksek yağlı sütle beslendiği için yeni doğan döneminde glukoz, glukoneogenez tarafından oluşturulur (Ballard ve Oliver, 1965; Nelson ve ark., 1966; Yarnell ve ark., 1966; Yeung ve ark., 1967).

Tavuklarda karaciğer glikojen metabolizması, kuluçka dönemi boyunca embriyonun gelişimi için oldukça önemlidir (De Oliveira ve ark., 2013). Embriyo anneden bağımsız izole edilmiş bir sistem içerisinde geliştiğinden dolayı maternal kaynaktan sürekli bir glukoz desteği alamaz ve embriyonik gelişimi boyunca aktif bir glukoneogenez görülür. Bu nedenle tavuklarda tek glukoz kaynağı hepatik glukoneogenezisdir (Krishan ve ark., 1971; De Oliveira ve ark., 2008). Laktat, gliserol ve proteinler glikoneojenik kaynak maddelerdir. İlerleyen kuluçka döneminde glukoneogenez için substrat olarak amniyotik sıvıdan ya da doku rezervlerinden sağlanan proteinler kullanılır. (De Oliveira ve ark., 2008; Moran, 2007). Tavuk fötüs karaciğer ve kas dokularında glikojen formunda depolanan glukoz, kuluçka yumurtasında karbonhidrat miktarının düşük olmasından dolayı glukoneogenez ile protein (amino asit) kullanımından elde edilir (De Oliveira, 2008; Christensen ve ark., 2001). Cıvciv embriyo gelişimi ilerledikçe glukoneogenez enzimlerinin miktarı artarak maksimum seviyeye ulaşır. Cıvcivlerin yüksek karbonhidratlı diyetlerle besleniyor olmalarından dolayı kuluçka döneminden sonra zayıf glukoneogenez gözlenir (Krishan ve ark., 1971).

Embriyonik gelişimin son haftasında yumurta sarısı, kuluçka döneminde embriyoya verilmesi için karbonhidrat depolayan önemli bir glikoneojenik ve glikojenik organdır (Uni ve ark., 2012). Tavukların kuluçka döneminin son 7 gününde yumurta sarısı fötüsün ana besin kaynağını oluşturmaktadır. Embriyonik gelişim süreci için gerekli enerji oksijen tüketiminin sınırlı olmasından dolayı

yumurta sarısında bulunan düşük miktarlardaki karbonhidratlarla sağlanır (De Oliveira ve ark., 2008; Freeman ve Vince, 1974; Donaldson ve Christensen, 1991). Uni ve arkadaşları tarafından 2012 yılında kanatlılarda yumurta kesesinin, glukozu sentezleyen ana organ olabileceği ve 19 günlük embriyo karaciğerinden 20 kat daha fazla glikojeni depolayabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle vitellus kesesi, kanatlı embriyosuna yumurtadan çıkana kadar destek olabildiği gibi glukozun sentezi ve depolanmasında da önemli bir rol oynayabilir (Uni ve ark., 2012).

Glikojen, embriyo karaciğerinde inkübasyonun 6. gününde görülmeye başlar (Dalton, 1937), inkübasyonun 19. gününde maksimum konsantrasyona ulaşır ve bu süreçte glikojen metabolizması enzimlerinin aktivitelerinde artış görülür (Gill, 1938; Ballard ve Oliver, 1963). Wong ve Cavey (1992) yaptıkları çalışmada, 6. günden (evre 30) itibaren glikojen içeren hepatosit sayısının 8-9. güne kadar (evre 35) değişkenlik gösterdiğini ve 14. günden (evre 40) itibaren neredeyse tüm hepatositlerde glikojen bulunduğunu belirtmişlerdir. Hepatositlerde bulunan glikojen miktarının ise 8. günden (evre 34) itibaren yoğunlaştığını gözlemlemişlerdir (Wong ve Cavey, 1992).

Glikojen sentezi (glikojenez) ve glikojen yıkımı (glikojenoliz), inkübasyonun son aşamasında embriyonun yaşayabilmesi için hayati öneme sahiptir. Glikojenez ve glikojenoliz enzimleri, dokulara sürekli bir glukoz kaynağı sağlamak için hormonlar ve diğer enzimler tarafından homeostatik olarak kontrol edilir. Embriyo, yumurtadan çıkıp yem tüketimine geçene kadar kas aktivitesi, ısı üretimi ve vücut gelişimi için depo edilmiş glikojene bağımlıdır. Embriyo, glikojen rezervlerini tüketirse, kuluçkalanma gücü (çıkım gücü) ve hayatta kalma tehlikesi ortaya çıkar (Christensen ve ark., 1999; Christensen ve ark., 2003). Embriyonik gelişimin son dönemlerinde metabolizmadaki değişim embriyonun yumurtadan çıktıktan sonra hayatta kalması ve büyümesi için oldukça önemlidir (De Oliveira ve ark., 2013).

Erişkin ratlarda glukoneogenezisin %90'ı karaciğerde, %10'u böbreklerde gerçekleşirken civciv embriyosunda böbreklerde glukoneogenezis gerçekleşmez. Tavuklar, açlık durumunda kan glukoz düzeyini korurlar. Tavukların açlık kan şekeri

düzeyi ratlardan daha yüksek, hepatik glikojen düzeyi ise daha düşüktür (Sözbilir ve Bayşu, 2008). Tavuklardaki kan glukoz konsantrasyonu düzeyi ratlarda hiperglisemiye düşündürecek kadar yüksektir (Hazelwood, 1986). Tavuklardaki bu durumun nedeni insüline karşı duyarlılığın düşük olması olabilir (Buyse ve ark., 2009).

1.3.3. Karaciğerde Yağ Metabolizması

Hücre zarlarında yer almak gibi önemli yapısal fonksiyonlara sahip olan lipidler, organizmanın karbonhidratlardan sonraki en önemli yakıt kaynağıdır (Ası, 1999). Nonpolar ve polar olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Kolesterol, yağ asitleri, glikosfingolipidler ve gliserofosfolipidler polar lipidlerdir. Trigliseridler (triacilgliserol) ve kolesterol esterleri nonpolar lipidlerdir (Murray ve ark., 2009). Besin maddelerinin çoğunluğu önemli oranda lipid içerir ve diyetdeki lipidlerin büyük çoğunluğunu trigliseridler oluştururken az bir kısmını fosfolipidler, kolesterol ve kolesterol esterleri oluştururlar. Vücudun karbonhidrat depolama yeteneği sınırlı olmasına rağmen yağlar sınırsız denecek kadar çok miktarlarda depo edilebilirler (Ası, 1999). Kolesterol esterleri, plazmada bulunan kolesterolün uzun zincirli yağ asitleriyle esterleşmiş halidir. Trigliseridler ise, yağ asitlerinin depo şeklidir. Hidrofobik özellikleri nedeniyle nonpolar lipidlerin kan plazmasında taşınmalarını olanaklı kılan özel lipid-protein kompleksleri vardır. Bu lipid-protein kompleksleri lipoprotein olarak adlandırılırlar (Naito, 2003). Lipoproteinler aracılığı ile çeşitli doku ve organlar arasında taşınan yapı taşı lipidler, karaciğer ve yağ dokularında lipid bileşiklerine dönüştürülürler (Karagül ve ark., 2000).

Tüm lipid gruplarındaki maddeleri yapısında taşıyan karaciğer, lipid metabolizmasında merkezi bir role sahiptir (Ası, 1999). Karaciğerin yağ metabolizmasındaki başlıca görevleri, yağ asitlerinin oksidasyonu ile enerji sağlamak, kolesterol, fosfolipid, lipoprotein sentezi ve karbonhidratlar ile proteinlerden yağ sentezi şeklinde sıralanabilir (Deniz, 2016).

İnce bağırsaklarda, karaciğerden salgılanan safra ile pankreasın ekzokrin bölümünden salgılanan lipaz trigliseridlerin, fosfolipidlerin, kolesterol ve kolesterol esterlerinin hidrolitik olarak parçalanmasına sebep olur (Ası, 1999; Reece, 2004). Safra ve lipaz aktivitesi ile trigliseridler, yağ asitlerine ve monogliseritlere parçalanırlar. Bu maddeler safra tuzları ile birleştiklerinde suda eriyen küçük miseller şekillenir. Böylece yağ asitleri ve monogliseritler polarize kürecikler içinde taşınabilirler. Misel oluşumları, barsak epitelinin mikrovillusları aracılığıyla enterositlerin sitoplazmasına geçer. Enterositlerin granülsüz ER membranında bulunan enzimler, misellerden tekrar trigliseridleri sentezlerler. Ayrıca granülsüz endoplazmik retikulum keseciklerinde fosfolipid ve kolesterol sentezi de yapılır. Yeni sentezlenen trigliseridler (yağ damlacıkları) Golgi kompleksinde kolesterol ve fosfolipidlerle birleşerek ekzojen kaynaklı bir lipoprotein olan şilomikronlarla birlikte polarize globülleri oluştururlar. Şilomikronlar, enterositlerin bazo-lateralinden ekzositoz ile merkezi lenf yarığına salgılanır ve lenf dolaşımına aktarılır. Lenf dolaşımında ilerleyen şilomikronlar, duktus torasikus yoluyla ven dolaşımına katılırlar. (Tanyolaç,1999; Noyan, 1999; Reece, 2004). Buradan karaciğer ve diğer dokular vasıtasıyla hızla alınarak katabolize olurlar ya da depo edilirler (Reece, 2004). Emilim olaylarını takiben karaciğer tarafından tutulan serbest yağ asitleri çok düşük dansiteli lipoprotein formuna dönüştürülürler ve tekrar kana geri verilir (Kutlu ve ark., 2005). Kuşlarda yağların emilimi, villuslardaki kan damarları yoluyla olurken memelilerde yağların emilimi, villuslardaki lenf damarları vasıtası ile olur (Reece, 2004).

Sindirim olayından sonra emilen ve kana geçen lipidler, kanda; fosfolipidler (%45), trigliseridler (%35), kolesterol esterleri (%15) ve serbest yağ asitleri (%5) şeklinde dağılım gösterirler. Bu lipidler, çoğunlukla özel proteinler ile kolloidal kompleksler şeklinde bulunurlar. Bu komplekslere “lipoprotein” adı verilir. Lipidler, ekstrasellüler sıvılarda ancak lipoprotein formunda taşınabilirler. Lipoproteinlerin lipidleri taşımaktan başka hücrel membranlarda ve metabolizmasında çeşitli fonksiyonları vardır (Kutlu ve ark., 2005). Genel olarak, karakteristik yoğunluklarına, kimyasal kompozisyonlarına ve molekül ağırlıklarına göre lipoproteinlerin dört sınıfı tanımlanmıştır. Bunlar: şilomikronlar, düşük dansiteli

lipoproteinler (LDL), çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinlerdir (HDL). Şilomikronlar, sadece ince bağırsakta yapılan en hafif olan lipoproteinlerdir. Bunların ana fonksiyonu, absorbe edilen yağı kan dolaşımına taşımaktır. Şilomikronlardan daha yoğun ve daha küçük olan VLDL' ler baskın olarak karaciğerde ve az düzeyde ince bağırsakta sentezlenmektedirler. Fonksiyonları, trigliseridlerin çoğunu karaciğerden diğer organlara taşımaktır. LDL' ler ve HDL' ler plazmada üretilmektedir. Küçük miktarlarda karaciğerde de üretilirler. LDL' lerin görevi, kolesterol esterlerini karaciğerden periferik organlara taşımaktır. HDL' ler ise kolesterolü periferik dokulardan karaciğere taşımaktadırlar. Karaciğerde lipoproteinler, hepatositlerin endoplazmik retikulumlarında (lipid komponent granülsüz ER'da, protein komponent ise granüllü ER' da) üretilmektedir (Ross ve Pawlina, 2002).

Yağ asitlerinin sentezi yani lipogenezis, karaciğer ve yağ dokusu hücrelerinde iki şekilde gerçekleşir. Birincisi, yağ asitlerinin, hücrenin sitoplazma kısmında yeniden yapılmasıdır. Diğeri ise hücre içinde esasen mevcut olan yağ asitlerinin, mitokondri ve peroksizomlarda, daha uzun zincirli yağ asitlerine dönüştürülmesidir. Glikoliz ve yağ asidi katabolizması ile mitokondride üretilen Asetil KoA, yağ asidi sentezi için gereklidir. Ancak sentez sitoplazmada gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle Asetil KoA mitokondri zarını geçerek sitozole taşınmak zorundadır. Fakat mitokondri zarı Asetil KoA için geçirgen değildir bu yüzden Asetil KoA birimleri mitokondrial Asetil KoA Sitrat Sentetaz enzimi aracılığı ile sitoplazmaya taşınır. Sitoplazmaya gelen Asetil KoA yağ asidi sentezine katılır (Yun ve Hsu, 1972).

Karaciğerde yağ asidi β -oksidasyonu, kolesterol sentezi ve yıkımı periportal bölgede gerçekleşirken yağ asidi sentezi perisentral hepatositlerde gerçekleştirilir (Lindros ve Penttila, 1985; Quistroff, 1985). Yağ asidi metabolizmasının zonlanması karbonhidrat metabolizması için tanımlanana kıyasla daha az belirgindir (Salsano ve ark., 1990).

Mikroskopik incelemelerde trigliseridler karaciğer epitel hücresinin sitoplazmasında yer alırlar (Ası, 1999). Hepatositlerde farklı boyutlarda bulunan yağ

damlacıkları uygun tespitlerden sonra Toluidine Mavisi, Sudan Black veya Oil-Red O boyaması ile gösterilebilirler. Karaciğerde bulunan lipidler, normal şartlarda küçük damlacıklar halinde görülür. Çeşitli etkenlere bağlı olarak karaciğer dokusunda lipid oranının %25-30' a ulaşması, hepatositlerde yağ damlacıklarının çapının 2-10 mikron olması ve yer yer 100 mikrona ulaşan yağ kistlerinin oluşması karaciğer yağlanması belirtisidir (Buyse ve ark., 2009).

Karaciğer glikojen depoladığında yağ içeriği azalır, yağ depoladığında ise glikojen içeriği azalır. Bu karşılıklı etkinliğe karaciğerin yağ-glikojen antagonizması denir. Le Count yaptığı çalışmalarda, karaciğer hücrelerinde yoğun lipid birikiminin glukozun glikojene dönüştürülememesine ve kan şekeri seviyesinin korunamamasına neden olduğunu ileri sürmüştür. Şeker hastalığında karaciğer yağı depolama eğilimindedir. Bu durum insülin yardımı ile karbonhidrat metabolizması artırılarak önlenmeye çalışılır (Douglas ve Drury, 1936).

Lipid metabolizmasının düzenlenmesinde hormonların da önemli rolü vardır. Bu hormonlar arasında, glukoz-6-fosfataz aktivitesini artırarak lipogenezisi hızlandıran insülin, lipogenezisi ve yağ mobilizasyonunu artıran Adrenokortikotropik hormon (ACTH), esterleşmiş yağ asitlerinin yağ dokudan mobilizasyonunu uyaran adrenalin ve plazmadaki kolesterol, fosfolipid ve lipoprotein miktarını azaltan tiroid hormonları bulunur (Sözbilir ve Bayşu, 2008).

Başlıca, gastrik oksintik hücreler tarafından sentezlenen ghrelin 28 aminoasitten oluşan lipofilik yapıda oreksijenik bir peptittir (Date ve ark., 2000). Ghrelin reseptörleri mide dışında karaciğerde de bulunmaktadır (Nakazato ve ark., 2001; Gnanapavan ve ark., 2002). Ghrelin, enerji homeostazında önemli bir düzenleyici olarak tanımlanmaktadır (Yiş ve ark., 2005). Hem kanatlılarda hem de memelilerde lipogenezisi artırıcı etkisiyle bilinen bir hormondur (Kojima ve ark., 1999, Buyse ve ark., 2009). Tavuklarda ağızdan veya damar içi yolla verilen glukoz plazmadaki ghrelin düzeyini düşürmektedir (Mccowen ve ark., 2002). Açlıkta ghrelin düzeyi yükselir, yem alımı ile birlikte düşüş gösterir (Cummings ve ark., 2001; Hosoda ve ark., 2000). Ghrelin salgılayan hücrelerin fetal dokularda da

gösterilmiş olması bu hormonun hem intrauterin hem de ekstrauterin hayatta metabolizma ve büyüme üzerinde önemli roller oynadığını düşündürmektedir (Gnanapavan ve ark., 2002; Wierup ve ark., 2002).

1.3.4. Ratlarda ve Tavuklarda Yağ Metabolizması

Besinlerin plasenta yoluyla sürekli ve aktif transferi, fötusun enerji ihtiyacını, büyümesini ve yağ depolamasını sağlar. Fötal hayat boyunca yağ depolanması türler arasında farklılık göstermekle birlikte istisnai bir durumdur. Ratlarda doğumla birlikte vücut yağ içeriği oranı oldukça düşüktür ve beyaz yağ doku eser miktardadır (Greenwood ve Hirsch, 1974; Cryer ve Jones, 1979). Ratlarda fötal lipidler gebeliğin başlangıç döneminde maternal serbest yağ asitlerinden türetilir (Rao ve ark., 2013). Plasentadan fötusa trigliseridler geçemezler, gliserol ve bazı serbest yağ asitleri geçebilirler (Rao ve ark., 2013; Herrera ve Amusquivar, 2000). Trigliseridlerin doğrudan plasental transferinin olmamasına rağmen maternal diyetten elde edilen esansiyel yağ asitleri maternal plazmada trigliserid açısından zengin lipoproteinlerle birlikte fötusa taşınabilirler. Çünkü plasentada hem lipoprotein reseptörlerinin hem de lipaz aktivitelerinin varlığı trigliseridleri fötus için kullanılabilir hale getirir (Herrera ve Amusquivar, 2000). Fötal dokuda yağ asidi oksidasyonunun düşük olması yağ asitlerinin trigliserid sentezi için adipoz dokuya yönlendirilmesine sebep olur. Fötus karaciğerinde ve yağ dokuda de novo yağ asitlerinin sentezleme kapasitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Greenwood ve Hirsch, 1974). Fötal dokuda lipid sentezi olayı gebeliğin ilerleyen dönemlerinde gerçekleşir. Luzzatto'nun yaptığı çalışmada (1981), hepatositlerde lipid damlacıklarının ancak 12. günden itibaren görülmeye başlandığı belirtilmiştir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde maternal beslenmedeki artış ile fötusdaki aktif lipogenezis hızı ve enerjinin korunmasında önemli olan esmer yağların gelişimini artırır. Rat fötusundaki düşük yoğunluklu lipoprotein gebeliğin ilerleyen dönemlerinde pik yapar, ancak doğumdan hemen önce azalır. Fötal dönemde aktif olan lipogenezis doğumdan sonraki dönemde sütteki yüksek lipid içeriğinden dolayı azalır (Rao ve ark., 2013; Hendrickse ve ark., 1985).

Maternal lipid metabolizmasındaki değişiklikler; gebeliğin erken dönemlerinde maternal yağ depolarını artırırken, geç gebelik dönemlerinde lipolizi artırarak glukoz ve amino asitlerin fötüs için kullanımını sağlar ve yağ asitlerinin maternal enerji kaynağı olarak kullanımını destekler. Fötüsün enerji metabolizması kısa ve uzun dönemde maternal enerji metabolizmasından etkilenir (Rao ve ark., 2013; Hendrickse ve ark., 1985). Embriyonal dönemde yavru metabolik yolla glukoz sentezleyemez ve doğumdan sonraki ilk günlerde kullanılmak üzere bir miktar glukozu depo etmek zorundadır. Bu nedenle fötüs plasenta aracılığı ile maternal enerji kaynaklarını kullanır. (Ağaoğlu ve Akgöl, 2006). Gebelik süresince metabolik açıdan farklılaşmış iki aşama vardır. Bunlardan birincisi, gebeliğin ilk üçte ikisi boyunca sınırlı olan fötüs gelişimi nedeniyle annenin aldığı gıdaların fazlasının yağ olarak depolanmasıdır (Lopez ve ark., 1986,1991; Chaves ve Herrera, 1978; Knopp ve ark., 1970; Martin ve ark., 1994). Doymamış yağ asitlerinin maternal vücutta birikimi hem maternal diyet hem de maternal metabolizma ile önemli miktarlarda artar (Herrera ve ark., 2006). İkincisi ise, gebeliğin son üçte birinde fötüsde büyüme çok daha hızlıdır ve bu hızlı büyümenin ihtiyaçlarını karşılamak için ilk dönem depo yağları ile birlikte plasenta yoluyla besin maddesi transferinin artmasıdır (Lopez ve ark., 1986,1991; Chaves ve Herrera, 1978; Knopp ve ark., 1970; Martin ve ark., 1994). Gebeliğin bu geç aşamasında, yağ dokusunda lipolitik aktivite artar (Herrera ve ark., 2006). Maternal insülin direncinin oluşması, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde bu yıkım evresinin ortaya çıkmasının sebebi olabilir ve artan insülin direnci ile birlikte maternal glukoz kullanımı azalabilir. Bu insülin direnci, kontra insülin (insülin karşıtı) hormonlarının salgılanmasında artışa neden olur (Knopp ve ark., 1973). Gebeliğin geç döneminde artan lipolitik aktivite ile açığa çıkan yağ asitleri, diyet lipidlerindeki yağ asitleri ve aşırı hepatik triaçilgliserol üretimi maternal dolaşımdaki lipoproteinlerde triaçilgliserol miktarının artmasına neden olur. Fötüsün enerji kaynağı olan bu lipidler, plasentada bulunan lipoprotein reseptörleri ile lipid bileşenlerinin fötüsüne alınmasını ve serbest kalmasını sağlar (Herrera ve ark., 2006). Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde yağ dokusundaki aktif lipolitik aktiviteyle birlikte gliserolün plasental transferi de çok sınırlıdır. Bu durum 20 günlük gebe sıçanlarda görülen plazma gliserol seviyesindeki artış ile kanıtlanır (Herrera ve ark., 1992). Fötustaki kolesterol talepleri, özellikle gebeliğin son üçte birinde, fetal

büyümenin maksimal seviyeye ulaştığı dönemde nispeten yüksektir. Maternal kolestrolün plasental transferinin ve fötüs karaciğeri tarafından kolestrol biyosentezi seviyesinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (Herrera ve ark., 2006). Gebeliğin ilk üçte ikisi boyunca, maternal vücut hiperfaji (King ve ark., 1994), artmış lipogenez (Palacin ve ark., 1991) ve hatta artmış lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin bir sonucu olarak yağ biriktirir. Bu enzim, ekstrahepatik dokuların kılcal endotelinde bulunur ve plazma triaçilgliserol yönünden zengin lipoproteinlerde triaçilgliserolleri hidrolize eder. Hidrolitik ürünler, yağ asitleri ve gliserol yağ dokusu tarafından alınır. Bu mekanizma ile, diyetsetel doymamış yağ asitleri hamilelik sırasında maternal yağ dokusunda depolanır (Herrera ve ark., 2006)

Ratlar gibi tavuklar da enerji kaynağı olarak lipidleri kullanırlar. Lipidler, karbonhidratlara kıyasla düşük su içeriğine ve daha yüksek enerji değerine sahiptirler. Tavuklarda bulunan yağ asitleri ve gliseritlerin büyük çoğunluğu diyetle alınan karbonhidratlardan elde edilir. Kanatlılarda lipid metabolizması memelilerden farklıdır, çünkü memelilerde şilomikron olarak önce lenf dolaşımına daha sonra kan dolaşımına geçen lipidler kanatlılarda doğrudan çok düşük yoğunluklu lipoproteinler olarak portal dolaşıma geçerler. Şilomikronlar, kanatlı plazmasında nispeten düşük konsantrasyonlarda bulunur (Krishan ve ark., 1971). Kanatlılarda yağ asidi sentezi, karaciğerde oldukça aktifken yağ dokuda oldukça azdır. Yapılan in vivo çalışmalarda civcivlerde de novo yağ asidi sentezinin yaklaşık %70' inin karaciğerde meydana geldiği gösterilmiş ve kanatlı yağ dokusunda, ratlarda olduğu gibi lipid sentezinden ziyade lipid depolandığı ileri sürülmüştür (Leveille ve ark., 1968). Tavuklarda lipogenezis kuluçkadan çıktıktan sonra ilk hafta boyunca hızlı bir şekilde artar ve 3 hafta sonra erginliğe ulaşıncaya kadar yavaş yavaş azalır (Krishan ve ark., 1971).

Tavuklarda embriyonik büyüme için temel enerji kaynağı olan yumurta sarısını %50 oranında lipidler oluşturur. Embriyonun büyümesi için gerekli olan enerji, inkübasyonun ortalarında yumurta sarısında bulunan proteinlerle sağlanırken kuluçka döneminin son haftası boyunca ihtiyaç duyulan enerji vitellusda bulunan yağların β oksidasyonu ile sağlanır (Decuypere ve ark., 1979; Speake ve ark., 1998). Lipidlerle ilgili metabolik yollar embriyoda inkübasyonun ortalarından yumurtadan

çıkmadan 2-3 gün öncesine kadar en aktiftir. Bu aşamada, korioallantoik membran tarafından yeterli oksijen sağlanır ve embriyo ana enerji kaynağı olarak yumurta sarısı yağ asitlerini kullanır. Bu nedenle, yağ asidi sentezi ve β oksidasyonu embriyonik gelişimin bu aşamasında çok aktif olmalıdır (De Oliveira ve ark., 2008).

Embriyo için tek lipid kaynağı yumurta sarısıdır. Triasilgliserol ve fosfolipidler olarak yumurta sarısında depolanan yağ asitleri, inkübasyon süresi boyunca enerji ve membran sentezi için kullanılabilir. Inkübasyonun ortalarında, glukoz miktarı düşüktür ve oksijen temini sınırlı değildir. Yumurta sarısından lipidlerin alınması ilk 2 hafta boyunca oldukça yavaştır fakat kuluçka döneminin son haftasında oldukça hızlanır (Uni ve ark., 2012). Triasilgliserol, serbest yağ asitleri elde etmek için yumurta sarısında bulunan yağlardan mobilize edilir. Yağ asitleri, ATP üretmek için oksitlenen asetil-CoA'yı serbest bırakır. Bu metabolik yola yağ asitlerinin β -oksidasyonu denir. Asetil-CoA, yağ asidi oksidasyonu ile üretilir (De Oliveira ve ark., 2008). Asetil-CoA üniteleri, ATP üretmek için trikarboksilikasit (TCA) döngüsüne girer (Krebs, 1972). Kuluçka döneminin son haftasında yumurta sarısındaki lipidlerin emiliminin artması ile embriyo karaciğerinde lipid konsantrasyonu 8 kata kadar artar. Embriyo, yumurtadan çıkma sürecinde ihtiyaç duyduğu enerjiyi karşılamak için belirli miktarda yağı absorbe etmek zorundadır (Uni ve ark., 2012). Cıvcivin kuluçkadan çıkmaya çalıştığı dönemde düşük oksijen desteğinden dolayı yağ asidi β oksidasyonu oldukça sınırlıdır (Noble, 1986). Bu nedenle yağ asitleri, embriyo için inkübasyonun son 2. ve 3. günü gerekli enerjiyi sağlayamayabilir (Uni ve ark., 2012). Embriyonun yumurtadan çıkmadan önce ihtiyaç duyduğu enerjiyi karşılamak için glikojen depolaması gerekir. Cıvciv glikojen deposu için ya glukoneogenez tarafından üretilen glukozu doğru yönlendirilerek substrat olarak amniyon kesesini kullanır ya da karaciğer, böbrekler ve kasların glikojen rezervlerinde tutulan glukozu kullanır (Moran, 2007; De Oliveira ve ark., 2008; Uni ve ark., 2012). Kuluçka döneminde enerji depoları ve enerji kullanımı riske girerse embriyo yumurtadan çıkmayabilir ve metabolik enerji kısıtlamaları sebebiyle ölebilir (Onoagbe, 1993; Carrizo ve ark., 1997; Seki ve ark., 2005). Kuluçkadan çıkmadan önce, vitellüs kesesi (yumurta sarısı) ve kalan lipidleri, besin kaynağı olarak kullanılmak üzere abdominal kesenin içine doğru geri çekilir

(Noy ve Sklan, 2002) ve ya direkt olarak kan dolaşımına ya da ince bağırsağa transfer edilir. Cıvcıvlerin kuluçkadan çıkışından yem yemeye başladıkları zamana kadar hem beslenmesi hem de ince bağırsağın gelişimi için kullanılır (Sklan, 2001).

Wong ve Cavey' e göre, cıvcıvlerin hepatositlerinde sitoplazmik lipid damlacıklarına ilk defa 32. (7,5. gün) ve 33. (7,5-8. gün) evrede rastlanır ve embriyo gelişimi ilerledikçe lipid damlacıklarının büyüdüğü görülür. Hepatositler 39. evrede (13. gün) lipid biriktirmeye başlarlar (Wong ve Cavey, 1992). İnkübasyonun son dönemine yaklaştıkça karaciğer hızlı bir büyüme gösterir ve böylece embriyonun artan metabolik ihtiyacı karşılanır. Karaciğerde hem lipid hem de karbonhidrat metabolizması enerji homeostazını korudukları için aktif durumdadır. Bu süreçte hepatik hücreler enerji homeostazını korumak için insülin, glukagon, kortikosteroidler ve tiroid hormonları da dahil olmak üzere dolaşımdaki hormonların kontrolü altındadır (De Oliveira ve ark., 2008).

Sonuç olarak, tavuk ve rat arasında karbonhidrat ve yağ metabolizmaları bazı yönleriyle benzerlik gösterse de metabolizma yolları, hormonal cevap ve enzim regülasyonlarında farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin tavuklarda normal açlık kan şekeri düzeyi ratlardan daha yüksektir çünkü tavuklarda insüline karşı duyarlılık oldukça zayıftır. Karbonhidrat ve lipid metabolizmasına katılan enzimlerin aktivitelerindeki önemli değişiklikler cıvcıvlerin kuluçka döneminde, ratların ise fetalardan neonatal döneme geçiş aşamasında gerçekleşir (Krishan ve ark., 1971). Örneğin; ratlarda doğum sonrasında glukoneogenesis enzimlerinde artış gözlenirken, tavuklarda kuluçka döneminde glukoneogenesis enzimleri yüksektir (Hamilton ve ark., 1983; Wolf ve Luepke, 1997).

Rat embriyosunun aksine tavuklarda karaciğerin erken farklılaşmasına (embriyonik dönemin 4. günü) bağlı olarak, tavuk embriyosunda gelişimin erken evrelerinde metabolik aktivasyonun başladığı düşünülmektedir (Hamilton ve ark., 1983; Wolf ve Luepke, 1997). Ayrıca ratlarda intrauterin hayatta fötusun gelişebilmesi ve metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilmesi için maternal enerji kaynaklarına ihtiyaç vardır. Tavuklarda ise gelişim, anneden bağımsız izole bir

ortamda gerçekleştiği için maternal bir destek söz konusu değildir. Bu nedenle ratlar ve tavuklar arasındaki metabolizma farklılıkları, canlının henüz dış dünya ile bağlantısı olmadan ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı:

Tavuk ve ratlarda prenatal ve postnatal dönem karaciğer karbonhidrat ve yağ metabolizması arasındaki farklılıkların histolojik olarak ortaya konması amaçlanmaktadır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın onayı, Ankara İl, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü'nün 710337622-325.04.02-E.370920 sayılı ve Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 14.03.2018 tarih ve 2018-6-55 sayılı yazıları ile alınmıştır. Çalışmamız, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı ve Padova Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

Çalışmada materyal olarak, Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarından sağlanan Wistar albino türü 30 adet rat ile Sökmenler Tavukçuluk Cıvciv Üretim ve Pazarlamadan sağlanan 30 adet Ross ırkı broiler tavuk kullanıldı. Ratların her biri 10' arlı gruplara ayrıldı. Bu gruplar erişkin (6-8 hafta), 14 günlük ve 18 günlük fötuslar halinde düzenlendiler. Broilerler de yine 10' arlı olmak üzere erişkin (39-43 gün), 14 günlük ve 18 günlük cıvciv fötusları olarak gruplarına ayrıldı. Rat ve tavuk fötüs karaciğer gelişimi hakkındaki temel embriyolojik bilgiler ile bu hayvanların karbonhidrat ve yağ metabolizmaları hakkındaki literatür taramaları göz önünde bulundurularak (Elias, 1955; Luzzatto, 1981; Hamburger ve Hamilton, 1951; Suksaweang ve ark., 2004) 14 ve 18 günlük rat ve tavuk fötuslarından alınan karaciğer doku örnekleri incelenmiştir.

Ratların bakım ve beslenmeleri Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Hayvanlar, standart pelet yem ve çeşme suyu verilerek 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda yem ve su kısıtlaması yapılmadan beslendiler. Tavukların bakım ve beslenmesi de Sökmenler Tavukçuluk Cıvciv Üretim merkezinde yem ve su kısıtlaması yapılmadan temel rasyon verilerek 24 saat aydınlık ortamda beslendiler. Yumurtalar, kuluçka makinesinde optimal koşullarda (Kuluçka sıcaklığı 36,5-37,5 °C, Nem: %85) kuluçka işlemine tabi tutuldu.

Çizelge 2.1. Ratlara verilen temel besin maddeleri.

Ham Yağ (%)	3,10
Ham Kül (%)	6,35
Lysine (%)	1,32
Fosfor (%)	0,97
Ham Protein (%)	23,5
Ham Sellüloz (%)	5,90
Methionin (%)	0,43
Kalsiyum (%)	0,85
Sodyum (%)	0,05

Çizelge 2.2. Tavuklara verilen temel besin maddeleri.

Ham Yağ (%)	8
Ham Kül (%)	6
Lysine (%)	1,10
Fosfor (%)	0,50
Ham Protein (%)	18
Ham Sellüloz (%)	5
Methionin (%)	0,47
Kalsiyum (%)	0,75
Sodyum (%)	0,16

Gebeliğin 14. ve 18. günlerinde ketamin-ksilazin anestezisi altında ratların abdomenleri açılarak, diseke edilen uteruslardan fötusları çıkarıldı. Makroskopik incelemeleri yapıldıktan sonra fötusların abdomenleri açıldı ve karaciğerleri alındı. Erişkin ratların da anestezisi altında karaciğerin çeşitli yerlerinden doku örnekleri alındı.

Tavuk fötuslarında embriyoların gelişim evreleri Hamburger ve Hamilton (HH) (Hamburger ve Hamilton, 1951) evrelerine göre belirlenip, organların oluşumu bu skalaya göre değerlendirilmiş, ölçek dışında kalan veya gelişim bozukluğu gösteren embriyolar deneye dahil edilmemiştir. Hamburger-Hamilton Skalası rehberliğinde evre 40 (14. gün)' a ve evre 44 (18. gün)' e ulaşan yumurtalar dikkatli bir şekilde kırılarak fötusların karaciğer dokuları diseke edildi. Erişkin tavukların

servikal dislokasyonundan sonra, karaciğerin çeşitli yerlerinden doku örnekleri alındı.

Alınan doku örneklerine ışık mikroskopik incelemeler için aşağıdaki işlemler yapıldı.

2.1. Işık Mikroskopik İncelemeler

Hayvanlardan alınan karaciğer örnekleri, histolojik preparasyon için doku kaplarında %10'luk tamponlu formolde, +4 °C' de formol-alkolde ve +4 °C' de Baker' in %10 formol-kalsiyum solüsyonlarında tespit edildiler. Formol alkol' de 24 saat süreyle + 4 °C tespit edilen hem fötüs hem de erişkin karaciğer doku örnekleri %96 alkol, absol alkol, metil benzoat ve benzol serilerinden geçirilerek paraplastta bloklandılar. Bloklardan alınan 5 µm' lik kesitlere hepatositlerdeki glikojeni göstermek için Best Karmin boyaması ve Periodic Acid Schiff (PAS) boyaması yapıldı. Best Karmin ve PAS boyamalarında reaksiyonun spesifikliği kontrol preparasyonları ile saptandı. Bu amaçla kontrol kesitlerine glikojeni hidrolize eden α-amilaz uygulanarak (diastaz sindirimi) boyanmayan yapılar glikojen olarak değerlendirildi (Bancroft ve Gamble, 2002). %10' luk tamponlu formolde 24 saat süreyle tespit edilen karaciğer doku örnekleri ise 24 saat süre çeşme suyu ile yıkandıktan sonra dereceli alkoller, metil benzoat ve benzol serilerinden geçirilerek paraplastta bloklandılar. Bloklardan alınan 5 µm' lik kesitlere genel histolojik incelemeler için Crossmon tarafından modifiye edilen Mallory' nin üçlü boyama tekniği, Hematoksilen-Eozin ve bağ doku elemanlarını ortaya koymak için Gomori' nin gümüşleme metodu uygulandı (Bancroft ve Gamble, 2002; Mazzi, 1977). Gomori' nin gümüşleme metoduyla boyanan preparatlar Olympus Vanox AHBT3 model araştırma mikroskopunda incelenerek fotoğrafları çekildi. Elde edilen diğer preparatlar ise Leica DM 2500 model araştırma mikroskopunda incelenerek fotoğrafları çekildi.

Diğer taraftan, %10 formol-kalsiyum solüsyonunda + 4 °C' de ve karanlıkta 24 saat süreyle tespit edilen doku örneklerinden 8-10 µm kalınlığında kriyostat kesitleri alındı. Bu kesitlere yağları demonstre etmek amacıyla Sudan Black B ve Oil Red O boyamaları yapıldı (Bancroft ve Gamble, 2002). Elde edilen preparatlar Leica DM 2500 model araştırma mikroskobunda incelenerek fotoğrafları çekildi.

2.2. Histolojik Verilerin Değerlendirilmesi

Elde edilen kesitlerden rastgele örnekleme yapıldıktan sonra, daha objektif sonuç elde etmek adına bir hayvandan en az 10 farklı santral ven merkez alınarak 40X (400 defa büyütülmüş) alanda histolojik bulgular için skorlama yapıldı. İstatistiksel olarak karbonhidrat birikim düzeyi 1 ile 5 aralığında değişen likert ölçeği kullanılarak derecelendirildi. Derecelendirme 2 farklı histolog tarafından yapıldı. PAS boyaması yapılan karaciğer kesitlerinin hepatosit sitoplazmasında pembe-kırmızı renkte görülen glikojen granülleri değerlendirilmeye alınarak aşağıdaki gibi derecelendirildi. Elde edilen verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler hesaplandı.

Derece 1: Tüm alanın %0 ile %20' si arasında görülen glikojen granülü varlığı

Derece 2: Tüm alanın %20 ile %40' ı arasında görülen glikojen granülü varlığı

Derece 3: Tüm alanın %40 ile %60' ı arasında görülen glikojen granülü varlığı

Derece 4: Tüm alanın %60 ile %80' i arasında görülen glikojen granülü varlığı

Derece 5: Tüm alanın %80 ile %100' ü arasında görülen glikojen granülü varlığı

İstatistiksel olarak karaciğerdeki yağ birikimini değerlendirebilmek için ise Image J programı ile bir hayvanın karaciğer kesitinden 10 farklı santral ven merkez alınarak 40X alandaki yağ damlacıkları manuel olarak sayıldı. Oil Red O boyaması yapılan karaciğer kesitlerinin hepatosit sitoplazmasında kırmızı renkte görülen lipid damlacıkları sayıldı. Elde edilen verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler hesaplandı.

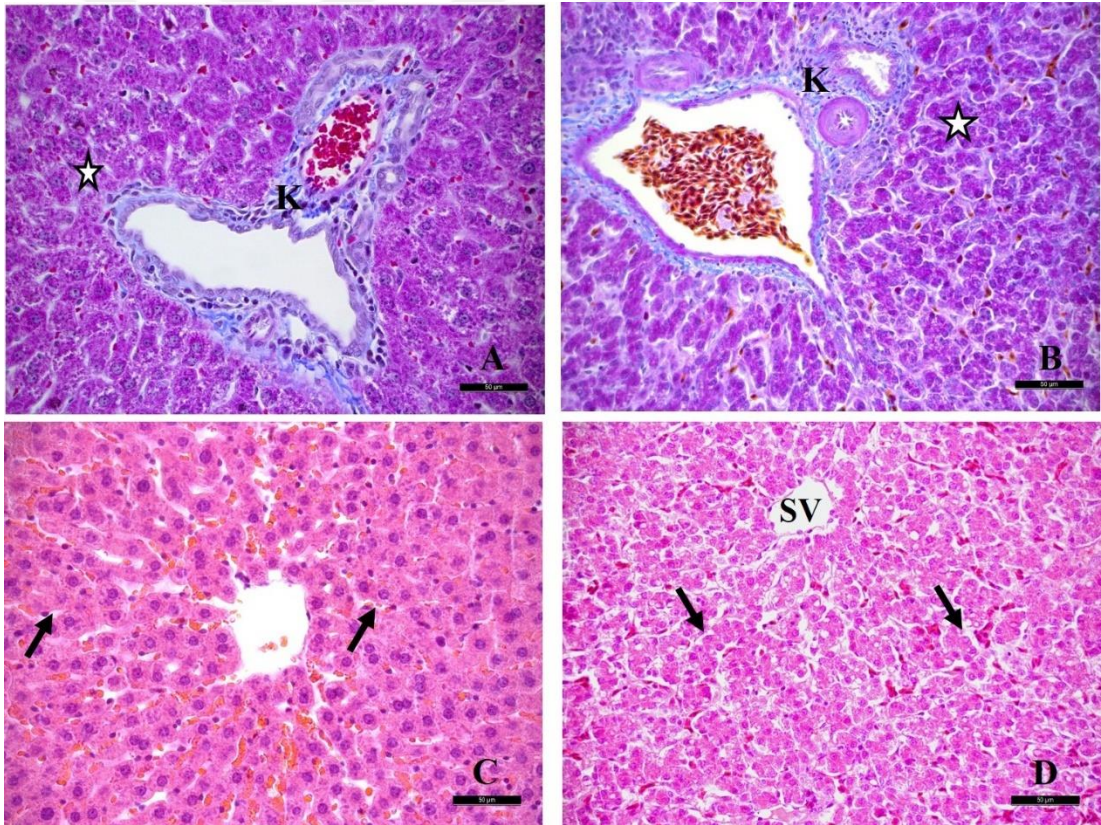
2.3. İstatistiksel Analizler

Elde edilen tüm değişkenler önemlilik testlerine geçilmeden önce normallik yönünden Shapiro Wilk Testi ile, varyansların homojenliği yönünden ise Levene Testi ile incelendi. Yağ damlacığı sayımı açısından türler arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan kontrolü Bağımsız Örneklemelerde t Testi ile; aynı türün gelişim dönemleri arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan kontrolü tek yönlü varyans analizi ile yapıldı. Tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark belirlenmesi durumunda, bu farklılığa hangi iki grup arasındaki farkın neden olduğunu tespit etmek için post hoc analiz olarak Tukey Testi uygulandı. Karbonhidrat birikiminin değerlendirmesi açısından türler arasındaki ve aynı türün gelişim dönemleri arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan kontrolü ise Ki-Kare Testi ile yapıldı. Tüm istatistiksel analizler minimum %5 hata payı ile incelendi. SPSS 14.01 paket programından yararlanıldı.

3. BULGULAR

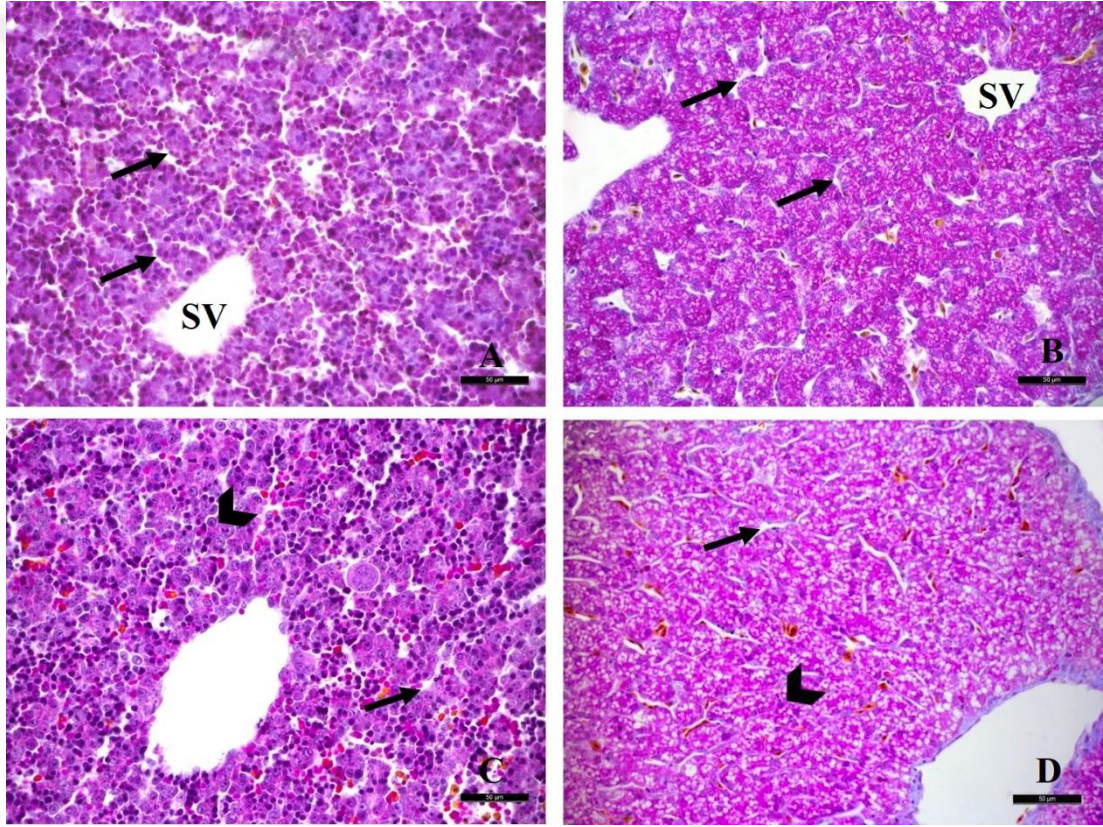
3.1. Işık Mikroskopik Bulgular

Erişkin rat ve tavukların hematoksilin eozin ve üçlü boyama yapılmış karaciğer kesitlerinde, organın parankiminin birbirleriyle anastomozlaşan poligonal şekilli epitel hücre kordonlarından oluştuğu görüldü. Kordonlar arasında vena sentralise açılan sinüzoidler bulunuyordu. Fazla belirgin olmayan lopçuklar arasındaki bağ doku kitlesinde arter, vena ve safra kanalının erişkin rat ve tavuklarda benzer görünüme sahip olduğu gözlemlendi (Şekil 3.1).

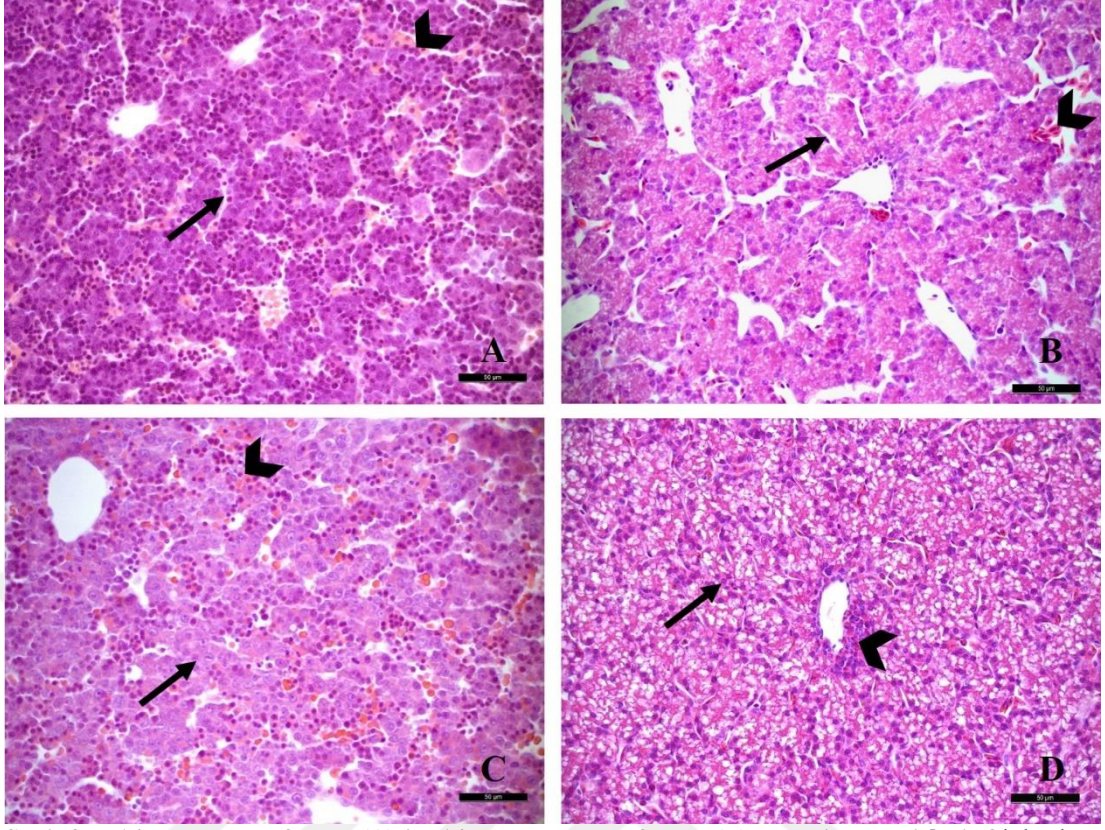


Şekil 3.1. Erişkin rat (A) ve erişkin tavuk (B) karaciğer kesitleri. K: Kiernan Aralığı, Yıldız: hepatositler. Üçlü Boyama. Bar:50 µm. Erişkin rat (C), erişkin tavuk (D) karaciğer kesitleri. Oklar: sinüzoidler, SV: santral ven. Hematoksilin-Eozin. Bar:50 µm.

Rat ve tavuk gelişiminin 14. gününde alınan fötusların hematoksilin eozin ve üçlü boyama yapılmış karaciğer kesitlerinde, sınırları belirgin olarak seçilemeyen hepatik lopçukların merkezinde vena sentralisler görüldü. Vena sentralis etrafında yetişkin hepatositlerde olduğu gibi düzenli yerleşim göstermeyen küçük hepatositler arasında kan hücrelerine rastlandı. Rat ve tavuk gelişiminin 18. gününde alınan karaciğer kesitlerinde ise sınırları belirgin olarak seçilemeyen hepatik lopçukların merkezinde yer alan vena sentralis etrafında 14. güne göre daha büyük olan hepatositlere rastlandı. Rat ve tavuk fötusu (18 günlük) karaciğer parankimi arasında sinuzoidler görüldü (Şekil 3.2, Şekil 3.3).

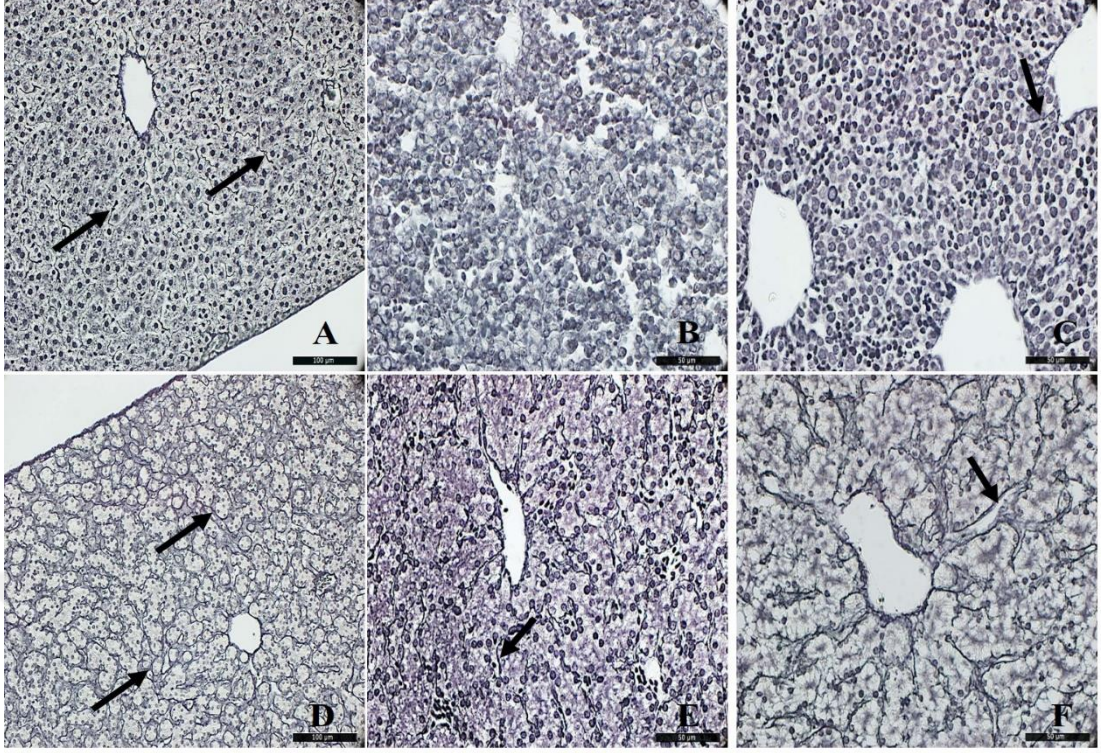


Şekil 3.2. 14 günlük rat fötusu (A) ile 14 günlük tavuk fötusu (B) karaciğer kesitleri. SV: santral ven, Oklar: sinuzoidler. 18 günlük rat fötusu (C) ile 18 günlük tavuk fötusu (D) karaciğer kesitleri. Ok başları: hepatosit, Oklar: sinuzoidler. Üçlü boyama. Bar: 100 µm.



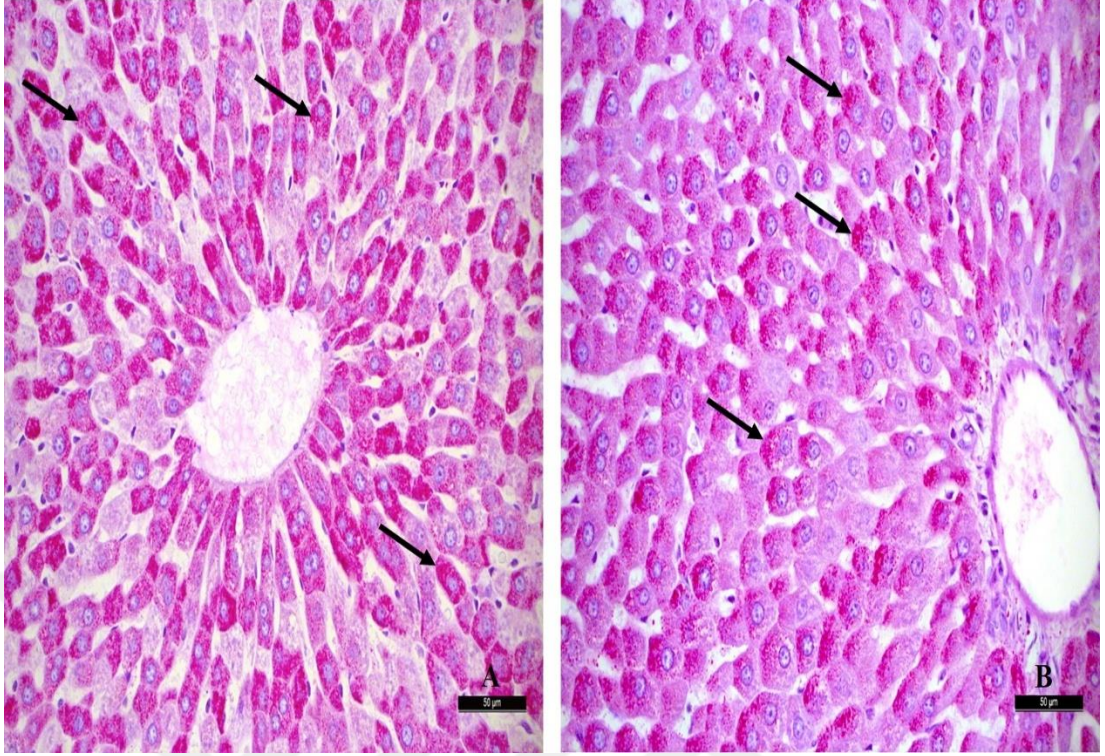
Şekil 3.3. 14 günlük rat fütusu (A) ile 14 günlük tavuk fütusu (B) karaciğer kesitleri. Ok başları: kan hücreleri, Oklar: sinuzoidler. 14 günlük rat fütusu (C) ile 14 günlük tavuk fütusu (D) karaciğer kesitleri. Ok başları: kan hücreleri, Oklar: hepatosit. Hematoksilen-Eozin. Bar: 50 µm.

Gomori'nin gümüşleme yöntemi ile, erişkin rat ve tavuk karaciğer dokusundaki retiküler (tip-3 kollagen iplik) ipliklerin, vena sentralis duvarında, karaciğer parankim hücreleri arasında koyu siyah renkte ağ yapısı oluşturdukları görüldü (Şekil 3.4). 14 ve 18 günlük tavuk fötuslarında retiküler iplikler rat fötuslarına göre daha kuvvetli boyandı (Şekil 3.4).

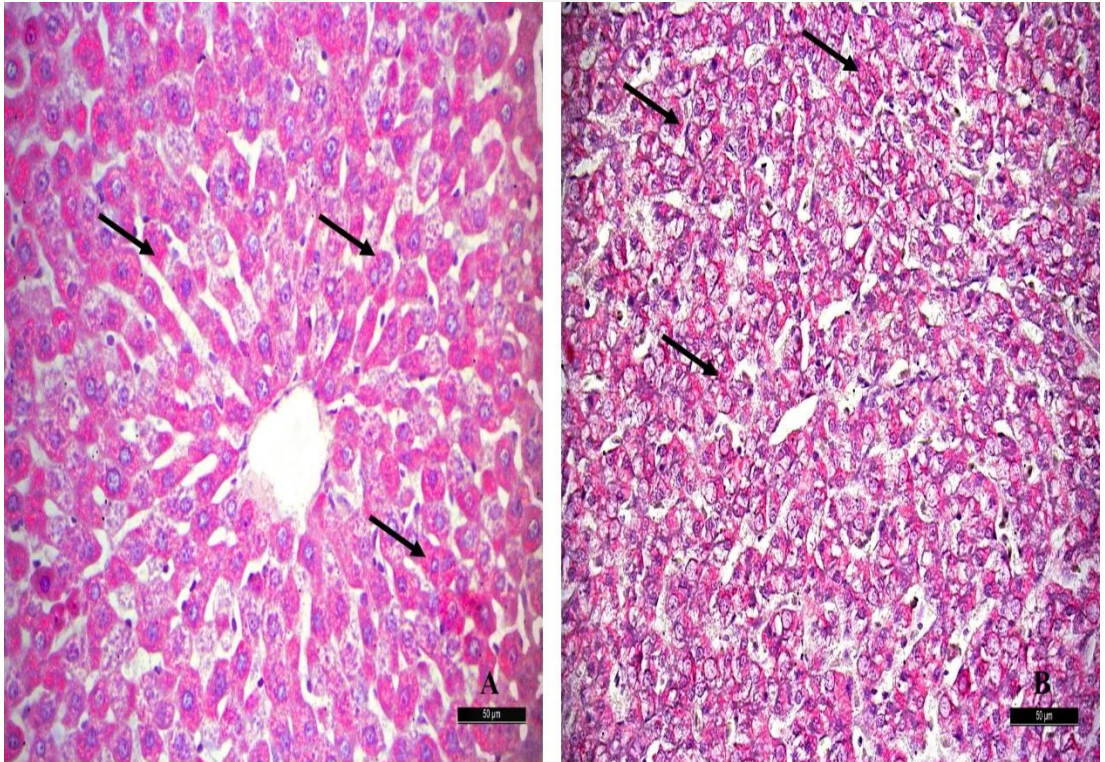


Şekil 3.4. Erişkin rat (A), 14 günlük rat fötüsü (B), 18 günlük rat fötüsü (C), erişkin tavuk (D), 14 günlük tavuk fötüsü (E) ve 18 günlük tavuk fötüsü (F) karaciğer kesitleri. Oklar: Retiküler fibriller. A, D; Gomori. Bar: 100 µm, B,C,E,F; Gomori. Bar: 50 µm.

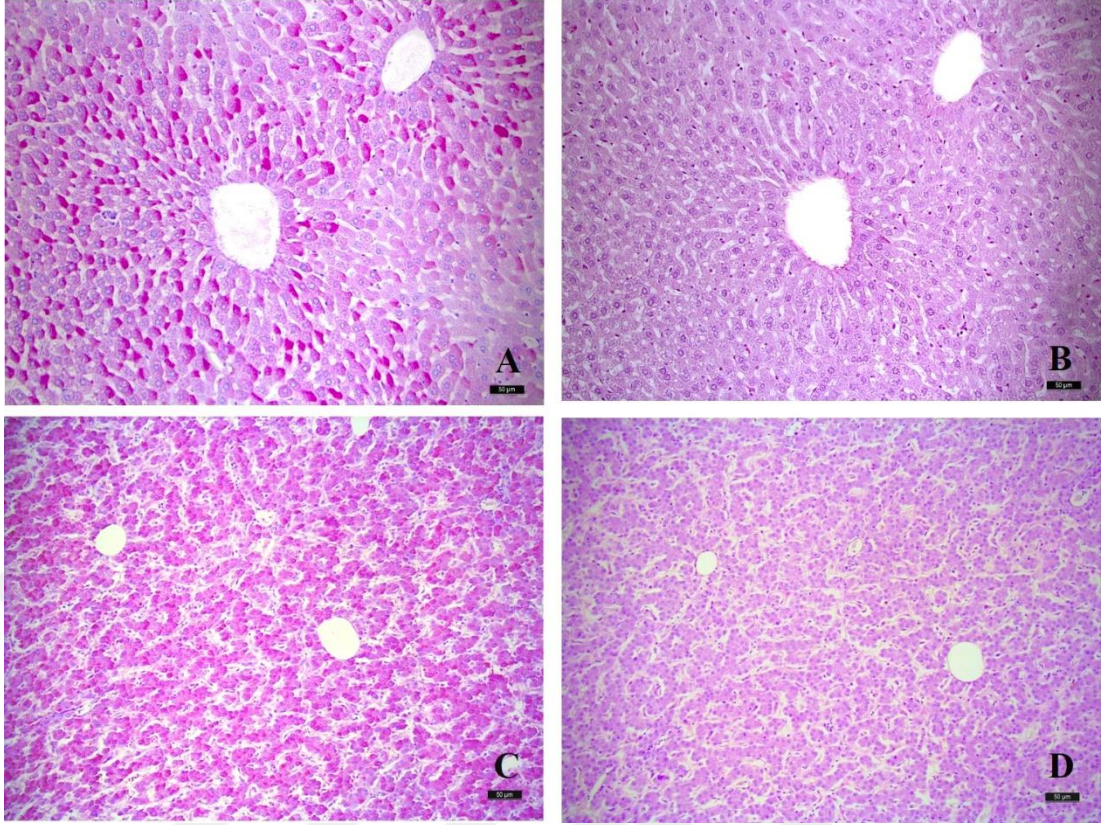
Erişkin rat ve tavuk karaciğerinde glikojen birikimini ışık mikroskopik olarak inceleyebilmek için PAS ve Best-Karmin boyama teknikleri kullanıldı. Erişkin rat ve tavuk karaciğer kesitlerinde vena sentralis ve portal alan çevresinde çok sayıda hepatositte yoğun glikojen birikiminin olduğu gözlenmiştir. Karaciğerde glikojen demonstrasyonu için kullanılan Best Karmin metodu da PAS boyamasıyla aynı sonuçları verdi (Şekil 3.5, 3.6, 3.7).



Şekil 3.5. Erişkin rat (A) ve erişkin tavuk (B) karaciğer kesitleri. Oklar: hepatositlerde kuvvetli PAS pozitif reaksiyon. PAS. Bar: 50 µm.

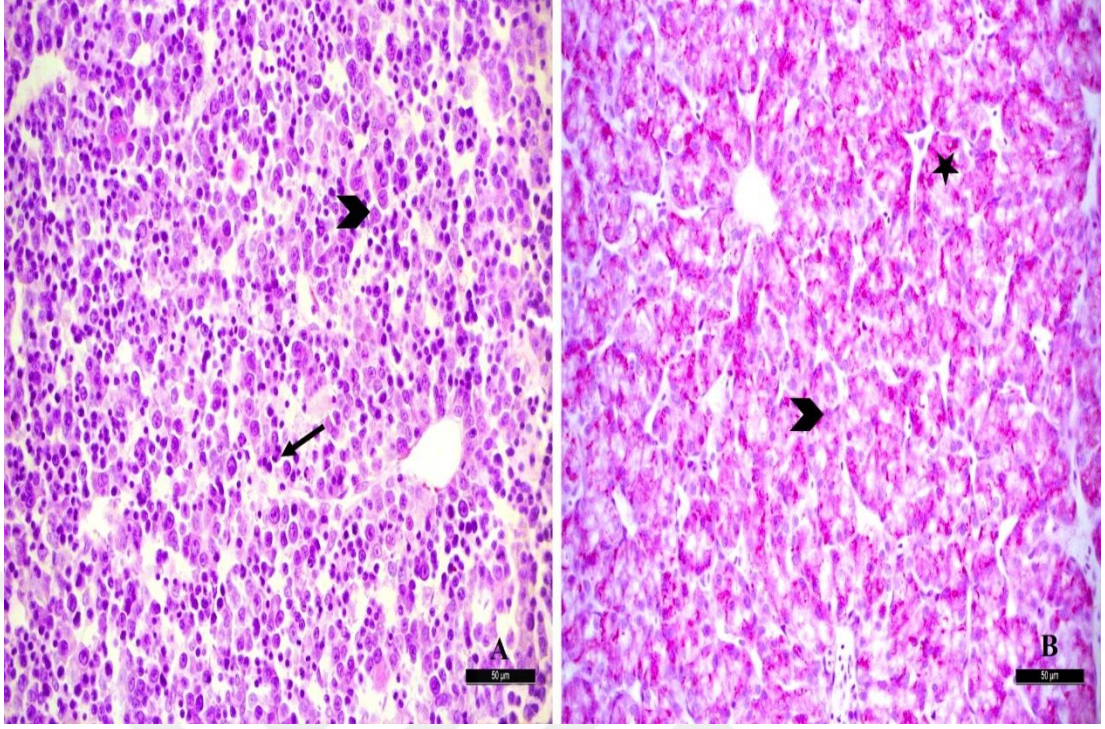


Şekil 3.6. Erişkin rat (A) ve erişkin tavuk (B) karaciğer kesitleri. Oklar: hepatositlerdeki glikojen granülleri. Best Karmin. Bar: 50 µm.

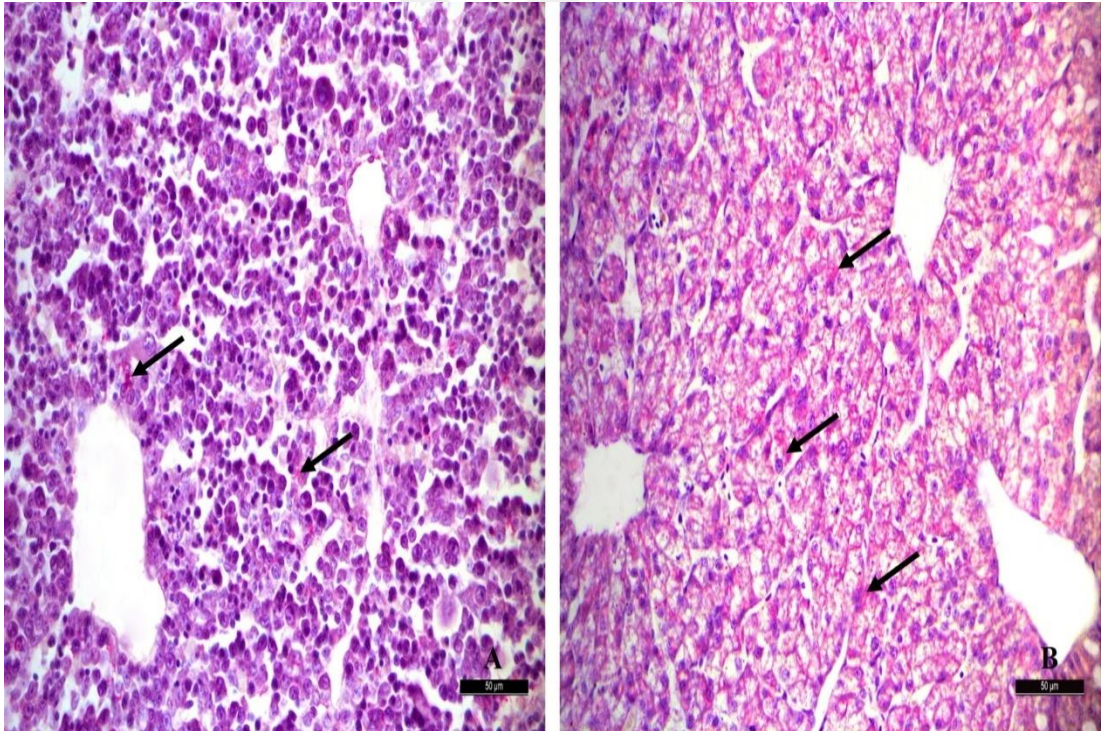


Şekil 3.7. Erişkin rat (A) ve erişkin tavuk (C) hepatositlerinde kuvvetli PAS pozitif reaksiyon. PAS. Bar: 50 µm. Erişkin rat (B) ve erişkin tavuk (D) hepatositlerinde diastaz sindiriminden sonra PAS negatif reaksiyon. Diastaz/PAS. Bar: 50 µm.

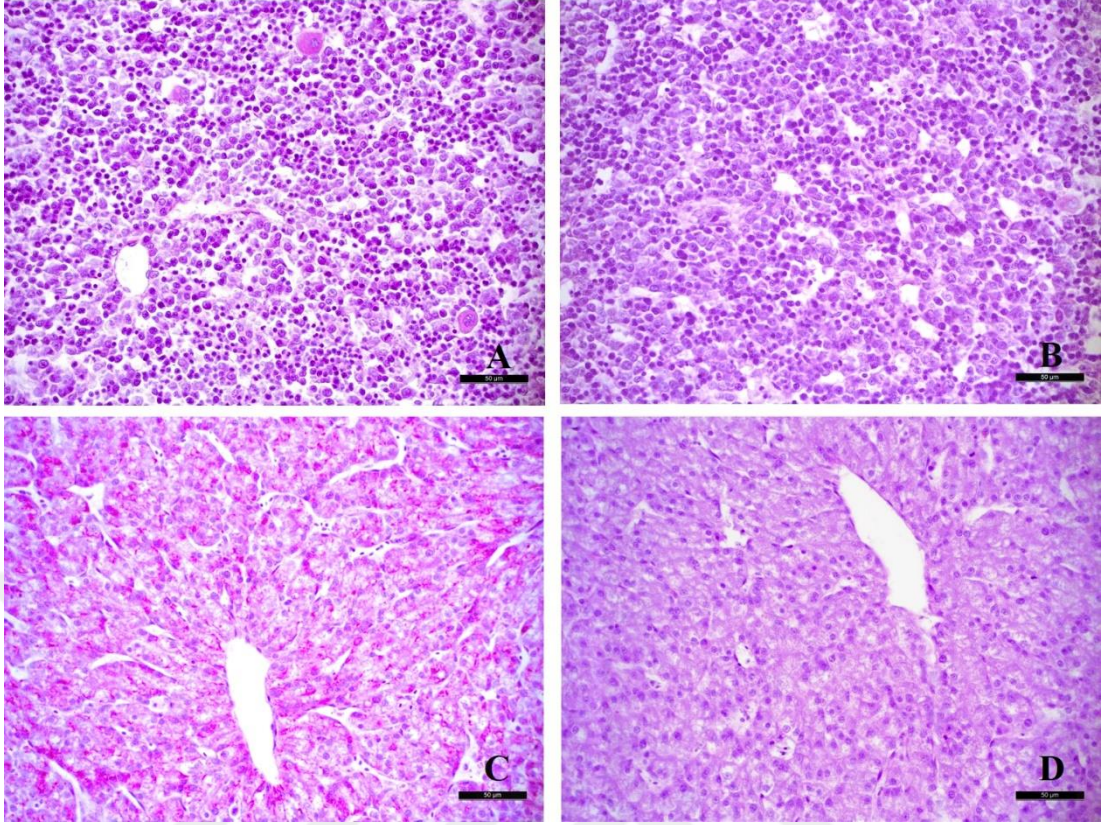
Rat ve tavuk gelişiminin 14. gününde alınan fötüs karaciğerleri karşılaştırıldığında, tavuk fötüs hepatositlerinin çoğunda belirgin glikojen granüllerinin olduğu gözlenirken rat fötüslerinde yok denecek kadar azdı. Karaciğerde glikojen demonstrasyonu için kullanılan Best Karmin metodu da PAS boyamasıyla aynı sonuçları verdi. Ayrıca mitoz geçiren hepatositlere ve kan hücrelerine de rastlandı (Şekil 3.8, 3.9, 3.10).



Şekil 3.8. 14 günlük rat fütusu (A) ile 14 günlük tavuk fütusu (B) karaciğer kesitleri. Yıldız: glikojen granülleri, Ok: mitotik aktivite, Ok başları: hepatosit. PAS. Bar: 50 µm.

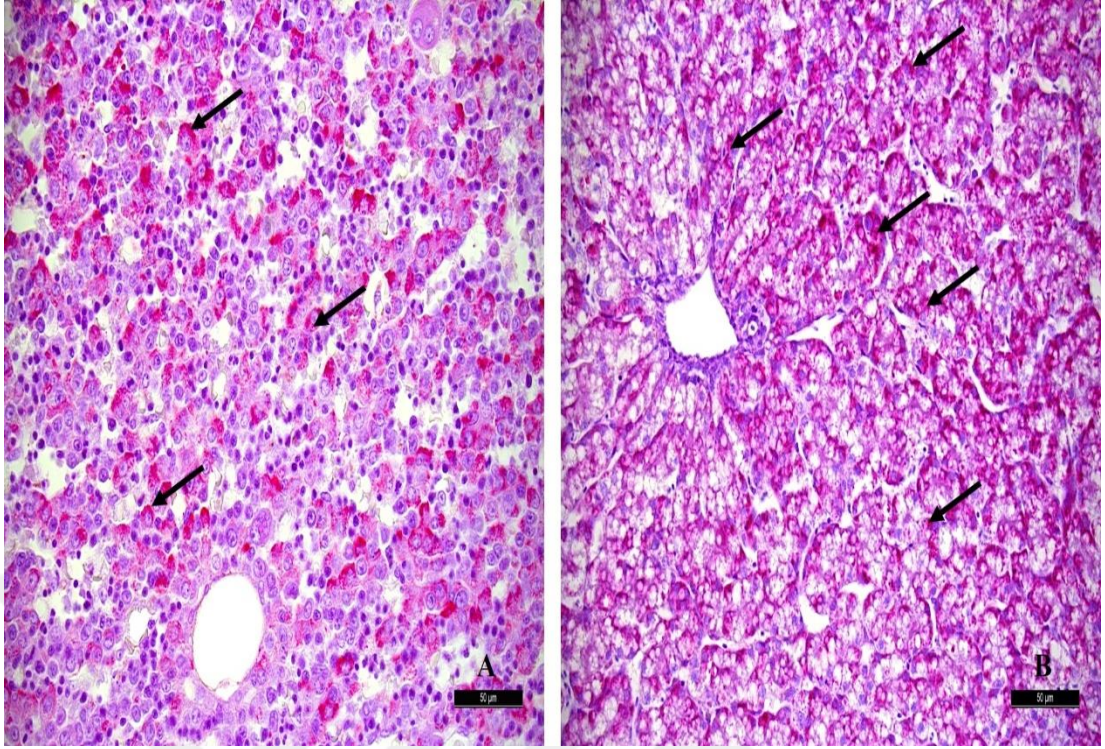


Şekil 3.9. 14 günlük rat fütusu (A) karaciğer kesiti. Oklar: hepatositlerde Best karmin çok zayıf reaksiyon. Best karmin Bar: 50 µm. **Tavuk fütusu 14 günlük (B) karaciğer kesiti.** Oklar: hepatositlerde Best karmin pozitif reaksiyon. Best karmin. Bar: 50 µm.

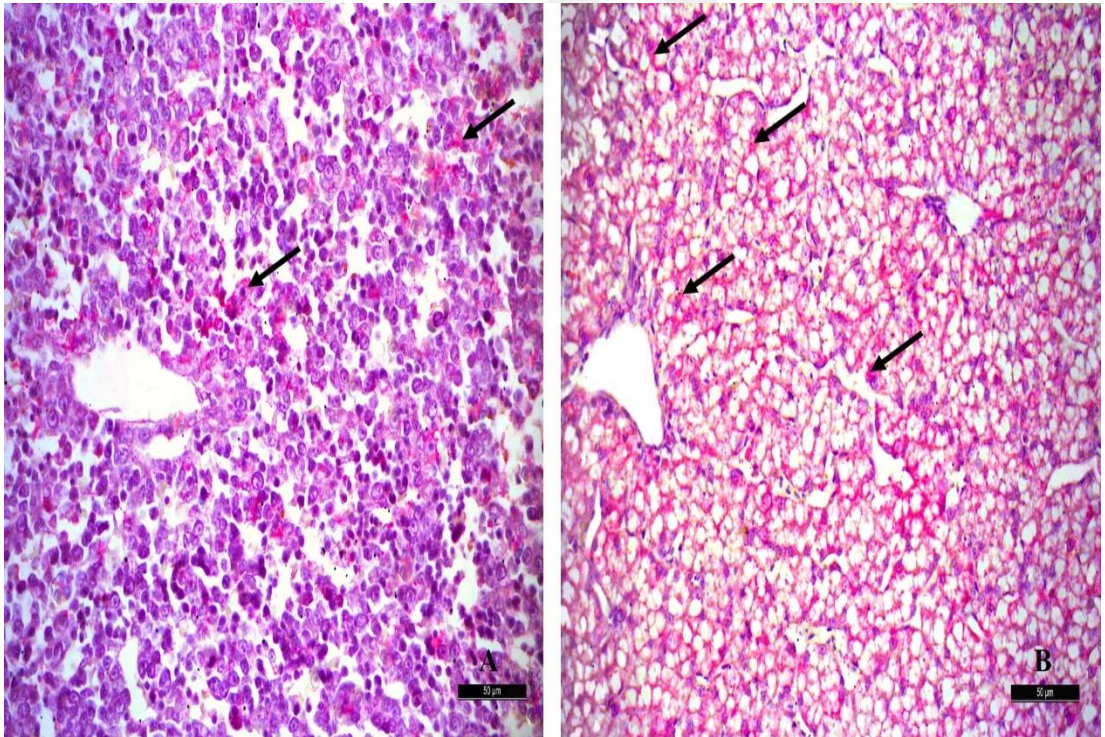


Şekil 3.10. 14 günlük rat fütusu (A), hepatositlerde PAS negatif reaksiyon, 14 günlük tavuk fütusu (C) hepatositlerde PAS pozitif reaksiyon. PAS. Bar: 50 µm. 14 günlük rat fütusu (B) ve 14 günlük tavuk fütusu (D) diastaz sindirimlerinden sonra hepatositlerde PAS negatif reaksiyon. Diastaz/PAS. Bar: 50 µm.

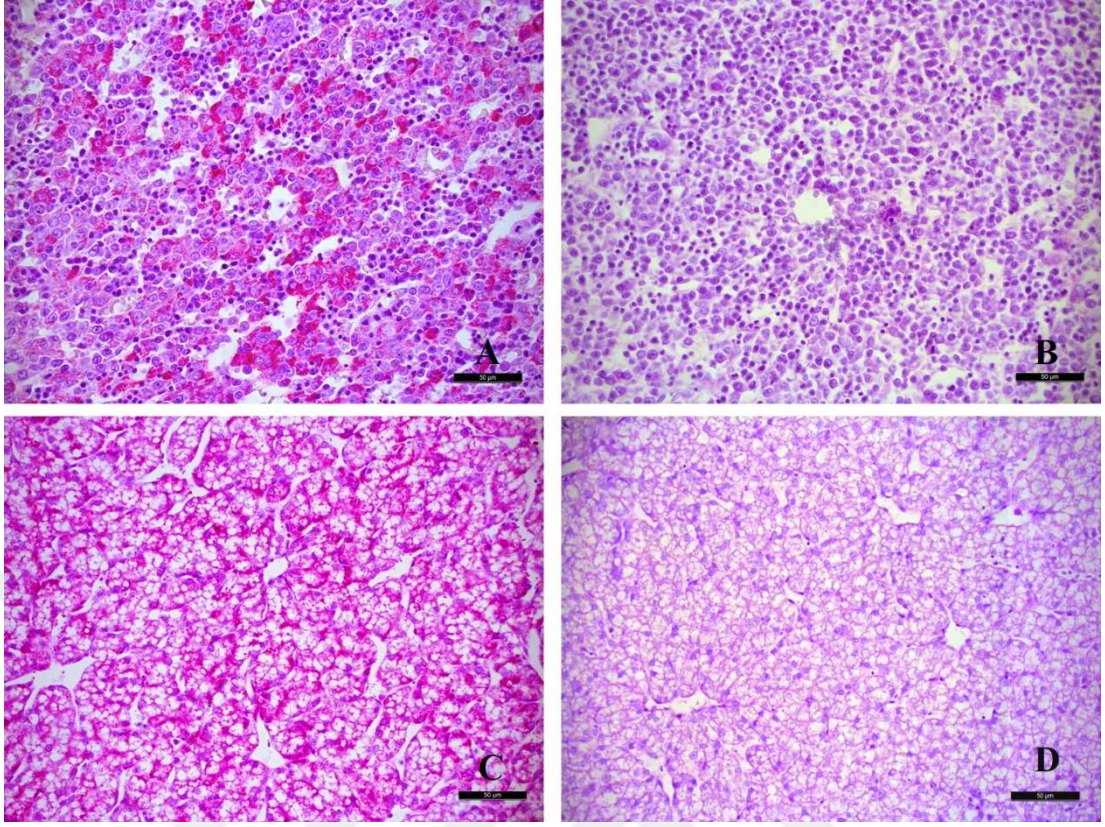
Rat fütusu (18 günlük) ve tavuk fütusu (18 günlük) karaciğer mikroskopik görüntüleri karşılaştırıldığında rat fütuslarındaki glikojen birikiminin tavuk fütuslarından daha az olduğu fark edildi (Şekil 3.11, 3.12, 3.13).



Şekil 3.11. 18 günlük rat fütusu (A) ile 18 günlük tavuk fütusu (B) karaciğer kesitleri. Oklar: hepatositlerde PAS pozitif reaksiyon. PAS. Bar: 50 µm.

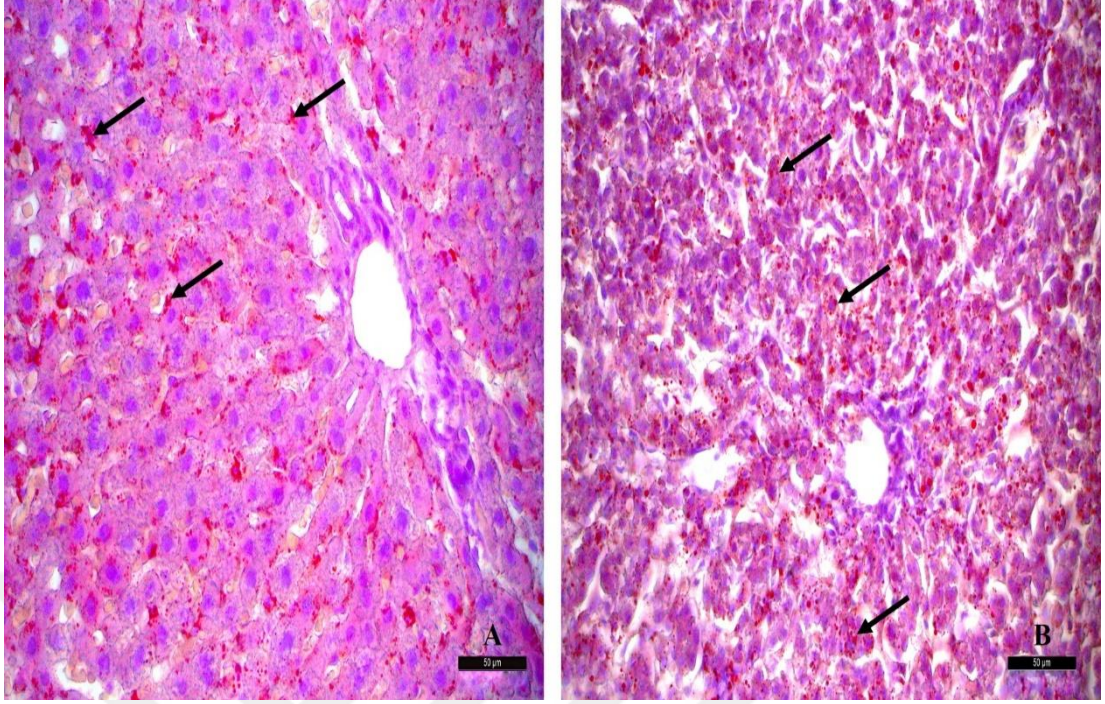


Şekil 3.12. 18 günlük rat fütusu (A) ile 18 günlük tavuk fütusu (B) karaciğer kesitleri. Oklar: hepatositlerde Best karmin pozitif reaksiyon. Best karmin. Bar: 50 µm.

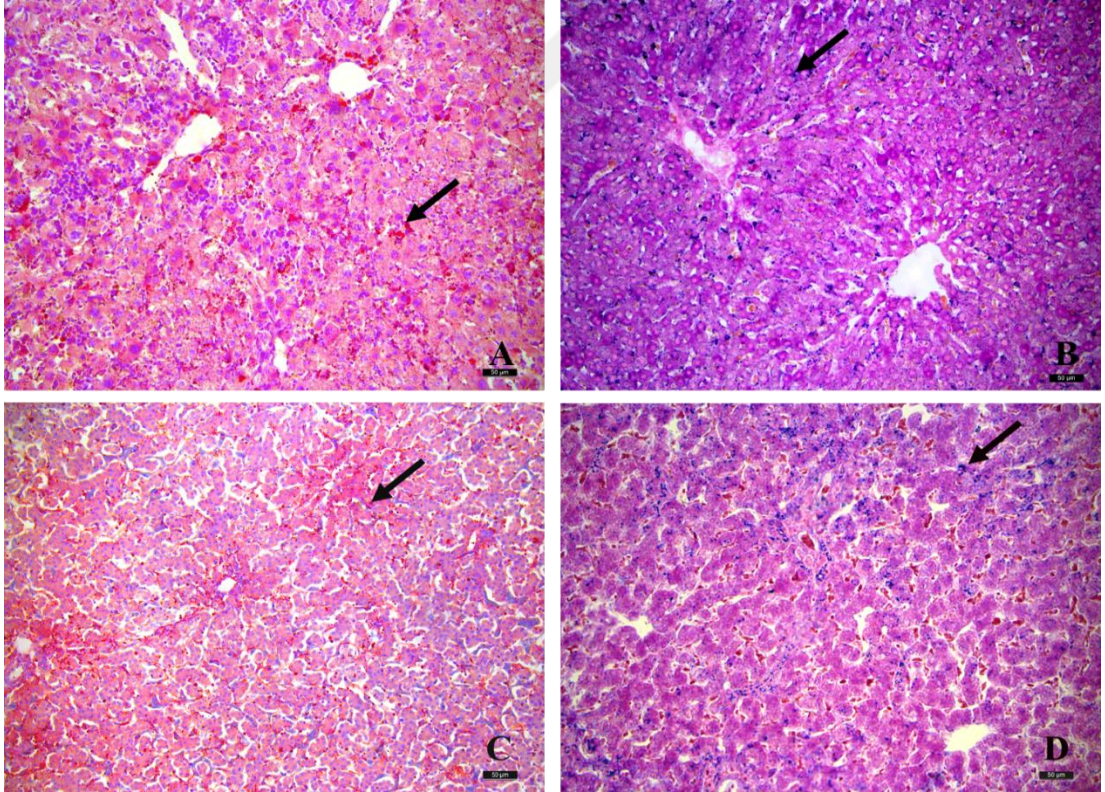


Şekil 3.13. 18 günlük rat fötüsü (A) hepatositlerinde PAS pozitif reaksiyon, 18 günlük tavuk fötüsü (C) hepatositlerinde kuvvetli PAS pozitif reaksiyon PAS. Bar: 50 µm. 18 günlük rat fötüsü (B) ile 18 günlük tavuk fötüsü (D) hepatositlerinde diastaz sindiriminden sonra PAS negatif reaksiyon. Diastaz/PAS. Bar: 50 µm.

Yağları demonstre etmek amacıyla yapılan Oil Red O ve Sudan Black B boyamasında, erişkin rat ve tavuk hepatositlerinde pozitif lipid damlacıklarına rastlandı. Rat ve tavukların karaciğer kriyostat kesitleri karşılaştırıldığında hepatositlerde benzer oranlarda lipid damlacığı belirlendi (3.14, 3.15).

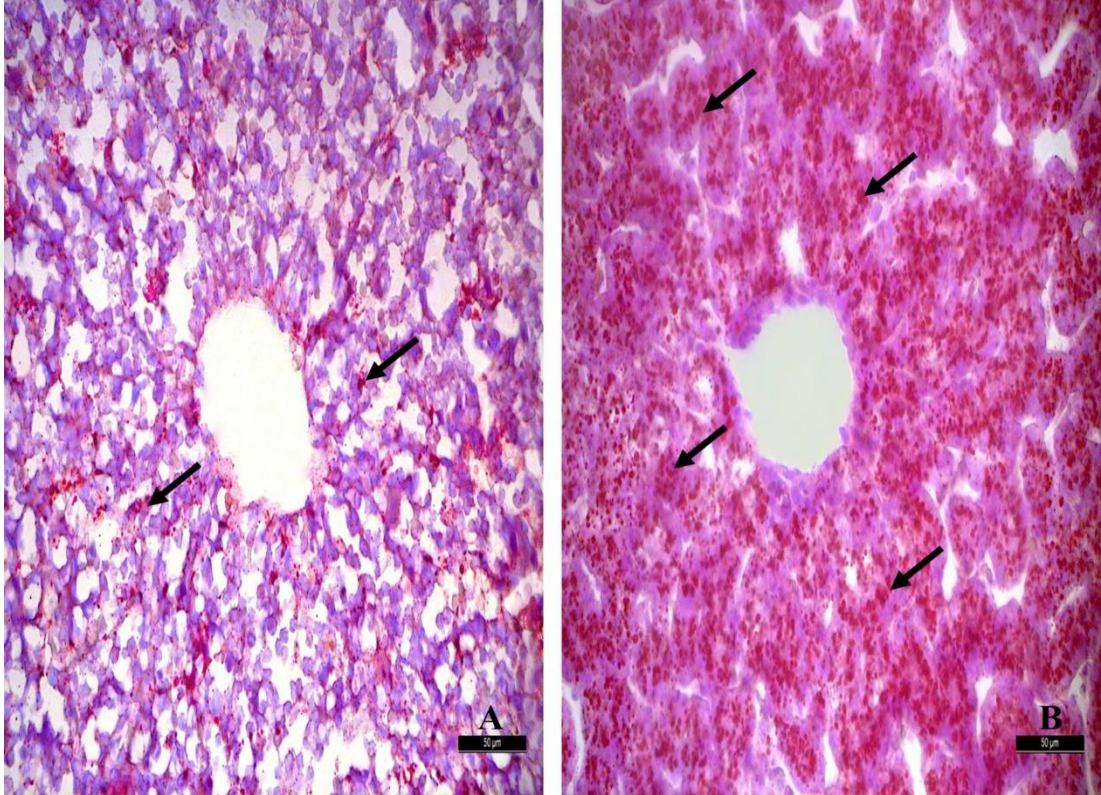


Şekil 3.14. Erişkin rat (A) ve erişkin tavuk (B) hepatositlerinde Oil Red O pozitif lipid damlacıkları. Oklar: hepatositlerde Oil Red O pozitif lipid damlacıkları. Oil Red O. Bar: 50 µm.

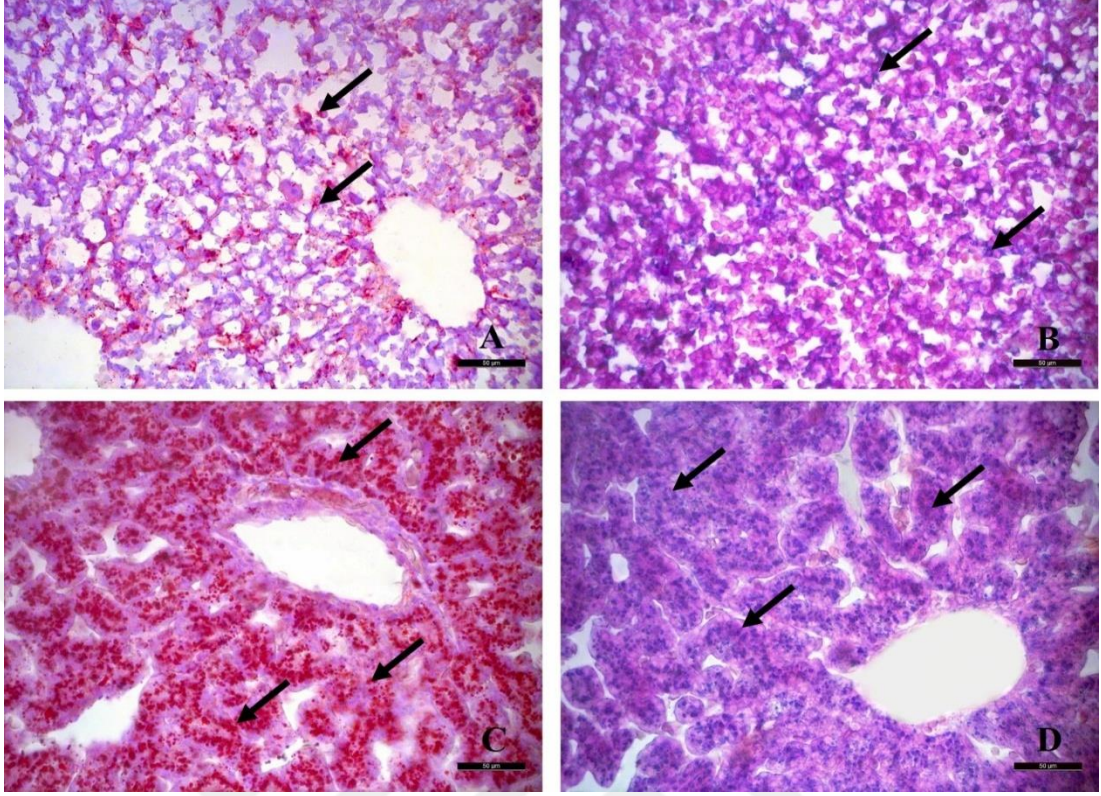


Şekil 3.15. Erişkin rat (A, B) ve erişkin tavuk (C, D) hepatositlerinde pozitif lipid damlacıkları. Oklar: hepatositlerde pozitif lipid damlacıkları. A, C: Oil Red O. Bar: 50 µm. B, D: Sudan Black B. Bar: 50 µm.

Rat ve tavuk gelişiminin 14. gününde alınan fötus karaciğerinde tavuk fötus hepatositlerinde ki lipid damlacığı miktarının rat fötuslarından belirgin derecede fazla olduğu görüldü (Şekil 3.16, 3.17).

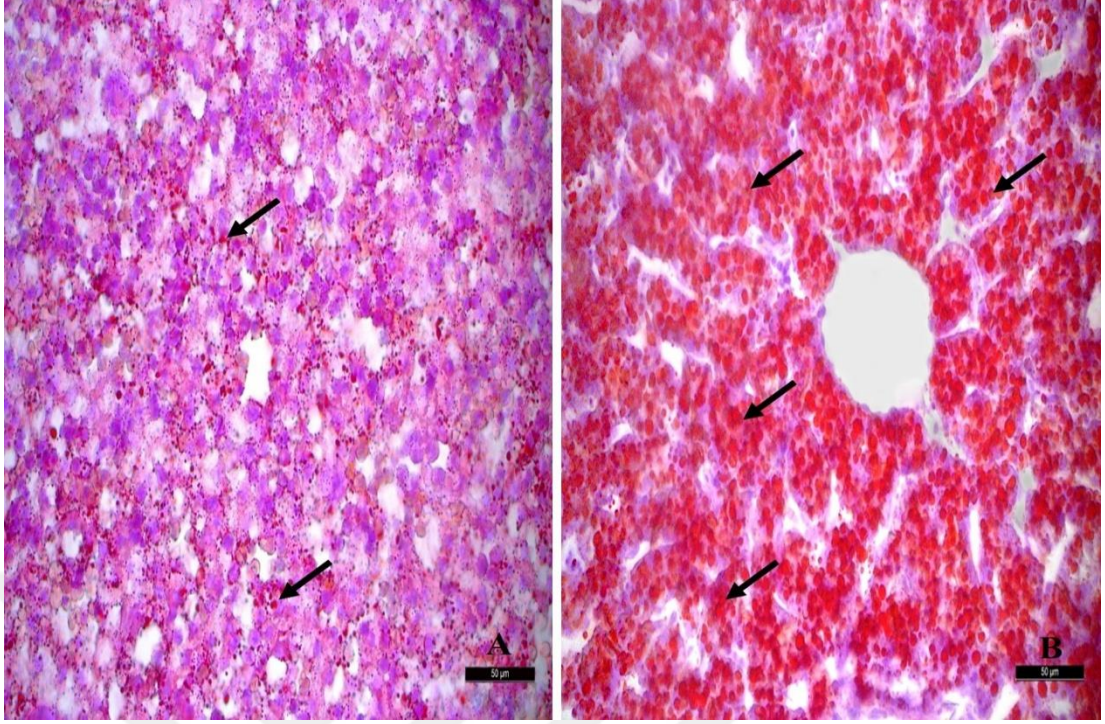


Şekil 3.16. 14 günlük rat fötusu (A) ile 14 günlük tavuk fötusu (B) karaciğer kriyostat kesitleri. Oklar: hepatositlerde Oil Red O pozitif lipid damlacıkları. Oil Red O. Bar: 50 µm.

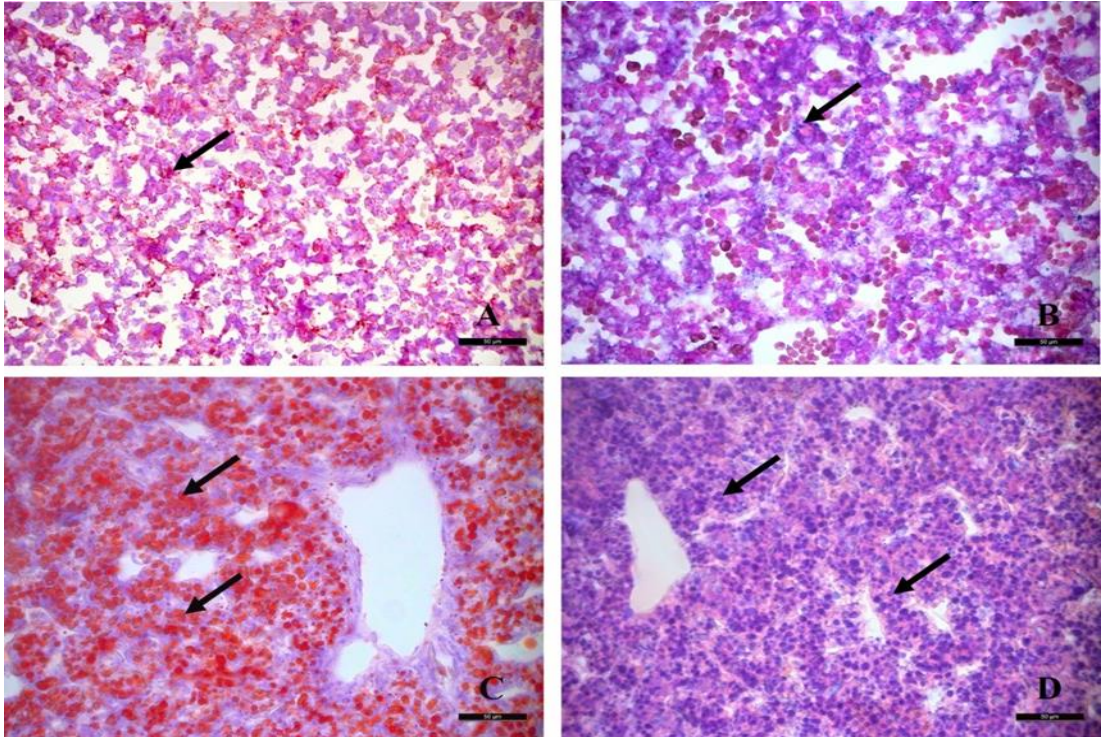


Şekil 3.17. 14 günlük rat fötusu (A, B) ile 14 günlük tavuk fötusu (C, D) karaciğer kriyostat kesitleri. Oklar: hepatositlerde Oil Red O pozitif lipid damlacıkları **A, C:** hepatositlerde pozitif lipid damlacıkları, Oil Red O. Bar: 50 µm. **B, D:** hepatositlerde pozitif lipid damlacıkları. Sudan Black B. Bar: 50 µm.

Onsekiz günlük rat ve tavuk fötuslarının karaciğer kriyostat kesitleri karşılaştırıldığında, fötal tavuk hepatositlerindeki lipid damlacıklarının fötal ratlardan fazla olduğu görüldü (Şekil 3.18, 3.19).

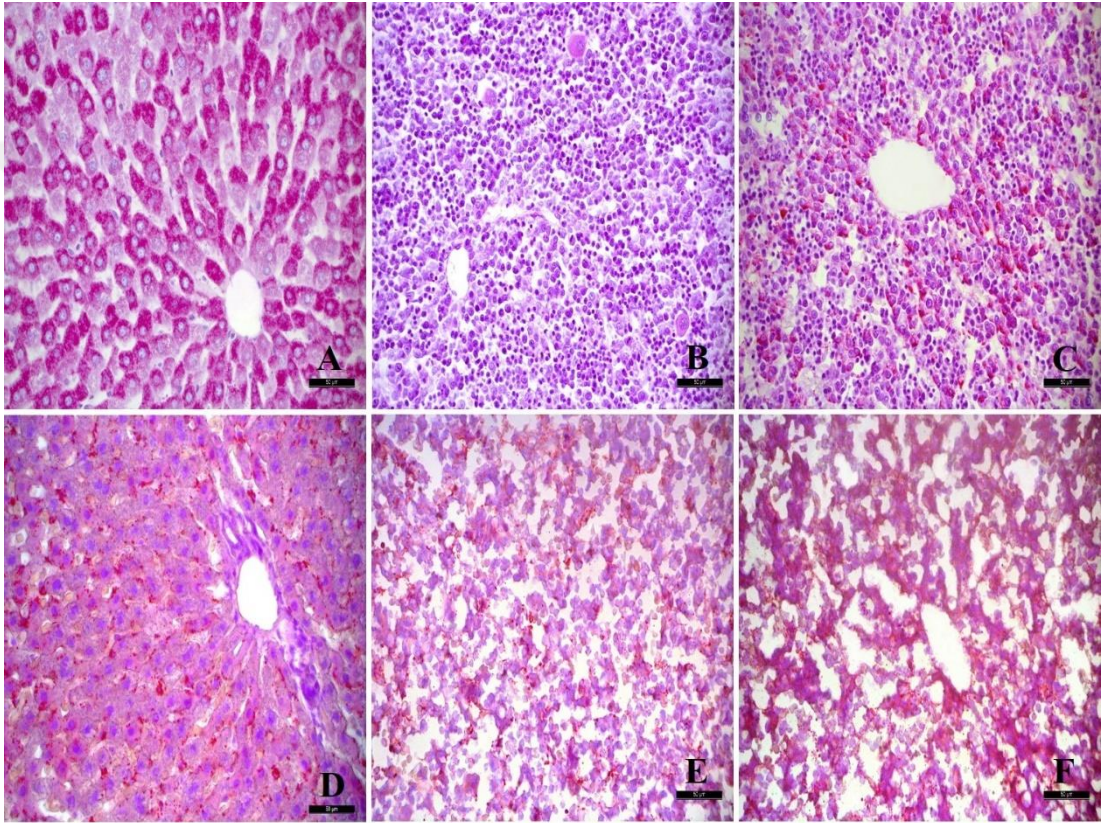


Şekil 3.18. 18 günlük rat fötusu (A) ile 18 günlük tavuk fötusu (B) hepatositlerinde Oil Red O pozitif lipid damlacıkları. Oklar: hepatositlerde Oil Red O pozitif lipid damlacıkları. Oil Red O. Bar: 50 µm.



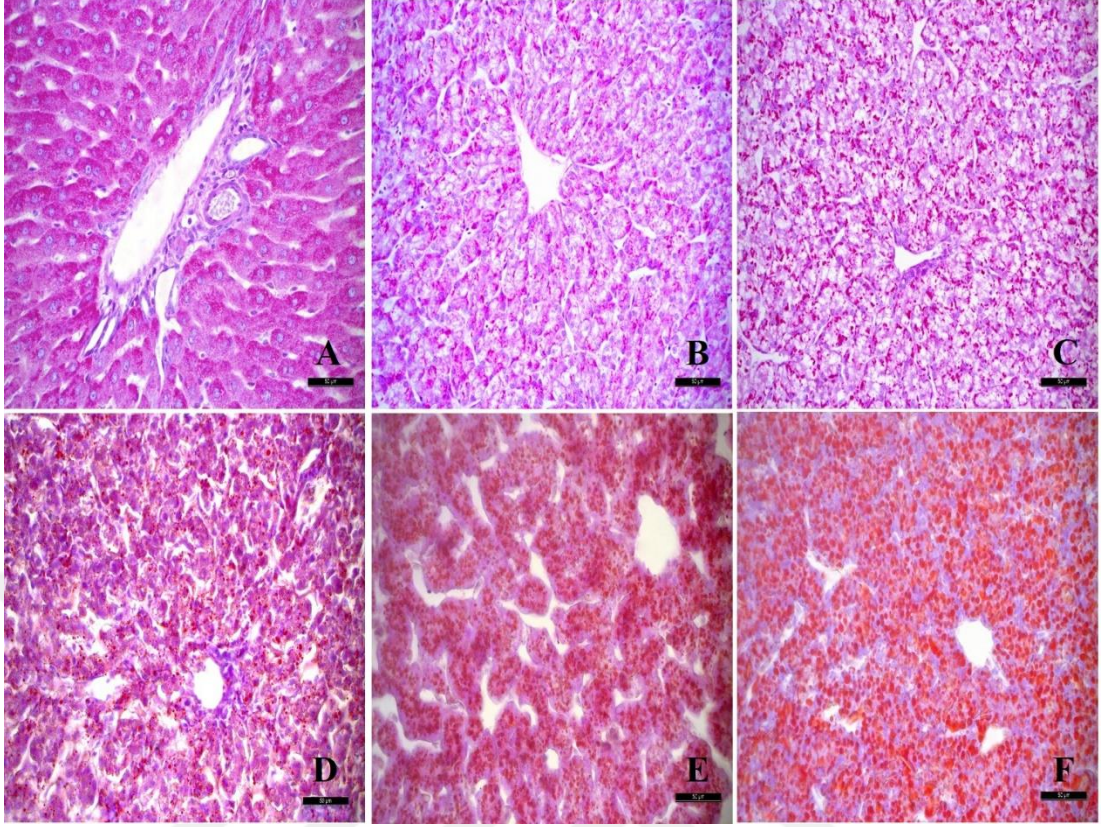
Şekil 3.19. 18 günlük rat fötusu (A, B) ile 18 günlük tavuk fötusu (C, D) hepatositlerinde pozitif lipid damlacıkları. Oklar: pozitif lipid damlacıkları. A, C: hepatositlerde pozitif lipid damlacıkları, Oil Red O. Bar: 50 µm. B, D: hepatositlerde pozitif lipid damlacıkları. Sudan Black B. Bar: 50 µm.

Yapılan ışık mikroskopik incelemeler sonucunda, erişkin rat hepatositlerinde hem glikojen granüllerine hem de lipid damlacıklarına rastlanırken fetal gelişimin 14. gününde glikojen granüllerine neredeyse hiç rastlanmadı. Fakat 18 günlük rat fötuslarında erişkin ratlardaki kadar olmasa da glikojen granülleri belirgindi. 18 günlük rat fötuslarında hepatik lipid damlacık miktarı 14 günlük ratlardakinden daha fazlaydı. Erişkin ratlarda lipid damlacıklarının sayısı 14 günlük rat fötuslarından daha fazla iken 18 günlük rat fötusları ile benzerlik gösteriyordu (Şekil 3.20).



Şekil 3.20. Erişkin rat (A, D), 14 günlük rat fötusu (B, E) ve 18 günlük rat fötusu (C, F) karaciğer kesitleri. A, C: hepatositlerde PAS pozitif reaksiyon, PAS. Bar: 50 µm, B: hepatositlerde PAS negatif reaksiyon. PAS X40, D, E, F: hepatositlerde pozitif lipid damlacıkları. Oil Red O. Bar: 50 µm.

Yapılan ışık mikroskopik incelemeler sonucunda, tavukların bütün gruplarındaki karaciğerlerde hem lipid damlacıklarına hem de glikojen granüllerine rastlandı. Tavuklarda hepatik glikojen yoğunluğunun çoktan aza doğru sıralaması erişkin, 18 günlük ve 14 günlük tavuk fötusu biçimindeydi. Hepatik lipid damlacık birikimi ise çoktan aza doğru sırasıyla 18 günlük fötus, 14 günlük fötus ve erişkin tavuk şeklindeydi (Şekil 3.21).



Şekil 3.21. Erişkin tavuk (A, D), 14 günlük tavuk fötüsü (B, E) ve 18 günlük tavuk fötüsü (C, F) karaciğer kesitleri. A, B, C: hepatositlerde PAS pozitif reaksiyon, PAS. Bar: 50 µm, D, E, F: hepatositlerde pozitif lipid damlacıkları. Oil Red O. Bar: 50 µm.

3.2. İstatistiksel Bulgular

Erişkin rat ve tavuk ile 14 ve 18 günlük rat ve tavuk fötüs karaciğer kesitlerinde Imagej programı kullanılarak ortalama lipid damlacığı sayımı yapılmıştır. Yapılan yağ sayımları sonucunda, erişkin rat ve tavuk karaciğerindeki ortalama yağ damlacığı sayımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Çizelge 3.1). 14 ve 18 günlük tavuk fötüslerinin ortalama yağ damlacığı sayımı 14 ve 18 günlük rat fötüslerine kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.2, Çizelge 3.3).

Çizelge 3.11. Erişkin rat ve tavuk hepatik lipid damlacığı sayımı sonuçları.

Grup	N	Aritmetik ortalama	Standart sapma	Standart hata	Ortanca	Maksimum	Minimum	p
ER	10	297,5	84,1	26,59	314,05	395,70	141,80	0,130
ET	10	357,41	84,89	26,84	340,95	503,10	256,10	

ER: Erişkin Rat, ET: Erişkin Tavuk

Çizelge 3.12. 14 günlük rat fötusu ve 14 günlük tavuk fötusu hepatik lipid sayımı sonuçları.

Grup	N	Aritmetik ortalama	Standart sapma	Standart hata	Ortanca	Maksimum	Minimum	p
FR14	10	222,75	33,09	10,47	226,55	273,40	176,20	<0,001
FT14	10	803,7	79,48	25,13	793,15	944,40	664,60	

FR14:14 Günlük Rat Fötus, FT14:14 Günlük Tavuk Fötus

Çizelge 3.13. 18 günlük rat fötusu ve 18 günlük tavuk fötusu hepatik lipid damlacığı sayımı sonuçları.

Grup	N	Aritmetik ortalama	Standart sapma	Standart hata	Ortanca	Maksimum	Minimum	p
FR18	10	282,59	15,05	4,76	283,90	297,60	244,00	<0,001
FT18	10	1147,72	75,42	23,85	1150,95	1237,60	1017,10	

FR18: 18 Günlük Rat Fötus, FT18: 18 Günlük Tavuk Fötus

Erişkin ratların ortalama yağ damlacığı sayımı fötal gelişimin 14. gününde olan ratlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Fakat erişkin ratlar ile 18 günlük rat fötusları arasında ortalama yağ damlacığı sayımı açısından istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. 14 ve 18 günlük rat fötusları arasında ise istatistiksel olarak ortalama yağ damlacığı sayımı açısından anlamlı fark vardır (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.14. Erişkin rat, 14 ve 18 günlük rat fötüsü hepatik lipid damlacığı sayımı sonuçları.

Grup	N	Aritmetik ortalama	Standart sapma	Standart hata	Ortanca	Maksimum	Minimum	p
ER ^a	10	297,5	84,1	26,59	314,05	395,70	141,80	
FR14 ^b	10	222,75	33,09	10,47	226,55	273,40	176,20	0,009
FR18 ^a	10	282,59	15,05	4,76	283,90	297,60	244,00	

ER: Erişkin Rat, FR14: 14 Günlük Rat Fötüs, FR18: 18 Günlük Rat Fötüs

Erişkin tavukların ortalama yağ damlacığı sayımı 14 ve 18 günlük tavuk fötüslerine göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Fötal gelişimin 18. gününde olan tavukların ortalama yağ damlacığı sayımı 14 günlük rat fötüslerine göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.15. Erişkin tavuk, 14 ve 18 günlük tavuk fötüsü hepatik lipid damlacığı sayımı sonuçları.

Grup	N	Aritmetik ortalama	Standart sapma	Standart hata	Ortanca	Maksimum	Minimum	p
ET ^c	10	357,41	84,89	26,84	340,95	503,10	256,10	
FT14 ^b	10	803,7	79,48	25,13	793,15	944,40	664,60	<0,001
FT18 ^a	10	1147,72	75,42	23,85	1150,95	1237,6	1017,1	

ET: Erişkin Tavuk, FT14: 14 Günlük Tavuk Fötüs, FT18: 18 Günlük Tavuk Fötüs

Erişkin rat ve tavuk, 14 ve 18 günlük rat ve tavuk fötüs karaciğer doku örnekleri iki farklı histolog tarafından 1-5 aralığında değişen likert ölçeği kullanılarak derecelendirildi. Yapılan değerlendirme sonucunda, erişkin rat ve tavuklar arasında karaciğerde karbonhidrat birikimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Çizelge 3.6). Fakat 14 ve 18 günlük rat fötüsü ile tavuk fötüsü arasında karbonhidrat birikimi açısından anlamlı fark vardır ve tavuk fötüslerindeki hepatik glikojen yoğunluğunun rat fötüslerine oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (Çizelge 3.7, 3.8).

Çizelge 3.16. Erişkin rat ve tavuk karbonhidrat birikimi derecelendirme sonuçları.

	Grup		Toplam	p
	ER	ET		
1	1 (%10,0)	0 (%0,0)	1 (%5,0)	0,766
2	2 (%20,0)	1 (%10,0)	3 (%15,0)	
3	1 (%10,0)	1 (%10,0)	2 (%10,0)	
4	3 (%30,0)	3 (%30,0)	6 (%30,0)	
5	3 (%30,0)	5 (%50,0)	8 (%40,0)	
Toplam	10 (%100)	10 (%100)	20 (%100)	

ER: Erişkin Rat, ET: Erişkin Tavuk

Çizelge 3.17. 14 günlük rat fütüsü ve 14 günlük tavuk fütüsü karbonhidrat birikimi derecelendirme sonuçları.

	Grup		Toplam	p
	FR14	FT14		
1	10 (%100,0) ^a	0 (%0,0) ^b	10 (%100,0)	<0,001
2	0 (%0,0) ^a	5 (%50,0) ^b	5 (%25,0)	
3	0 (%0,0) ^a	3 (%30,0) ^a	3 (%15,0)	
4	0 (%0,0) ^a	1 (%10,0) ^a	1 (%5,0)	
5	0 (%0,0) ^a	1 (%100,0) ^a	1 (%5,0)	
Toplam	10 (%100)	10 (%100)	20 (%100)	

FR14: 14 Günlük Rat Fötüs, FT14: 14 Günlük Tavuk Fötüs

Çizelge 3.18. 18 günlük rat fütüsü ve 18 günlük tavuk fütüsü karbonhidrat birikimi derecelendirme sonuçları.

	Grup		Toplam	p
	FR18	FT18		
2	8 (%80,0) ^a	1 (%10,0) ^b	9 (%45,0)	0,013
3	2 (%20,0) ^a	5 (%50,0) ^a	7 (%35,0)	
4	0 (%0,0) ^a	3 (%30,0) ^a	3 (%15,0)	
5	0 (%0,0) ^a	1 (%10,0) ^a	1 (%5,0)	
Toplam	10 (%100)	10 (%100)	20 (%100)	

FR18: 18 Günlük Rat Fötüs, FT18: 18 günlük Tavuk Fötüs

Erişkin ratlarda karaciğer karbonhidrat birikimi 14 ve 18 günlük rat fötuslarına oranla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca 14 günlük rat fötusları ile 18 günlük rat fötusları arasında da karbonhidrat birikimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüş olup, 18 günlük rat fötus karaciğerlerinde daha fazla glikojen biriktiği gözlenmiştir (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.19. Erişkin rat, 14 ve 18 günlük rat fötusu karaciğer karbonhidrat birikimi derecelendirme sonuçları.

	ER	Grup FR14	FR18	Toplam	p
1	1 (%10,0) ^a	10 (%100,0) ^b	0 (%0,0) ^a	11 (%36,7)	<0,001
2	2 (%20,0) ^a	0 (%0,0) ^a	8 (%80,0) ^b	10 (%33,3)	
3	1 (%10,0) ^a	0 (%0,0) ^a	2 (%20,0) ^a	3 (%10,0)	
4	3 (%10,0) ^a	0 (%0,0) ^a	0 (%0,0) ^a	3 (%10,0)	
5	3 (%10,0) ^a	0 (%0,0) ^a	0 (%0,0) ^a	3 (%10,0)	
Toplam	10 (%100)	10 (%100)	10 (%100)	30 (%100)	

ET: Erişkin Rat, FT14: 14 Günlük Rat Fötus, FT18: 18 Günlük Rat Fötus

Erişkin tavuklar ile 14 ve 18 günlük tavuk fötusları arasında karbonhidrat birikimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Çizelge 3.10).

Çizelge 3.20. Erişkin tavuk, 14 ve 18 günlük tavuk fötusu karbonhidrat birikimi derecelendirme sonuçları.

	ET	Grup FT14	FT18	Toplam	p
2	1 (%10,0) ^b	5 (%50,0) ^a	1 (%10,0) ^b	7 (%23,3)	0,044
3	1 (%10,0) ^b	3 (%30,0) ^b	5 (%50,0) ^a	8 (%30,0)	
4	3 (%30,0) ^b	1 (%10,0) ^b	3 (%30,0) ^b	7 (%23,3)	
5	5 (%50,0) ^a	1 (%10,0) ^b	1 (%10,0) ^b	7 (%23,3)	
Toplam	10 (%100)	10 (%100)	10 (%100)	30 (%100)	

ET: Erişkin Tavuk, FT14: 14 Günlük Tavuk Fötus, FT18: 18 Günlük Tavuk Fötus.

4. TARTIŞMA

Karaciğer, protein sentezi ve sindirim için gerekli enzimlerin üretimi de dahil olmak üzere safra salgılama, glikojen, lipid, vitamin ve demir gibi maddeleri depolama, kanı metabolizma artıklarından ve toksik maddelerden temizleme ile fütusta ve yenidoğan dönemde kan yapımı gibi pek çok işleve sahip bir organdır (Junqueira ve Charneiro, 2005; Petorak, 1986). Karaciğerin bu fonksiyonları, prenatal ve postnatal dönemdeki morfolojik gelişimi ile paralel olarak ortaya çıkmaktadır (Aydın ve ark., 2000). Organın bu yönlerinin gelişimsel olarak nasıl ortaya çıktığını anlamak da oldukça önemlidir. Fötusun normal bir şekilde büyümesi ve gelişmesi için karbon, azot, iyonlar ve su gibi kaynaklara ihtiyacı vardır. Bu kaynaklar yeni yapısal dokuların oluşması, glikojen ve yağ gibi moleküllerin depolanması ve büyüyen dokular için enerji üretimi gibi önemli biyokimyasal olaylarda kullanılır. Bu nedenle fötusun toplam besin ihtiyacı onun büyüme hızına bağlı olarak değişmekle birlikte türlere göre farklılıklar göstermektedir (Fowden, 2001). Bu çalışmada, rat ve tavuk karaciğerinde yağ ve karbonhidrat metabolizmaları histolojik metotlarla çalışılmış, erişkin ve fötal dönemlerdeki değişiklikler karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Karaciğer, fütusta metabolik olarak en aktif olan organdır. Tüm metabolik yolların ve metabolik enzimlerin aktif olduğu tek organdır (Krebs, 1972). Glikojen ve lipidler; enzimler, hormonlar ve metabolik sinyal yolları tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilen büyük enerji depolama biçimleridir. Bu nedenle çeşitli hayvan türleri kullanılarak hem fötal dönem hem de erişkin dönem karaciğer karbonhidrat ve lipid metabolizmasında aktif rol alan enzimlerle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Yeung ve ark., 1967; Leskes ve ark., 1971; Rideau ve ark., 2008). Erişkin ve fötal dönemde karaciğer glikojen sentezini katalizleyen enzimlerin ölçüldüğü çalışmalarda, rat fötuslarında gebeliğin ilerleyen dönemlerinde bu enzimlerin aktivitesinde artış olduğu belirtilmiştir (Ballard ve Oliver, 1963, Kornfeld ve Brown, 1963). Ballard ve Oliver (1963), rat fötuslarında karaciğerdeki glikoneojenik yolun önemli bir aktivitesini tespit edememiş, ancak bu yolun doğumdan önce ve doğumdan hemen sonra ortaya çıktığını bildirmiştir. Ballard ve Oliver (1965)' in

başka bir çalışmada da aynı sonuçlar elde edilmiştir. Rat karaciğeri glukoneogenesis olayında glukoz 6-fosfataz, hekzodifosfataz ve piruvat karboksilaz anahtar enzim olarak kullanır. Yeung ve arkadaşları (1967), fosfopiruvat karboksilaz hariç gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetal karaciğerde oldukça az miktarda bulunduğunu ve doğumdan sonra enzimlerin aktivitelerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Fakat piruvat karboksilaz enzim aktivitesinin doğumdan birkaç gün önce erişkin ratlarla aynı seviyeye ulaştığını belirtmişlerdir. Ballard ve Oliver (1964) tarafından 19 günlük rat fetuslarında glikojenez olayı, erişkin ratlardaki glikojenez olayının yaklaşık 1/6' sı kadar olduğu bulunmuştur. Leskes ve arkadaşları (1971)' nin yaptığı çalışmada ise erişkin dönem ve fetal dönemde ratların karaciğer glukoz-6-fosfataz aktivitesi belirlenmiştir. 18 günlük rat fetuslarında ki G6Paz aktivitesinin erişkinlerdeki aktivitenin %5' i kadar olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle karaciğerdeki tüm hepatositlerde glikojen granüllerine rastlanmamıştır. Yapmış olduğumuz çalışmada, karaciğerde depolanan glikojeni ışık mikroskopik olarak gösterebilmek için kullandığımız PAS ve Best Karmin boyama teknikleri sonucunda, erişkin dönem hepatositlerinin çoğunda yoğun miktarda glikojen granüllerine rastlanırken fetal ratlarda daha az miktarda glikojen granüllerine rastlanmıştır. Bu sonuçlar tavuklarla karşılaştırıldığında, 18 günlük tavuk fetuslarında rat fetuslarına oranla daha fazla sayıda hepatositte glikojen birikiminin olduğu fark edilmiştir. Rat ve tavuk erişkin dönem hepatositlerinin çoğunda benzer oranlarda ve yoğun miktarda glikojen granülleri gözlenmiştir. Çalışmada, 14 günlük rat fetusu hepatosit sitoplazmasında glikojen granüllerine çok az rastlanmıştır. Bu duruma ratların fetal gelişim döneminde plasenta aracılığı ile anneden sürekli bir glukoz desteği almasının neden olduğu açıktır. Fetal rat gelişiminin 18. gününde, birçok hepatosit sitoplazmasında çok yoğun olmamakla beraber 14. güne oranla daha fazla glikojen granülüne rastlanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Bu durum fetal rat gelişim döneminde canlının artan enerji ihtiyacını karşılayabilmesi, sağlıklı bir şekilde gelişimini tamamlayabilmesi ve doğum sonrası metabolik geçiş için karaciğerin glukoz rezervlerini garanti altına alması ile açıklanabilir. Böylece fetal karaciğerde glikojenez ve glukoneogenesis olaylarında artış gözlenir (Trefts ve ark., 2017).

Erişkin farelerle PAS boyama tekniği kullanılarak yapılan deneysel bir çalışmanın (Ulusoy ve Eren, 2006) kontrol grubunda, hepatosit sitoplazmasındaki glikojen yoğunluğu yüksek bulunmuştur. Fakat santral ven ve periportal alan çevresinde düşük miktarda glikojen birikimi olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızın erişkin ratlardan elde edilen ışık mikroskopik incelemelerinde ise glikojen granüllerinin karaciğer parankiminde homojen bir dağılım gösterdiği belirlenmiştir.

Dvorak (1971) tarafından ratlarla yapılan başka bir çalışmada, fetal hayatın 18. gününde karaciğerde glikojen granüllerine rastlanıldığı belirtilmiştir. Luzatto (1981)' da rat fetusları ile yaptığı çalışmada, hepatositlerde glikojen granüllerinin 18. günde, lipid damlacıklarının ise 12. günde tanımlanabildiğini belirtmiştir. Bu çalışmada da, 18 günlük rat fetuslarının ışık mikroskopik incelemelerinde hepatik glikojen granülleri gözlenmiştir. Ayrıca 18 günlük rat fetuslarındaki glikojen granüllerinin tavuk fetuslarına kıyasla çok daha az olduğu görülmüştür. Machida ve arkadaşları (1990), karaciğerdeki lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini hepatik lipid metabolizmasının bir göstergesi olarak değerlendirmiş ve fetal karaciğerde (15, 17, 19 ve 20. gün) lipoprotein lipaz aktivitesini ölçmüşlerdir. Karaciğerdeki LPL aktivitesinin fetal dönemde artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Machida ve arkadaşlarının (1990) biyokimyasal bulguları, karaciğer doku örneklerimizin ışık mikroskopik incelemeleri ile uyumludur. Çünkü 14 ve 18 günlük rat fetuslarının hepatik lipid damlacık miktarları kesitlerimizde de artış göstermiştir. Fetal dönemde artan enerji ihtiyacının karşılanabilmesi için annede lipolitik aktivitenin artış göstermesi ve fetal enerji metabolizmasının maternal enerji metabolizmasından etkilenmesi hepatik yağ birikiminin her iki dönemde de belirgin olmasının nedeni olabilir (Hendrickse ve ark., 1985; Herrera ve ark., 2006; Rao ve ark., 2013). Ratlarda fetus sürekli olarak plasentadan substrat desteği alır. Doğumla birlikte bu destek aniden durur ve bebek, glukoz homeostazı için endojen substratları kullanmaya başlar. Ekzojen destekten endojen substrat desteği değişikliğine hazırlanmak için, gebeliğin sonlarında fetus, daha fazla glikojen ve lipid depolamaya başlar (Kimura, 1991). Bu bilgiler çalışmamızda fetal dönem hepatik lipid ve glikojen içeriğinin artışına açıklık getirmektedir. Çünkü 14 günlük rat fetus hepatositlerinde yok denecek kadar az miktarda glikojen granülleri ile daha yoğun

derecede lipid damlacığı gözlenirken 18 günlük rat f tuslarındaki glikojen ve lipid miktarının anlamlı derecede artış gösterdiği belirlenmiştir.

Tavuklarda, kuluçka döneminde fötal hepatik dokunun glukoneogenez yoluyla glukoz üretmesi gereklidir (Scott ve ark., 1981; Muramatsu ve ark., 1990; Moran, 2007). Hepatik glukoneogenez embriyonun tek glukoz kaynağı olduğu için fötal dönemde oldukça önemlidir (Donaldson, 1995). Ballard ve Oliver (1963), civciv embriyolarında glukoneogenezin karaciğerde aktif olduğunu göstermişlerdir. Wong ve Cavey (1992), yaptıkları çalışmada, fötal yaşamın 14. gününde neredeyse tüm hepatositlerde glikojen bulunduğunu belirtmişlerdir. Yapılan çalışmada 14 günlük tavuk fötus karaciğerinde çok sayıda hepatositte glikojen birikimi gözlenmiştir. Bu sonuçlar 14 ve 18 günlük rat f tuslarıyla histolojik olarak kıyaslandığında, hepatositlerdeki glikojen birikiminin tavuk fötuslarına göre çok daha az olduğu görülmüştür. Borrebaek ve arkadaşları (2007)' nın 14 ve 19 günlük tavuk fötus karaciğer enzim aktivitelerini ölçtükleri çalışmada, karaciğerde heksokinaz enzim aktivitesinin ve glikojen içeriğinin arttığını bildirmişlerdir. Willemsen ve arkadaşları (2010)' nın tavuk fötusları ile yaptıkları çalışmanın kontrol gruplarında, 16. güne oranla 18. günde karaciğerdeki glikojen miktarının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın ışık mikroskopik incelemelerinde, 14. güne kıyasla 18. günde karaciğerde depolanan glikojen miktarının daha fazla olduğu görülmüştür. Ratlarda ve tavuklarda karaciğer glikojen birikimi açısından farklılıkların ortaya çıkmasının sebebi, embriyonal gelişim sürecinde fötal ratların maternal bir desteğe sahip iken fötal tavuklarda dışarıdan herhangi bir desteğin olmamasıdır.

Lipitlerle ilgili metabolik yollar tavuk embriyolarında inkübasyonun ortalarından yumurtadan çıkmadan 2-3 gün öncesine kadar çok aktiftir. Bu aşamada, embriyo ana enerji kaynağı olarak yumurta sarısı yağ asitlerini kullanır (De Oliveira ve ark., 2008). Bu nedenle, yağ asidi sentezi ve β oksidasyonu embriyonik gelişimin bu aşamasında oldukça aktif olmalıdır (De Oliveira ve ark., 2008). Moore ve Doran (1962) tarafından Light Sussex cinsi tavuklarla yapılan çalışmada, inkübasyonun 15, 17 ve 19. gününde hepatik lipid miktarı ölçülmüştür. Çalışmanın kontrol grubunda

karaciğerdeki toplam lipid içeriğinin önemli ölçüde artış gösterdiği tespit edilmiş ve bu artışın en çok 17. ve 19. günlerde belirginleştiği bildirilmiştir. Zhao ve arkadaşları (2007)'nın broiler tavuklarla yaptıkları çalışmada karaciğerden doku örnekleri alınarak hepatik trigliserit miktarı ölçülmüştür. İnkübasyonun 19. gününde 14. güne oranla karaciğer trigliserit miktarının fazla olduğu görülmüştür. Wong ve Cavey (1992), inkübasyonun 14. gününde tüm hepatositlerin hem lipid hem de glikojen içerdiklerini tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar çalışmamızdaki rat hepatik lipid miktarı ile karşılaştırıldığında, 14 ve 18 günlük tavuk fötuslarından daha az sayıda lipid damlacığı görülmüş, istatistiksel olarak da 14 ve 18 günlük rat fötusları ile tavuklar arasında ortalama yağ damlacığı sayımı açısından anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada, tavuk fetal gelişiminin 18. gününde 14. güne kıyasla hepatik lipid miktarının dikkat çekici bir artış gösterdiği fark edildi. Fötal tavuk karaciğerinde gelişimin ilerlemesiyle lipid damlacıklarının çok daha yoğun gözlenmesi civcivlerin yumurtadan çıkmadan birkaç gün öncesine kadar lipid metabolizmasının oldukça aktif olması ile açıklanabilir. Civcivlerin hem yumurtadan çıkma sürecinde hem de yumurtadan çıktıktan sonra hayatta kalması ve büyümesi için daha fazla miktarda enerjiye ihtiyacı vardır. Fakat embriyoların gelişimi kesin sınırlarla çevrili yumurta içerisinde gerçekleştiği için dışarıdan herhangi bir besin desteği söz konusu değildir. Bu nedenle embriyo, gelişiminin son döneminde ihtiyaç duyacağı enerjiyi karşılayabilmek için daha fazla miktarda glikojen ve yağ depolar. Bu durum çalışmamızın ışık mikroskopik incelemelerinde, inkübasyonun 18. gününde 14. güne oranla hepatositlerde daha fazla miktarda glikojen ve yağ depolandığını görmemizin sebebi olabilir. Yang ve arkadaşları (2010) broiler tavuklarla yaptığı çalışmada, hepatik trigliserit ve kolesterol miktarını ölçmüşlerdir. Çalışmanın kontrol grubunda 14 günlük civcivlerdeki hepatik trigliserit ve kolesterol miktarının erişkin tavuklardan (63 günlük) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda kandaki total kolesterol ve trigliseritlerin erişkin dönemde düşüş gösterdiği bildirilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçları da bu durumu histolojik olarak destekler niteliktedir. Çünkü erişkin tavuk karaciğerinde yağ damlacığı miktarının fötal dönemlere kıyasla daha düşük olduğu tespit edildi.

Yetişkin rat ve tavuk karaciğerinde depolanan glikojeni ışık mikroskopik olarak gösterebilmek için kullandığımız PAS ve Best Karmin boyama teknikleri ve istatistiksel analizler sonucunda önemli derecede fark görülememiştir. Yetişkin rat ve tavuk karaciğerinde depolanan yağları ışık mikroskopik olarak incelediğimizde ise hepatosit sitoplazmasındaki lipid damlacığı miktarlarının benzer oranlarda olduğu görülmüştür. Aynı zamanda erişkin ratlar ve tavuklar arasında yağ sayımları açısından istatistiksel olarak da anlamlı fark bulunamamıştır.

Ondört günlük rat fötuslarının anneden sürekli substrat desteği alması onların glikojenez ya da glukoneogenez olaylarına olan ihtiyaçlarını minimum seviyeye indirirken 14 günlük tavuk fötuslarının dışarıdan herhangi bir substrat desteklerinin olmaması glikojen üretiminin maksimum seviyelere doğru çıkmasına sebep olmaktadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar bu durumu destekler niteliktedir. Çünkü çalışmamızda 14 günlük rat fötusları ile 14 günlük tavuk fötusları arasında karbonhidrat birikimi açısından hem istatistiksel olarak hem de histolojik olarak anlamlı derecede fark olduğunu gözlemlemiş bulunmaktayız. 18 günlük rat fötuslarında ise devam eden maternal desteğe rağmen karaciğerin artık glukozun hem üretildiği hem de depolandığı bir organ olmaya başlamış olması (Trefts ve ark., 2017) hepatosit sitoplazmasında glikojen granüllerinin görülmesinin sebebidir. Fakat 18 günlük tavuk fötuslarında dışarıdan hala herhangi bir substrat desteğinin olmaması ve yumurtadan çıkıp yem tüketimine geçene kadar depo edilmiş glikojene ihtiyaç duyacak olması (Christensen ve ark., 1999; Christensen ve ark., 2003) fötal tavuk karaciğerinin fötal rat karaciğerinden daha fazla miktarda glikojen içermesine sebep olmaktadır. İstatistiksel olarak 18 günlük rat fötusları ile tavuk fötusları arasında karbonhidrat birikimi açısından anlamlı fark görülmüş ve tavuk fötuslarındaki hepatik glikojen miktarı fötal ratlara oranla daha yüksek bulunmuştur.

Tavuklarda inkübasyon döneminde embriyo için tek lipid kaynağı yumurta sarısıdır ve kuluçka döneminin son haftasında yumurta sarısındaki lipidlerin emiliminin artması fötal karaciğerinde lipid konsantrasyonunun 8 kata kadar artmasına sebep olur (Uni ve ark., 2012). Fötal dönemde ratlara substrat desteğini sağlayan anne, fötusun artan enerji ihtiyaçlarını karşılayabilmek için metabolik

açından farklılaşmış iki dönem geçirir. Birincisi, sınırlı fötus gelişim sebebiyle annenin aldığı gıdaların fazlasının yağ olarak depolanması, ikincisi ise fötal büyümenin çok daha hızlı olduğu dönemde (gebeliğin son üçte biri) annenin depo yağları ile birlikte (lipolitik aktivite artar) diyet lipidlerinin fötusa transferinin artmasıdır (Lopez ve ark., 1986,1991; Chaves ve Herrera, 1978; Knopp ve ark., 1970; Martin ve ark., 1994). Bu sebepler, 18 günlük rat ve tavuk fötuslarında hepatik lipid miktarının 14 günlük rat ve tavuk ftuslarından daha fazla olmasına yol açabileceğini akla getirmektedir.

Tavuklar fötal dönemde kendilerinde var olan substratları kullanarak gelişimlerini sürdürmek ve hatta yumurtadan çıkıp yem yemeye geçene kadar yaşamını devam ettirmek zorundayken; ratlar maternal enerji metabolizmasından etkilenerek gelişimini anneden aldığı substrat desteğiyle sürdürmektedir. Bu durumun karaciğerdeki yansıması, fötal rat ve tavuk karaciğerinde karbonhidrat ve yağ depolanmasının belirgin derecede farklı olması ile açıklanabilir. Erişkin dönem rat ve tavukların enzim regülasyonları ve hormonal cevap, çevresel faktörler, diyetlerindeki karbonhidrat ve yağ miktarları ile gün içerisinde harcadıkları enerji miktarları metabolizmalarında farklılıklar yaratmaktadır. Yine de bu hayvanların birçok fizyolojik ve endokrinolojik benzerliklerinin de olmasının, erişkin dönem hepatik karbonhidrat ve yağ birikiminin benzerlik göstermesine sebep olabileceği düşünülmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Erişkin dönem ile fetal dönem (14 ve 18. gün) rat ve tavuklardan alınan karaciğer doku örnekleri, karbonhidrat ve yağları demonstre etmek üzere ilgili histolojik boyalarla boyandıktan sonra mikroskopta incelenerek fotoğrafları çekilmiştir. Karbonhidratları göstermek için kullanılan PAS ve Best Karmin boyama teknikleri sonucunda, erişkin rat ve tavuk ile 14 ve 18 günlük rat ve tavuk fetuslarında hepatik glikojen granülleri fetal döneme kıyasla erişkin dönemde daha fazla miktarda gözlenmiştir. Erişkin dönem ratlar ile tavuklarda hepatik glikojen birikiminin benzer yoğunlukta olduğu belirlenmiştir. Likert ölçeği (1-5 aralığında) kullanılarak glikojen birikiminin derecelendirildiği erişkin rat ve tavuk karaciğerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. 14 günlük rat ve tavuk fetuslarının hepatik glikojen miktarı karşılaştırıldığında, tavuk fetus hepatositlerinin çoğunda belirgin glikojen granüllerinin olduğu gözlenirken rat fetuslarında yok denecek kadar az miktarda gözlemlendi. İstatistiksel olarak da 14 günlük rat ve tavuk fetusları arasında bu farklılık saptanmıştır. Rat ve tavuk gelişiminin 18. gününde alınan fetus karaciğerinde rat fetuslarındaki glikojen birikiminin tavuk fetuslarına göre daha az miktarda olduğu hem histolojik hem de istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

Yağları demonstre etmek amacıyla yapılan Oil Red O ve Sudan Black B boyamasında, erişkin rat ile 14 ve 18 günlük rat fetus hepatik lipid damlacığı fetal döneme kıyasla erişkin dönemde daha fazla miktarda görülmüştür. Erişkin tavuk ile 14 ve 18 günlük tavuk fetus hepatik lipid damlacığı erişkin döneme kıyasla fetal dönemde daha fazla miktarda gözlenmiştir. Rat ve tavukların karaciğer kriyostat kesitleri karşılaştırıldığında hepatositlerde benzer oranlarda lipid damlacığı görüldü. Erişkin rat ve tavuk karaciğerindeki ortalama yağ damlacığı sayımları açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. 14 günlük tavuk fetus hepatositlerindeki lipid damlacığı miktarının rat fetuslarından belirgin derecede fazla olduğu görüldü. İstatistiksel olarak da 14 günlük rat ve tavuk fetusları arasında bu farklılık saptanmıştır. Rat fetus (18 günlük) ve tavuk fetus (18 günlük) karaciğer kesitleri karşılaştırıldığında ise tavuk fetus hepatositlerindeki lipid damlacıkları miktarının

fötal ratlardan fazla olduğu hem histolojik hem de istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

Elde edilen histolojik ve istatistiksel sonuçlar değerlendirildiğinde; fötal gelişim sürecinde ratların endojen kaynak dışında ekzojen desteğinin de olması; civcivlerin ise sadece endojen kaynağının bulunması nedeniyle karaciğer karbonhidrat ve yağ metabolizmalarında dikkat çekici farklılıklar bulunmuştur. Erişkin dönem rat ve tavuklar sözkonusu olduğunda yağ ve karbonhidrat depolanmaları arasında farklılık görülmemiştir. Hayvanların verim özellikleri dikkate alındığı zaman karaciğer karbonhidrat ve yağ metabolizmasının ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır. Bu metabolizmalar hakkındaki bilgilerin geliştirilmesi için fötal ve erişkin dönemler karşılaştırılmış olup elde edilen bulguların karaciğer metabolizması konusunda temel bilgiler düzeyinde yeni ipuçlar verebileceği ve verim özelliklerinin geliştirilmesinde yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

ÖZET

Tavuk ve Rat Karaciğerinde Yağ ve Karbonhidrat Metabolizmalarının Karşılaştırılması

Çalışmada, Wistar albino türü 30 adet rat ile 30 adet Ross ırkı broiler tavuk kullanıldı. Ratların her biri 10' arlı gruplara ayrıldı. Bu gruplar erişkin, 14 günlük ve 18 günlük fötuslar halinde düzenlendiler. Tavuklar da yine 10' arlı olmak üzere erişkin, 14 günlük ve 18 günlük tavuk fötusları olarak gruplara ayrıldı. Gebeliğin 14. ve 18. günlerinde ketamin-ksilazin anestezisi altında fötuslar çıkarıldı. Makroskopik incelemeleri yapıldıktan sonra fötusların abdomenleri açıldı ve karaciğerleri alındı. Erişkin ratların da anestezisi altında karaciğerin çeşitli yerlerinden doku örnekleri alındı. Tavuk yumurtaları dikkatli bir şekilde kırılarak fötusların karaciğer dokuları diseke edildi. Erişkin tavukların servikal dislokasyonundan sonra, karaciğerin çeşitli yerlerinden doku örnekleri alındı. Alınan doku örneklerine ışık mikroskopik incelemeler için çeşitli boyama metotları uygulandı.

Karaciğer karbonhidrat birikiminin ışık mikroskopik incelemelerinde, erişkin rat ve tavuk ile 14 ve 18 günlük rat ve tavuk fötuslarında hepatik glikojen granülleri fetal döneme kıyasla erişkin dönemde daha fazla miktarda gözlenmiştir. Erişkin dönem ratlar ile tavuklarda hepatik glikojen birikiminin benzer yoğunlukta olduğu görüldü. Aynı zamanda istatistiksel olarak da anlamlı fark bulunamadı. 14 günlük rat ve tavuk fötuslarında hepatik glikojen miktarı karşılaştırıldığında, tavuk fötus hepatositlerinin çoğunda glikojen granüllerine rastlanırken rat fötuslarında yok denecek kadar az miktarda glikojen granülüne rastlandı. Hayvanlar arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,001$). 18 günlük rat fötuslarındaki glikojen birikiminin tavuk fötuslarına göre daha az miktarda olduğu gözlemlendi. Hayvanlar arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,013$).

Karaciğer lipid birikiminin ışık mikroskopik incelemelerinde, erişkin rat ile 14 ve 18 günlük rat fötusu hepatik lipid damlacığı fetal döneme kıyasla erişkin

dönemde daha fazla miktarda görülmüştür. Erişkin tavuk ile 14 ve 18 günlük tavuk fötusu hepatik lipid damlacığı erişkin döneme kıyasla fötal dönemde daha fazla miktarda gözlenmiştir. Erişkin rat ve tavuk hepatositlerinde benzer oranlarda lipid damlacığı görüldü. İstatistiksel olarak da anlamlı bir fark tespit edilemedi. 14 ve 18 günlük tavuk fötusu hepatositlerinde 14 ve 18 günlük rat fötuslarına oranla belirgin derecede fazla miktarda lipid damlacığı tespit edildi. Hayvanlar arasındaki bu farklar istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Anahtar kelimeler: Karaciğer, karbonhidrat metabolizması, rat, tavuk, yağ metabolizması.



SUMMARY

Comparison of Lipid and Carbohydrate Metabolisms in Chicken and Rat Liver

In the present study, 30 Wistar Albino rat species, and 30 Ross-breed broiler chickens were used. The rats were separated into groups of 10, which were organized in adult, 14-day, and 18-day-old fetus. The chickens were also divided into groups as adults, 14-day, and 18-day-old chick fetus, as 10 individuals. The fetuses were excised under ketamine-xylazine anesthesia on the 14th and 18th days of pregnancy. After macroscopic examinations were done, the abdomens of the fetuses were opened, and the livers were excised. The tissue samples were taken from various parts of the liver under anesthesia of adult rats. The eggs of the chicken were carefully broken, and the liver tissues of the fetuses were dissected. After cervical dislocation of the adult chickens, tissue samples were taken from various parts of the liver. Various staining methods were applied to the tissue samples taken for light microscopic examinations.

The hepatic glycogen granules were observed in greater amounts in adulthood compared to the fetal period in adult rats and chickens and in 14 and 18-day old fetus rats and chickens in light microscopic examinations of liver carbohydrate accumulation. It was determined that the hepatic glycogen accumulation had a similar density in adult rats and chickens. Also, no statistically significant differences were detected. When the hepatic glycogen amount of 14-day-old rats and chickens fetus were compared, most of the fetal chicken hepatocytes contained glycogen granules, and the fetal rats had a small amount of glycogen granule. These differences between animals were found to be statistically significant ($p < 0,001$). It was observed that the glycogen accumulation in 18-day rats fetus was less than in chickens fetus. These differences between animals were found to be statistically significant ($p = 0,013$).

The adult rat and 14- and 18-day rat fetus hepatic lipid droplets were seen in greater amounts in adults than in the fetal period in the light microscopic

examinations of liver lipid accumulation. The fetal lipid droplets were observed in more amounts in the fetal period than in the adult period in adult and 14 and 18-day old chicken fetus. Similar lipid droplet rates were seen in adult rat and chicken hepatocytes. No statistically significant differences were detected in this respect. Significantly more lipid droplets were detected in 14 and 18-day chicken fetus hepatocytes compared to 14 and 18-day-old rats fetus. These differences between animals were also found to be statistically significant ($p < 0,001$).

Key words: Carbohydrate metabolism, chicken, lipid metabolism, liver, rat.



KAYNAKLAR

- AĞAOĞLU ZT, AKGÜL Y (2006). Koyunların ketozisi. Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ed.: Gül, Y. Medipres, Malatya.
- AKTAN TM, CANBGLEN A, KEKLGKOĞLU N (2003). Kupffer Cells. *Cerrahpaşa J Med.* **34**:110-113.
- ALTINIŞIK M (2010). Karbonhidrat Metabolizması Bozukluklarına Biyokimyasal Yaklaşım. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* **11(1)**: 51 – 59.
- ASI T (1999). Tablolarla Biyokimya Cilt 2. Erişim Adresi: [\[http://80.251.40.59/veterinary.ankara.edu.tr/fidanci/Ders_Notlari/Tablolarla_Biyokimya/Tablolarla_Biyokimya.html\]](http://80.251.40.59/veterinary.ankara.edu.tr/fidanci/Ders_Notlari/Tablolarla_Biyokimya/Tablolarla_Biyokimya.html). Erişim Tarihi: 22 Haziran 2020. Bölüm:12.
- AYDIN S, TEKELİOĞLU Y, ODACI E, ARVAS A, ARVAS H (2000). İnsan fetus karaciğerinin ışık mikroskopik ve akım sitometrik incelenmesi. *T Klin Tıp Bilimleri.* **20**: 57-65.
- BABCOCK MB, CARDELL RR (1974). Hepatic glycogen patterns in fasted and fed rats. *Am J Anat.* **140**: 299-338.
- BABCOCK MB, CARDELL RR (1975). Fine structure of hepatocytes from fasted and fed rats. *Am J Anat.* **143**: 399-438.
- BALLARD FJ, OLIVER IT (1963). Glycogen metabolism in embryonic chick and neonatal rat liver. *Biochimica et Biophysica Acta.* **71**: 578-588.
- BALLARD FJ, OLIVER IT (1964). Ketohexokinase, isoenzymes of glucokinase and glycogen synthesis from hexoses in neonatal rat liver. *Biochem J.* **90(2)**: 261–268.
- BALLARD FJ, OLIVER IT (1965). Carbohydrate Metabolism in Liver from Foetal and Neonatal Sheep. *Biochem J.* **95**: 191.
- BANCROFT JD, GAMBLE M (2002). Theory and Practice of Histological Techniques. 5nd Ed. p.: 125-231.
- BATTAGLIA FC, MESCHIA G (1978). Principal substrates of fetal metabolism. *Physiol Rev.* **58(2)**: 499-527.
- BELL GI, BURANT CF, TAKEDA J, GOULD GW (1993). Structure and function of mammalian facilitative sugar transporters. *J Biol Chem.* **268(26)**: 19161-4.
- BERNDT N, HORGER MS, BULIK S, HOLZHÜTTER HG (2018). A multiscale modelling approach to assess the impact of metabolic zonation and microperfusion on the hepatic carbohydrate metabolism. *PLoS Comput Biol.* **14(2)**: e1006005.
- BIAVA C (1963). Identification and structural forms of human particulate glycogen. *Lab Invest.* **12**: 1179-1197.

- BLACK JL, BURGGREN WW (2004). Acclimation to hypothermic incubation in developing chicken embryos (*Gallus domesticus*): I. Developmental effects and chronic and acute metabolic adjustments. *The Journal of Experimental Biology*. **207(9)**:1553-1561.
- BLACKBURN ST (2003). Maternal, Fötal, and Neonatal Physiology. 2nd Ed. Chapter 3.
- BORREBAEK B, CHRISTOPHERSEN B, TRANULIS MA, AULIE A (2007). Pre- and post-natal hepatic glucose phosphorylation in chicks (*Gallus domesticus*). *British Poultry Science*. **48(6)**: 729—731.
- BOUWENS L, BAEKELAND M, WISSE E (1986). Cytokinetic Analysis of The Expanding Kupffer-Cell Population in Rat Liver. *Cell Tissue Kinet*. **19**:217-226.
- BOUWENS L, REMELS L, BACKELAND M, VAN BOSSUYT H, WISSE E (1987). Large granuler lymphocytes or "pit cells" from rat liver: isolation, ultrastructural characterization and natural killer activity. *Eur J Immunol*. **17**:37-42.
- BUYSE J, JANSSEN S, GEELISSEN S, SWENNEN Q, KAIYA H, DARRAS VM, DRIDI S (2009). Ghrelin modulates fatty acid synthase and related transcription factor mRNA levels in a tissue-specific manner in neonatal broiler chicks. *Peptides*. **30(7)**: 1342-1347.
- CARDELL RR, CARDELL EL (1990). Heterogeneity of glycogen distribution in hepatocytes. *J Electr Micro Tech*. **14(2)**: 126-139.
- CARRIZO ME, ROMERO JM, MIOZZO MC, BROCCO M, PANZETTA P, CURTINO JA (1997). Biosynthesis of proteoglycogen: Modulation of glycogenin expression in the developing chicken. *Biochem Biophys Res Commun*. **240**: 142–145.
- CHAVES JM, HERRERA E (1978). In vitro glycerol metabolism in adipose tissue from fasted pregnant rats. *Biochem Biophys Res Commun*. **85**: 1299-1306.
- CHEN KS, KATZ J (1988). Zonation of glycogen and glucose syntheses, but not glycolysis in rat liver. *Biochem J*. **255(1)**: 99-104.
- CHIPPS HD, DUFF GL (1942). Glycogen infiltration of the liver cell nuclei. *Am J Path*. **18**: 645.
- CHRISTENSEN VL, DONALDSON WE, NESTOR KE (1999). Length of the plateau and pipping stages of incubation affects the physiology and survival of turkeys. *British Poultry Science*. **40**: 297-303.
- CHRISTENSEN VL, ORT DT, GRIMES JL (2003). Physiological factors associated with weak neonatal poult (Meleagris gallopavo). *International Journal of Poultry Science*. **2**: 7-14.
- CHRISTENSEN VL, WINELAND MJ, FASENKO GM, DONALDSON WE (2001). Egg storage effects on plasma glucose and supply and demand tissue glycogen concentrations of broiler embryos. *Poultry Science*. **80**: 1729-1735.
- CORMACK DH (2001). Digestive System. In: Essential Histology. 2nd. Ed. Ed.: Robert, A, Lippincott Williams & Wilkins, USA. p.: 299-336.

- CRESPO CS, CACHERO AP, JIMENEZ LP, BARRIOS V, FERREIRO EA (2014). Peptides and food intake. *Frontiers in Endocrinology*. **5**: 58-62.
- CRYER A, JONES HM (1979). The Early Development of White Adipose Tissue. Effects of Litter Size on the Lipoprotein Lipase Activity of Four Adipose-Tissue Depots, Serum Immunoreactive Insulin and Tissue Cellularity During the First Four Weeks of Life in the Rat. *Biochem J*. **178**: 711-724.
- CUMMINGS DE, PURNELL JQ, FRAYO RS, SCHMIDOVA K, WISSE BE, WEIGLE DS (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. **50**: 1714-1719.
- DALTON AJ (1937). The functional differentiation of the hepatic cells of the chick embryo. *Anat Rec*. **68(4)**: 393-409.
- DASHTY M (2013). A quick look at biochemistry: Carbohydrate metabolism. *Clinical Biochemistry*. **46**: 1339-1352.
- DATE Y, KOJIMA M, HOSODA H, SAWAGUCHI A, MONDAL MS, SUGANUMA T, MATSUKURA S, KANGAWA K, NAKAZATO M (2000). Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. **141**: 4255-4261.
- DE OLIVEIRA JE, DRUYAN S, UNI Z, ASHWELL CM, FERKET PR (2013). Molecular, cellular, and developmental biology. Metabolic profiling of late-term turkey embryos by microarrays. *Poultry Science*. **92**: 1011-1028.
- DE OLIVEIRA JE, UNI Z, FERKET PR (2008). Important metabolic pathways in poultry embryos prior to hatch. *World's Poultry Science Journal*. **64**: 488-499.
- DECUYPERE E, MICHELS H (1992). Incubation temperature as a management tool: A review. *World's Poult. Sci. J.*, **48(1)**:28-38.
- DECUYPERE E, NOUWEN EJ, KÜHN ER, GEERS R, MICHELS H (1979). Iodohormones in the serum of chick embryos and post-hatching chickens as influenced by incubation temperature. Relationship with the hatching process and thermogenesis. *Ann Biol Anim Bioch Biophys*. **19(6)**: 1713-23.
- DENİZ MN (2016). Hepatik Fizyoloji. Güncel Anestezi Ders Notları. Derman Tıbbi Yayıncılık Ankara, s.: 385-388.
- DONALDSON WE (1995). Carbohydrate, hatchery stressors affect poult survival. *Feedstuffs*. **67(14)**: 16-17.
- DONALDSON WE, CHRISTENSEN VL (1991). Dietary carbohydrate level and glucose metabolism in turkey poults. *Comparative Biochemistry and Physiology A*. **98**: 347-350.
- DOUGLAS R, DRURY MD (1936). The Liver and Carbohydrate Metabolism. *Cal West Med*. **45(1)**: 45-48.

- DVORAK M (1971). Submicroscopic Cytodifferentiation. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* **45**: 25-55.
- EISEN HJ, GOLDFINE ID, GLINSMANN WH (1973). Regulation of Hepatic Glycogen Synthesis During Fötal Development: Roles of Hydrocortisone, Insulin, and Insulin Receptors. *Proc Nat Acad Sci.* **70(12)**: 3454-3457.
- ELIAS H (1955). Origin and early development of the liver in various vertebrates. *Acta Hepatologica.* **31**: 1.
- ENZAN H, HIMENO H, HIROI M, KIYOKU H, SAIBARA T, ONISHI S (1997). Development of hepatic sinusoidal structure with special reference to the Ito cells. *Microscopy research and technique.* **39(4)**: 336-349.
- EŞREFOĞLU M (2004). Renkli Resimli Genel ve Özel Histoloji. Pelikan Tıp Teknik Yayıncılık, s.: 226-34.
- FAWCETT DW, JENSH RP (2002). Liver and Gallbladder. *Bloom&Fawcett's Concise Histology.* 2nd. Ed. Arnold Publishes, London, p.: 207-213.
- FELDMAN M, FRIEDMAN LS, BRANDT LJ (2010). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9nd Ed. Elsevier, p.: 2010-1207.
- FOWDEN AL (2001). Growth and metabolism. *Fötal Growth and Development*, Ed.: Harding R, Bocking AD, Cambridge University Press, Chapter 3.
- FRAPPIER, B.L. (2006). Digestive System. *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology.* 6nd Ed. Ed.: Eurell, J. A., Frappier, B.L., Blackwell Publishing, Iowa, USA, p.: 170-212.
- FREEMAN BM, VINCE MA (1974). Physiology. *Development of the Avian Embryo.* Chapman and Hall, London, Chapter 2.
- FRIEDMAN JM (2010). A tale of two hormones. *Nature Medicine.* **16**: 1100–1106.
- GARTNER LP, HIATT JL (2006). Color Textbook of Histology. 3nd Ed. Saunders. Chapter 18.
- GILL PM (1938). The effect of adrenaline on embryonic chick glycogen in vitro as compared with its effect in vivo. *Biochem J.* **32(10)**: 1792-9.
- GNANAPAVAN S, KOLA B, BUSTIN SA, MORRIS DG, MCGEE P, FAIRCLOUGH P, BHATTACHARYA S, CARPENTER R, GROSSMAN AB, KORBONITS M (2002). The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* **87**: 2988- 2991.
- GÖKMEN FG (2008). Sistematik Anatomi. İzmir Güven Kitabevi. s.: 506-14.
- GONZALEZ HE, EUGENIN EA, GARCES G, SOLIS N, PIZARRO M, ACCATINO L, SAEZ JC (2002). Regulation of Hepatic Connexins in Cholestasis: Possible Involvement of Kupffer Cells and Inflammatory Mediators. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* **282**: G991-G1001.

- GOUMENOU AG, MATAILLIOTAKIS IM, KOUMANTAKIS GE, PANIDIS DK (2002). The role of leptin in fertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. **106**: 118-124.
- GREENWOOD MRC, HIRSCH J (1974). Postnatal development of adipocyte cellularity in the normal rat. *Journal of Lipid Research*. **15**: 474-483.
- GUDE NM, ROBERT CT, KALIONIS B, KING RG (2004). Growth and function of the normal human placenta. *Thrombosis Research*. **114**: 397-407.
- GÜRDOL F (2013). Bilimin Mum Işığında Yemek “Beslenmenin Biyokimyası”. Nobel Tıp Kitabevleri. Bölüm 5.
- GUZMAN M, BIJLEVELD C, GEELEN MJ (1995). Flexibility of zonation of fatty acid oxidation in rat liver. *Biochem J*. **311(3)**: 853-60.
- HAMBURGER V, HAMILTON HL (1951). A series of normal stages in the development of the chick embryo. *Journal Of Morphology*. **88(1)**: 49-92.
- HAMILTON JW, DENISON MS, BLOOM SE (1983). Development of basal and induced aryl hydrocarbon (benzo[*a*]pyrene) hydroxylase activity in the chicken embryo in ovo. *Proc Natl Acad Sci*. **80(11)**: 3372-3376.
- HAZELWOOD RL (1986). Carbohydrate Metabolism. *Avian Physiology*, Ed.: Sturkie, P.D. 4nd Ed. Springer-Verlag New York, Inc. p.: 303-325.
- HENDRICKSE W, STAMMERS JP, HULL D (1985). The transfer of free fatty acids across the human placenta. *Br J Obstet Gynaecol*. **92(9)**: 945-52.
- HERRERA E, AMUSQUIVAR E (2000). Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev*. **16**: 202-210.
- HERRERA E, AMUSQUIVAR E, ORTEGA ILSH (2006). Maternal Lipid Metabolism and Placental Lipid Transfer. *Horm Res*. **65(3)**: 59-64.
- HERRERA E, KNOPP RH, FREINKEL N (1969). Carbohydrate Metabolism in Pregnancy. *The Journal of Clinical Investigation*. **48(12)**: 2260-2272.
- HERRERA E, LASUNCIOAN MA, MARTIN A, ZORZANO A (1992). Carbohydrate-Lipid Interactions in Pregnancy. *Perinatal Biochemistry*. Ed.: Herrera, E., Knopp R.H. 1nd Ed. Boca Raton. Chapter 1.
- HERS HG, DE WULF H, STALMANS W (1970). The control of glycogen metabolism in the liver. *North-Holland Publishing Company*. **12(2)**: 73-82.
- HIJMANS BS, GREFFHORST A, OOSTERVEER MH, GROEN AK (2014). Zonation of glucose and fatty acid metabolism in the liver: Mechanism and metabolic consequences. *Biochimie*. **96**: 121-129.

- HODGES RD (1972). The ultrastructure of the liver parenchyma of the immature fowl (*Gallus domesticus*). *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*. **33**: 35–46.
- HODGES RD (1974). The digestive system. *The Histology of the Fowl*. Academic Press London. Chapter 2.
- HOSODA H, KOJIMA M, MATSUO H, KANGAWA K (2000). Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. **279**: 909–913.
- HOUSEKNECHT KL, BAILE CA, MATTERI RL, SPURLOCKS ME (1998). The biology of leptin: a review. *Journal of Animal Science*. **76**: 1405-1420.
- HUANG L, LI C (2000). Leptin: a multifunctional hormone. *Cell Research*. **10**: 81-92.
- JONES CG, TITHERADGE MA (1996). Measurement of metabolic fluxes through pyruvate kinase, phosphoenol pyruvate carboxykinase, pyruvate dehydrogenase, and pyruvate carboxylase in hepatocytes of different acinar origin. *Arch Biochem Biophys*. **326(2)**: 202-206.
- JUNGERMANN K (1986). Dynamics of zonal hepatocyte heterogeneity. Perinatal development and adaptive alterations during regeneration after partial hepatectomy, starvation and diabetes. *Acta Histochem Suppl*. **32**: 89-98.
- JUNGERMANN K, KIETZMANN T (1997). Role of oxygen in the zonation of carbohydrate metabolism and gene expression in liver. *Kidney Int*. **51(2)**: 402-412.
- JUNQUEIRA LC, CHARNEIRO J (2005). Basic Histology text&atlas. 11nd Ed. The McGraw-Hill Companies. Chapter 16.
- KALHAN S, PARIMI P (2000). Gluconeogenesis in the fetus and neonate. *Semin Perinatol*. **24(2)**: 94–106.
- KANNENBERG F, ELLINGHAUS P, ASSMANN G, SEEDORF U (1999). Aberrant oxidation of the cholesterol side chain in bile acid synthesis of sterol carrier protein-2/sterol carrier protein-x knockout mice. *J Biol Chem*. **274(50)**: 35455–60.
- KAPLAN S, KOLESARI GL, BAHR JP (1978). Temperature Dynamics of the fertile chicken egg. *Am J Physiol*. **234(5)**: 183–187.
- KARAGÖZ E (2002). Özel Histoloji. Süleyman Demirel Üniversitesi Yayınları. s.: 101-25.
- KARAGÜL H, ALTINTAĞ A, FİDANCI UR, SEL T (2000). Klinik Biyokimya. 1. Baskı. Medisan Yayınevi, Ankara. s.:430.
- KIERSZENBAUM AL, TRES L (2015). Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. 4nd Ed. Elsevier. Chapter 17.

- KIETZMANN T (2017). Metabolic zonation of the liver: The oxygen gradient revisited. *Redox Biology*. **11**: 622–630. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.012>
- KIMURA RE (1991). Lipid Metabolism in the Fötal-Placental Unit. Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism. Ed.:_Cowett, R.W. Springer-Verlag New York Inc. p.:389-402.
- KING A, LOKE YW (1994). Unexplained fötal growth retardation: What is the cause? *Archives of Disease in Childhood*. **70**: F225-F227.
- KING JC, BUTTE NF, BRONSTEIN MN, KOPP LE, LINDQUIST SA (1994). Energy metabolism during pregnancy: infl uence of maternal energy status. *Am J Clin Nutr*. **59**: 439S–445S.
- KIRWAN JP, HAUGUEL-DE MOUZON S, LEPERCQ J, CHALLIER JC, HUSTON-PRESLEY L, FRIEDMAN JE, KALHAN SC, CATALANO PM (2002). TNF- α Is a Predictor of Insulin Resistance in Human Pregnancy. *Diabetes*. **51**: 2207–2213.
- KLAUS S (2004). Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets*. **5**: 241-50.
- KNOPP RH, HERRERA E, FREINKEL N (1970): Carbohydrate metabolism in pregnancy. VIII. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation. *J Clin Invest*. **49**: 1438-1446.
- KNOPP RH, SAUDEK CD, ARKY RA, O'SULLIVAN JB (1973). Two phases of adipose tissue metabolism in pregnancy: maternal adaptations for fötal growth. *Endocrinology*. **92(4)**: 984-988.
- KOJIMA M, HOSODA H, DATE Y, NAKAZATO M, MATSUO H, KANGAWA K (1999). Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. **402**: 656-659.
- KORNFELD R, BROWN DH (1963). The Activity of Some Enzymes of Glycogen Metabolism in Fötal and Neonatal Guinea Pig Liver. *J Biol Chem*. **238**: 1604-7.
- KREBS HA (1972). Some aspects of the regulation of fuel supply in omnivorous animals. *Advances in Enzyme Regulation*. **10**: 397-420.
- KRISHAN L, RAHEJA, JAMES G, SNEDECOR, RICHARD A, FREEDLAND (1971). Activities of some enzymes involved in lipogenesis, gluconeogenesis, glycolysis, and glycogen metabolism in chicks (*Gallus Domesticus*) from day of hatch to adulthood. *Comp. Biochem. Physiol.*, **39**: 237-246.
- KUTLU HR, GÖRGÜLÜ M, ÇELİK LB (2005). Genel Hayvan Besleme Ders Notu. [\[http://traglor.cu.edu.tr/objects/objectFile/Wcx8NSgF-2232013-5.pdf\]](http://traglor.cu.edu.tr/objects/objectFile/Wcx8NSgF-2232013-5.pdf) Erişim Tarihi:09 Haziran 2020.
- LAZAROW PB, DE DUVE C (1976). A fatty acyl-CoA oxidizing system in rat liver peroxisomes; enhancement by clofibrate, a hypolipidemic drug. *Proc Natl Acad Sci*. **73(6)**: 2043–6.
- LEMAIGRE F, ZARET KS (2004). Liver development update: new embryo models, cell lineage control, and morphogenesis. *Curr Opin Genet Dev*. **14(5)**:582-90.

- LESKES A, SIEKEVITZ P, PALADE GE (1971). Differentiation of endoplasmic reticulum in hepatocytes I. Glucose-6-phosphatase distribution in situ. *The Journal Of Cell Biology*. **49**: 264-287.
- LEVEILLE GA, O'HEA EK, CHAKRABARTY K (1968). In vivo lipogenesis in the domestic chicken. *Proc Soc Exp Biol Med*. **128**: 398-401.
- LINDROS KO, PENTTILA KE (1985). Digitonin-collagenase perfusion for efficient separation of peripoltral or perivenous hepatocytes. *Biochem J*. **228**: 757-760.
- LOPEZ LP, MAIER I, HERRERA E (1991). Carcass and tissue fat content in the pregnant rat. *Biol Neonate*. **60(1)**: 29-38.
- LOPEZ LP, MUNOZ T, HERRERA E (1986). Body fat in pregnant rats at mid- and late-gestation. *Life Sci*. **39**: 1389-1393.
- LUZZATTO AC (1981). Hepatocyte Differentiation During Early Fötal Development in the Rat. *Cell Tissue Res*. **215(1)**: 133-142.
- MACHIDA T, TAGA M, MINAGUCHI H (1990). Effect of Prolactin (PRL) on Lipoprotein Lipase (LPL) Activity in the Rat Fötal Liver. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol*. **16(3)**: 261-265.
- MANAKOVA E, TITLBACH M (2007). Development of the Chick Pancreas with Regard to Estimation of the Relative Occurrence and Growth of Endocrine Tissue. *Anat Histol Embryol*. **36**: 127-134.
- MARTIN HA, HOLM C, BELFRAGE P, SCHOTZ MC, HERRERA E (1994). Lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and mRNA in rat adipose tissue during pregnancy. *Am J Physiol*. **266**: 930-935.
- MAZZI V (1977). Manuale di Tecniche Istologiche e Istochimiche. Piccin Editore Padova. p.:300-301.
- MCCOWEN KC, MAYKEL JA, BISTRAN BR, LING PR (2002). Circulating ghrelin concentrations are lowered by intravenous glucose or hyperinsulinemic euglycemic conditions in rodents. *J Endocrinol*. **175(2)**: 7-11.
- MIRALLES F, LAMOTTE L, COUTON D, JOSHI RL (2006). Interplay between FGF10 and Notch signalling is required for the self-renewal of pancreatic progenitors. *Int J Dev Biol*. **50**: 17-26.
- MITRA V, METCALF J (2009). Metabolic functions of the liver. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. **10(7)**: 13:2.
- MONAGHAN AP, KAESTNER KH, GRAU E, SCHUTZ G (1993). Postimplantation expression patterns indicate a role for the mouse forkhead/Hnf-3 alpha, beta and gamma genes in determination of the definitive endoderm, chordamesoderm and neuroectoderm. *Development*. **119(3)**:567-578.

- MOORE BY JH, DORAN BM (1962). Lipid Metabolism in the Normal and Vitamin B12-Deficient Chick Embryo. *Biochem J.* **84**: 506.
- MORAN JR ET (2007). Nutrition of the developing embryo and hatchling. *Poultry Science.* **86**: 1043-1049.
- MUOIO DM, DOHM GL, FIEDOREK FT, TAPSCOTT EB, COLEMAN RA, DOHN GL (1997). Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes.* **46**: 1360-1363.
- MURAMATSU T, HIRAMOTO K, KOSHI N, OKUMURA J, MIYOSHI S, MITSUMOTO T (1990). Importance of albumen content in whole-body protein synthesis of the chicken embryo during incubation. *British Poultry Science.* **31**: 101-106.
- MURRAY RK, BENDER DA, BOTHAM KM, KENNELLY PJ, RODWELL VW, WEIL PA MAYAS AP, GRANNER DK (2009). Harper's Illustrated Biochemistry. 28nd Ed. Mc Graw Hill Lange. Chapter 25.
- MYATT L (2006). Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol.* **572(1)**: 25-30.
- NAITO HK (2003). Coronary Artery Disease: Lipid Metabolism. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation.* 4nd Ed. Ed.: Kaplan, L.A., Pesce, A.J., Kazmierczak, S.C. Mosby Elsevier, St Louis Missouri. Chapter 37.
- NAKAZATO M, MURAKAMI N, DATE Y, KOJIMA M, MATSUO H, KANGAWA K, MATSUKURA S (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature.* **409**: 194-198.
- NASH K, GUHA IN (2015). Açıklamalı Klinik Vakalar Hepatoloji. Ed.: Şimşek, İ. 1. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık. Bölüm 1.
- NELSON P, YARNELL G, WAGLE SR (1966). Biochemical studies of the developing embryo. II. Studies on CO-2 fixation enzymes. *Arch Biochem Biophys.* **114(3)**: 543-6.
- NEWBERN D, FREEMARK M (2011). Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes.* **18(6)**:409-416.
- NOBLE RC (1986). Lipid metabolism in the chick embryo. *Proceedings of the Nutrition Society.* **45**:17-25.
- NOY Y, SKLAN D (2002). Nutrient use in chicks during the first week posthatch. *Poult Sci.* **81**:391-9.
- NOYAN A (1999). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 11. Baskı. Meteksan Basımevi, Ankara, s:899-975.
- ONOAGBE IO (1993). Hormonal control of glycogenolysis in isolated chick embryo hepatocytes. *Exp Cell Res.* **209(1)**: 1-5.

- OVALLE WK, NAHIRNEY PC (2009). Netter Temel Histoloji. Ed: Müftüoğlu, S., Kaymaz. F., Atilla, P., Güneş Kitabevi, Ankara. Chapter 1.
- PALACIN M, LASUNCIÓN MA, ASUNCIÓN M, HERRERA E (1991). Circulating metabolite utilization by periuterine adipose tissue in situ in the pregnant rat. *Metabolism*. **40**: 534–539.
- PARKES JL, CARDELL EL, GRIENINGER G, CARDELL RR (1990). Glycogen metabolism in cultured chick hepatocytes: a morphological study. *Anatom Rec*. **227(3)**:321-333.
- PETORAK I (1986). İnsan Embriyolojisinin Ana Hatları. Beta Basım Yayıncılık İstanbul. s.: 200-202.
- QUISTORFF B (1985). Gluconeogenesis in periportal and perivenous hepatocytes of rat liver, isolated by a new high-yield digitonin/collagenase perfusion technique. *Biochem J*. **229**: 221-226.
- RAO PN, SHASHIDHAR A, ASHOK C (2013). In utero fuel homeostasis: Lessons for a clinician. *Indian J Endocrinol Metab*. **17(1)**: 60-8.
- REECE JB, URRY LA (2011). Campbell Biology 9nd Ed. Benjamin Cummings.
- REECE WO (2004). Dukes Veteriner Fizyoloji. 12. Baskı. Ed.: Yıldız, S. Medipres Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti. s.: 383-527.
- RIDEAU N, BERRADI H, SKIBA-CASSY S, PANSEERAT S, CAILLEAU-AUDOUIN E, DUPONT J (2008). Induction of glucokinase in chicken liver by dietary carbohydrates. *General and Comparative Endocrinology*. **158**: 173–177.
- ROSEN SI, KELLY GW, PETERS VB (1966). Glucose-6-phosphatase in tubular endoplasmic reticulum of hepatocytes. *Science*. **152**: 352-354.
- ROSS MH, KAYE GI, PAWLINA W (2002). Histology A Text and Atlas. 4nd Ed. Lippincott Williams & Wilkins. p.: 532-46.
- ROSS MH, PAWLINA W (2002). Histology: A text and Atlas. 4nd Ed. Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health, Philadelphia. Chapter 17.
- RUI L (2014). Energy Metabolism in the Liver. *Compr Physiol*. **4(1)**: 177–197.
- SADLER TW (2005). Langman Medikal Embriyoloji. Ed.: Başaklar, C. 9.Baskı. Palme Yayıncılık, Ankara. s.: 288-294.
- SAĞLAM M, AŞTI RN, ÖZER A (2001). Genel Histoloji. 6. Baskı. Yorum Matbaacılık Ankara. Bölüm 1.
- SALSANO F, MALY IP, SASSE D (1990). The circadian rhythm of intra-acinar profiles of alcohol dehydrogenase activity in rat liver: a microquantitative study. *Histochemical Journal*. **22**: 395-400.

- SALVATORI AS, ELRİCH MM, SAMSON WK, CORBETT JA, YOSTEN GL (2014). Neuronostatin inhibits glucose-stimulated insulin secretion via direct action on the pancreatic alpha-cell. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. **306**: 1257-1263.
- SAMSON WK, ZHANG JV, AVSIAN-KRETCHMER O, CUI K, YOSTEN GLC, KLEIN C, LYU RM, WANG YX, CHEN XQ, YANG J, PRICE CJ, HOYDA TD, FERGUSON AV, YUAN XB, CHANG JK, HSUEH AJW (2008). Neuronostatin encoded by the somatostatin gene regulates neuronal, cardiovascular, and metabolic functions. *The Journal of Biological Chemistry*. **283**: 3194-3195.
- SANCAK B, CUMHUR M (2004). Fonksiyonel Anatomi. 3.Baskı. ODTÜ yayıncılık Ankara. s.:226-232.
- SCOTT TR, JOHNSON WA, SATTERLEE DG, GILDERSLEEVE RP (1981). Circulating levels of corticosterone in the serum of developing chick embryos and newly hatched chicks. *Poultry Science*. **60**: 1314-1320.
- SEKI Y, SATO K, AKIBA Y (2005). Changes in muscle mRNAs for hexokinase, phosphofructokinase-1 and glycogen synthase in acute and persistent hypoglycemia induced by tolbutamide in chickens. *Comp. Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. **142**: 201-208.
- SEYER P, VALLOIS D, POITRY-YAMATE C, SCHUTZ F, METREF S, TARUSSIO D, MAECHLER P, STAELS B, LANZ B, GRUETER R, DECARIS J, TURNER S, DA COSTA A, PREITNER F, MINEHIRA K, FORETZ M, THORENS B (2013). Hepatic glucose sensing is required to preserve beta cell glucose competence. *J Clin Invest*. **123**: 1662-1676.
- SKLAN D (2001). Development of the digestive tract of poultry. *World's Poultry Science Journal*. **57**: 415-428.
- SOLOMON EP, BERG LR, MARTIN DW (1999). Biology. 5nd Ed. Saunders College Publishing. Chapter 45.
- SÖZBİLİR NB, BAYŞU N (2008). Biyokimya. Güneş Tıp Kitabevleri. s.: 101-500.
- SPEAKE BK, MURRAY AM, NOBLE RC (1998). Transport and transformations of yolk lipids during development of the avian embryo. *Prog Lipid Res*. **37(1)**: 1-32.
- SUCU E, AKBAY KC, FİLYA İ (2015). Ruminantlarda Sıcaklık Stresinin Metabolizma Üzerine Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*. **10(2)**: 130-138.
- SUKSAWEANG S, LIN CM, JIANG TX, HUGHES MW, WIDELITS RB, CHUONG CM (2004). Morphogenesis of chicken liver: identification of localized growth zones and the role of β -catenin/Wnt in size regulation. *Dev Biol*. **266(1)**: 109-122.
- TANYOLAÇ A (1999). Özel Histoloji. Ankara, s.; 99-107.
- TORTORA GJ, DERRICKSON B (2012). Principles of Anatomy & Physiology. 13nd Ed. John Wiley & Sons. p.: 989-95.

- TREFTS E, GANNON M, WASSERMAN DH (2017). The liver. *Curr Biol.* **27(21)**: R1147–R1151.
- ULUSOY E, EREN B (2006). Histological changes of liver glycogen storage in mice (*Mus musculus*) caused by high-protein diets. *Histol Histopathol.* **21**: 925-930.
- UNI Z, YADGARY L, YAIR R (2012). Nutritional limitations during poultry embryonic development. *J Appl Poult Res.* **21 (1)**: 175-184.
- VAN DEN BOSCH H, SCHUTGENS RB, WANDERS RJ, TAGER JM (1992). Biochemistry of peroxisomes. *Annu. Rev Biochem.* **61**: 157–97.
- VERMIJLEN D, LUO D, FROELICH CJ, MEDEMA JP, KUMMER JA, WILLEMS E, BRAET F, WISSE E (2002). Hepatic Natural Killer Cells Exclusively Kill Splenic/Blood Natural Killer-Resistant Tumor Cells by The Perforin/Granzyme Pathway. *J Leukoc Biol.* **72**: 668-676. <https://doi.org/10.1189/jlb.72.4.668>
- WIDDAS WF (1961). Transport mechanisms in the foetus. *Br Med Bull.* **17(2)**: 107-111.
- WIERUP N, SVENSSON H, MUDLER H, SUNDLER F (2002). The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept.* **107**: 63-69.
- WILLEMSSEN H, KAMERS B, DAHLKE F, HAN H, SONG Z, PIRSARAEI ZA, TONA K, DECUYPERE E, N. EVERAERT (2010). High- and low-temperature manipulation during late incubation: Effects on embryonic development, the hatching process, and metabolism in broilers. *Poultry Science.* **89**:2678–2690.
- WISSE E, VAN'T NOORDENDE JM, VAN DER MEULEN J, DAEMS WTH (1976). The Pit Cell: Description of a New Type of Cell Occuring in Rat Liver Sinusoids and Peripheral Blood. *Cell Tissue Res.* **173**: 423-435.
- WOLF T, LUEPKE NP (1997). Formation of micronuclei in incubated hen's eggs as a measure of genotoxicity. *Mutat Res-Gen Tox En.* **394**: 163-175.
- WONG GK, CAVEY MJ (1992). Development of the Liver in the Chicken Embryo. I. Hepatic cords and sinusoids. *The Anatomical Record.* **234**: 555-567.
- YANG X, ZHUANG J, RAO K, LI X, ZHAO R (2010). Effect of early feed restriction on hepatic lipid metabolism and expression of lipogenic genes in broiler chickens. *Research in Veterinary Science.* **89**: 438–444.
- YARNELL GR, NELSON PA, WAGLE SR (1966). Biochemical studies of the developing embryo. I. Metabolism of gluconeogenic precursors. *Arch Biochem Biophys.* **114(3)**: 539-42.
- YEUNG D, STANLEY RS, OLIVER IT (1967). Development of Gluconeogenesis in Neonatal Rat Liver. *Biochem J.* **105**: 1219.
- YİŞ U, ÖZTÜRK Y, BÜYÜKGEBİZ B (2005). Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* **48**: 196-201.

YUN SL, HSU RY (1972). Fatty Acid Synthetase of Chicken Liver. *The Journal of Biological Chemistry*. **247(9)**: 2689-2698.

ZHANG T, WANG S, LIN Y, XU W, YE D, XIONG Y, ZHAO S, GUAN KL (2012). Acetylation negatively regulates glycogen phosphorylase by recruiting protein phosphatase 1. *Cell Metab*. **15**: 75–87.

ZHAO S, MA H, ZOU S, CHEN W, ZHAO R (2007). Hepatic Lipogenesis in Broiler Chickens with Different Fat Deposition during Embryonic Development. *J Vet Med A*. **54**:1–6.



EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı



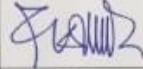
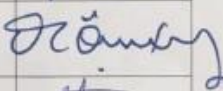
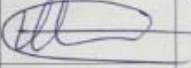
T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 14/03/2018
TOPLANTI NO : 2018-6
DOSYA NO : 2018-32
KARAR NO : 2018-6-55

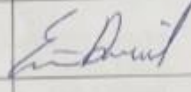
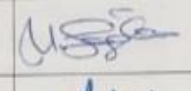
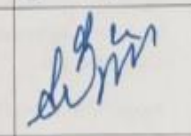
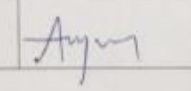
Yürütücülüğünü Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Levent Ergün'ün yaptığı; araştırmacı olarak Arş.Gör.Füsun Erhan'ın katıldığı "Kanatlı ve Memelilerde Karaciğer Yağ ve Karbonhidrat Metabolizmalarının Karşılaştırılması" başlıklı araştırma projesi Kurulumuzun 21/02/2018 tarih ve 2018-4-34 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Proje Yürütücüsü Prof.Dr.Levent Ergün tarafından 08.03.2018 tarih ve 8275 sayılı dilekçe ile Kurulumuza yapılan başvuruda söz konusu araştırma projesinin başlığının Tez İzleme Komitesinin önerisi doğrultusunda "Tavuk ve Rat Karaciğerinde Yağ ve Karbonhidrat Metabolizmalarının Karşılaştırılması" olarak değiştirilmesi talep edilmektedir.

Söz konusu başvuru Üniversite Senatosunun 12/2/2016 tarihli toplantısında 430/3642 sayılı kararı ile kabul edilen ve Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu'nun 19/2/2016 tarih ve 42 sayılı kararı ile onaylanan "Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi"nin 11. maddesinin 5. fıkrası kapsamında değerlendirilmiş ve araştırma projesinin başlığının "Tavuk ve Rat Karaciğerinde Yağ ve Karbonhidrat Metabolizmalarının Karşılaştırılması" olarak değiştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof.Dr.M.Taner KARAOĞLU (Başkan)	Viroloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY (Başkan Vekili)	Farmakoloji Anabilim Dalı	Eczacılık Fakültesi	E	
Prof.Dr.Nuri YİĞİT (Üye)	Zooloji Anabilim Dalı	Fen Fakültesi	E	
Prof.Dr.Fatih CEDDEN (Üye)	Hayvan Yetiştirme Anabilim Dalı	Ziraat Fakültesi	E	
Prof.Dr.Mine KIRKAĞAÇ (Üye)	Su Ürünleri Mühendisliği	Ziraat Fakültesi	K	-

Adres: Ankara Üniversitesi Rektörlüğü 06100 - Tandoğan/ANKARA Telefon : 0 (312) 212 60 40 / 2101 Faks : 0 (312) 212 60 49

	Bölümü			
Prof.Dr.Emine DEMİREL YILMAZ (Üye)	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	
Doç.Dr.Gülnur GÖLLÜ BAHADIR (Üye)	Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	—
Yrd.Doç.Dr.Mehmet SAĞLAM (Üye)	Cerrahi Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Yrd.Doç.Dr.Atilla ÖZGÜR (Üye)	Veteriner Hekimliği Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Uzm.Vet.Hek.Atilla İŞGÖREN (Üye)	Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarı	Tıp Fakültesi	E	
Dr.Vet.Hek.Gülbüz ERTÜRK (Üye)	Active Veteriner Sağlık Merkezi	Serbest	E	—
Uzm.Vet.Hek.Hüseyin DEDE (Üye)	Veteriner Hekimler Derneği	Serbest	E	
Fatma Aysun COŞKUN (Üye)	İktisat	Serbest	K	

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Füsun ERHAN

Doğum Yeri ve Tarihi: ELAZIĞ / 09.09.1987

Uyruğu: T. C.

Medeni Durumu: Bekar

İletişim Adresi ve Telefonu: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Dışkapı/ANKARA

+90 536 465 53 22

II. Eğitimi

2015- Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara (Doktora)

2012-2015 Yüksek Lisans, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Elazığ (Yüksek Lisans).

2007-2011 Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Elazığ (Lisans).

2001-2004 Korgeneral Hulusi Sayın Lisesi, Elazığ (Lise).

Yabancı Dili: İngilizce

III. Ünvan

2011- Biyolog

2015- Araştırma Görevlisi

IV. Mesleki Deneyim

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji- Embriyoloji Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi (2015)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Histoloji-Embriyoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınlar

1. ÖZBEK M., ERGÜN E., BEYAZ F., ERGÜN L., YILDIRIM N., ÖZGENÇ Ö., **ERHAN F** (2018). Prenatal development and histochemical characteristics of gastrointestinal mucins in sheep fetuses. *Microscopy research and technique*. **81(6)**: 630-648.
2. ÖZBEK M., ERGÜN E., ERGÜN L., BEYAZ F., **ERHAN F.**, KANDİL B., YILDIRIM N., ÖZGENÇ Ö (2019). Fötal gelişim boyunca koyun ileumundaki Toll-like reseptör 2 ekspresyonu. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. **12(2)**: 78-82.

3. **ERHAN F.**, **ERGÜN L** (2018). Kanatlı ve Memeli Karaciğerinde Karbonhidrat ve Yağ Metabolizmasının Karşılaştırılması. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. **6(1)**: 33-42.
4. **ÖZTOP M**, **ÖZBEK M**, **ERGÜN E**, **ERGÜN L**, **BEYAZ F**, **ERHAN F**, **KANDİL B** (2020). Postnatal Gelişim Döneminde Rat Testis ve Epididimisinde Toll-benzeri Reseptörler 2, 7 ve 8'in Ekspresyon Profilleri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **26 (3)**: 403-411.
5. **CEYLAN A**, **ÖZGENÇ Ö**, **ERHAN F**, **SEVİN S**, **YARSAN E** (2020). Nosemosis'in (nosematosis) bal arısı (*Apis mellifera*) midesine etkileri üzerine histokimyasal gözlemler. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*. **91(2)**: 98-103. DOI: 10.33188/vetheder.707968

Sunumlar

1. **Erhan F.**, **Kandil B** (2018). Erişkin Sıçanlarda Bisfenol A ile Böbrek Dokusunda Oluşturulan Hasar Üzerinde D Vitamininin Etkileri. Uluslararası Tarım, Çevre ve Sağlık kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum).
2. **Kandil B.**, **Sur E.**, **Erhan F** (2018). Yumurtaya Verilen Bisfenol A (Bpa)'nın Böbrek Gelişimi Üzerine Etkilerinin Histolojik ve Histometrik Olarak İncelenmesi. Uluslararası Tarım, Çevre ve Sağlık Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum).
3. **Özgenç Ö.**, **Ceylan A.**, **Erhan F.**, **Bayraktaroğlu A. G** (2018). Histochemical Characteristics of The Lacrimal Glands In Cattle. 3rd International Conference on Advances in Veterinary Sciences Technicsis (Özet Bildiri/Sözlü Sunum).
4. **ÖZBEK M.**, **ERGÜN E.**, **CEYLAN A.**, **BEYAZ F**, **ERGÜN L**, **YILDIRIM N**, **ERHAN F**, **ÖZGENÇ Ö.** (2016). Postnatal Dönemdeki Sıçan Testis ve

Epididimislerinde Hücre Proliferasyonu. Uluslararası Katılımlı XIII. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi 30 Nisan – 3 Mayıs 2016, İzmir – Türkiye. (Poster).

5.ÖZBEK M, ERGÜN E, BEYAZ F, CEYLAN A, ERGÜN L, YILDIRIM N, **ERHAN F**, ÖZGENÇ Ö (2016). The cell Proliferation in the terminal ileum of sheep fetuses during prenatal period. 1st International Congress on Advances in Veterinary Sciences & Technics Congress (ICAVST) (Poster).

6.CEYLAN A, ÖZGENÇ Ö, **ERHAN F**, SEVİN S, YARSAN E (2017). Histochemical Observations of Nosemosis in Honey Bee Midgut. 45th Apimondia International Congress. September 29th- October 4th, 2017, İstanbul (Poster).

7.ÖZBEK M, ERGÜN E, BEYAZ F, ERGÜN L, ERHAN F, YILDIRIM N, **ÖZGENÇ Ö** (2017). Expression of Toll like Receptors in rat testicular and epididymal tissues. 2nd International Congress on Advances in Veterinary Sciences Technics (ICAVST) (Sözlü Sunum).

8.ÖZBEK M, ERGÜN E, BEYAZ F, ERGÜN L, YILDIRIM N, ÖZGENÇ Ö, **ERHAN F** (2017). Expression of TLR2 in Sheep Ileum during Prenatal Development. 15th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry (Poster).

9.ÖZBEK M, ERGÜN E, BEYAZ F, ERGÜN L, YILDIRIM N, ÖZGENÇ Ö, **ERHAN F** (2017). Immunohistochemical investigation of TLR4 in rat testis and epididymis during postnatal development. 15th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry (Poster).

10.ÖZBEK M, ERGÜN E, BEYAZ F, ERGÜN L, YILDIRIM N, ÖZGENÇ Ö, **ERHAN F** (2017). Exploration of protein expression by immunohistochemistry of Toll like receptor 2 (TLR 2) in rat testis and epididymis during postnatal development. 15th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry (Poster).

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Projeler

1. Koyutürk, C.L., **Erhan F.** Erişkin erkek sıçanlarda Bisfenol A ile oluşturulmuş testiküler hasar üzerine D vitamininin etkileri. Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, 19/01/2014- 29/06/2015.
2. Ergün, E., Özbek M., Beyaz F., Ergün L., Yıldırım N., Özgenç Ö., **Erhan F.** Toll Benzeri Reseptör 4'ün (TLR 4) postnatal gelişim dönemlerindeki sıçanların testis ve epididimisinde protein ekspresyonunun araştırılması. Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu Projesi, Araştırmacı, 01/09/2016- 07/11/2017.
3. Ergün L., **Erhan F.** Tavuk ve Rat Karaciğerinde Yağ ve Karbonhidrat Metabolizmalarının Karşılaştırılması. Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi. 10.12.2018-29.07.2020 (BAP sonuç raporu teslim tarihi)