

T.C.
AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

EMOSYONEL (İMMOBİLİZASYON) STRES
OLUŞTURULAN SIÇAN BEYNİNİN FRONTAL
LOBUNDAKİ YAĞ ASİT DEĞERLERİNE VE VÜCUT
AĞIRLIKLARINA SODYUM SALİSİLÂTIN ETKİSİNİN
BELİRLENMESİ

Seda ÇİTİL

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KIRŞEHİR

OCAK 2014

T.C.

AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**EMOSYONEL (İMMOBİLİZASYON) STRES
OLUŞTURULAN SIÇAN BEYNİNİN FRONTAL
LOBUNDAKİ YAĞ ASİT DEĞERLERİNE VE VÜCUT
AĞIRLIKLARINA SODYUM SALİSİLÂTIN ETKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

Seda ÇİTİL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Alpaslan DAYANGAÇ

KIRŞEHİR

OCAK 2014

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan.....

Doç. Dr. Muhammet GAFFAROĞLU

Üye

Doç. Dr. Alparslan DAYANGAÇ

Üye

Yrd. Doç. Dr. H. Turan AKKOYUN

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../20..

Doç. Dr. Mahmut YILMAZ

Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışmada, Wistar-albino cinsi erkek sıçanlarda harekete bağlı emosyonel stres oluşturulan sıçanların ağırlık artışları ve beyin dokusu yağ asidi bileşenleri üzerine sodyum salisilatın etkisi incelendi. Etik kurul belgesi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 02.06.2011 tarih ve 87 sayılı kararla onayı alınarak çalışma yapıldı. Çalışmada kontrol, stres ve stres+sodyum salisilat grupları oluşturuldu. Deney sonunda elde edilen beynin frontal kısmı ayrıldı, gerekli ekstraksiyon işlemleri yapıldıktan sonra GC (Gaz kromatografisi) analizi yapıldı. GC analizinden elde edilen verilere göre beynin frontal bölgesinde palmitoleik asit, linoleik asit, eikozenoik asit, stearik asit, pentadekanoik asit, palmitik asit, oleik asit, araşidonik asit, dokosaheksaenoik asit ve lignoserik yağ asitleri hesaplandı. Deney sonuçlarına göre; stres grubu kilo artış oranı kontrol grubuna göre azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). Stres+sodyum salisilat grubu kilo artış oranı stres grubuna göre arttığı tespit edildi ($p<0.05$). Stres+sodyum salisilat grubu total doymuş yağ asidi (Σ SFA) düzeyi kontrol grubuna göre azaldığı gözlemlenirken ($p<0.05$), total doymamış yağ asitleri (Σ USFA) düzeyinde artış tespit edildi ($p<0.05$). Tekli doymamış yağ asit (MUFA) düzeyi stres ve stres+sodyum salisilat gruplarında, kontrol grubuna göre artış gözlemlendi ($p<0.05$). Her üç grupta toplam çoklu doymamış yağ asitleri (Σ PUFA) düzeylerinde istatistiksel fark olmadığı saptandı ($p>0.05$). Beyin dokusu yağ asitleri düzeyi incelendiğinde; palmitoleik asit(16:1), linoleik asit (18:2), eikozenoik asit (20:1) yağ asit düzeyleri stres+sodyum salisilat grubunda kontrol grubuna göre artış gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Stres+sodyum salisilat grubu stearik asit (18:0) ve lignoserik asit (24:0) yağ asit düzeyleri kontrol grubuna göre azaldığı tespit edildi. Deney sonuçlarımıza göre immobilizasyon ile stres oluşturulan sıçanlarda sodyum salisilatın vücut ağırlığına ve strese karşı beyin dokusu yağ asitleri düzeyinde kısmi olarak etkileri olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Beyin Dokusu, İmmobilizasyon, Sodyum salisilat, Yağ asidi

ABSTRACT

In this study, the body weight increase and the effects of sodium salicylate on brain tissue fatty acid components in emotional stress induced Wistar-albino strain male rats depending movement are carried out. The study is performed prior to the approval of The ethical committee document dated 02.06.2011 and numbered 87 issued from Firat University Medical Faculty. Frontal part of the brain obtained at the end of the assay is removed; after the essential extraction processes are done, GC (gas chromatography) assay is carried out. According to the data obtained from the GC analysis palmitoleic acid, linoleic acid, eicosenoic acid, stearic acid, pentadecanoic acid, palmitic acid, oleic acid, arachidonic acid, docosahexaenoic acid and lignoceric acids are calculated in the frontal part of the brain. In the study, control, stressed and stressed+sodium salicylate groups are generated. According to the experiment results, weight increase rate is observed to decrease in the stress group compared to control group ($p<0.05$). The weight increase rate of stress+sodium salicylate group is determined to increase compared to stress group ($p<0.05$). Stress+sodium salicylate group total saturated fatty acid (Σ SFA) level is observed to decrease in oppose to control group ($p<0.05$), while total unsaturated fatty acid (Σ USFA) level is determined to increase ($p<0.05$). Mono-unsaturated fatty acid (MUFA) level is observed to increase in stress and stress+ sodium salicylate groups compared to control group ($p<0.05$). Total polyunsaturated fatty acids in all three groups (Σ PUFA) levels were determined to be no statistical difference ($p>0.05$). When brain tissue fatty acid level is examined, palmitoleic acid (16:1), linoleic acid (18:2), eicosenoic acid (20:1) fatty acid level is observed to increase in stress+sodium salicylate group compared to control group ($p<0.05$). stress+ sodium salicylate group stearic acid (18:0) and lignoceric acid (24:0) fatty acid levels are determined to decrease compared to control group. According to assay results it is thought that sodium salicylate has partial effects against body weight and stress on brain tissue fatty acid level in stressed rats induced by immobilization.

Key words: Brain tissue, Immobilization, Sodium salicylate, Fatty acid.

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım esnasında bana her konuda yardımlarını, esirgemedен yanımda olan Danışman Hocam Sayın Doç. Dr. Alparslan DAYANGAÇ'a teőekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca, Yrd. Doç. Dr. Muammer BAHŐI, Prof. Dr. Vahit KONAR, Prof. Dr. Ökkeő YILMAZ, Biyoloji Bölüm Başkanı Doç. Dr. Mustafa ÖZKAN ve Yüksek lisans öğrencisi Taylan AKTAŐ, Biyoloji Bölümü öğretim üyelerine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Son olarak, yetiőmemde büyük emekleri olan anneme ve babama sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Seda ÇİTİL

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. IMMOBİLİZE SONUCU OLUŞAN STRES VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ	2
1.2. STRESE NEDEN OLAN HORMONLAR	3
1.2.1. Adrenal Korteks Hormonları	3
1.2.2. Adrenal Medulla Hormonları	4
1.3. BEYNİN ANATOMİK BÖLÜMLERİ	5
1.4. BEYNİN FİZYOLOJİK BÖLÜMLERİ VE FONKSİYONLARI	8
1.5. BEYİNDE LİPİD VE YAĞ ASİDİ METABOLİZMASI	8
1.6. HİPOTALAMUSUN KISIMLARI VE GÖREVLERİ	9
1.7. HİPOTALAMUS VE STRES ARASINDAKİ İLİŞKİ	11
1.8. LİMBİK SİSTEM VE STRES	12
1.9. MEMELİ HAYVANLARDA LİPİD METABOLİZMASI	13
1.9.1. Lipidler	13
1.9.2. Yağ Asitlerinin Sınıflandırılması	14
1.9.2.1. Doymuş Yağ Asitleri	16
1.9.2.2. Doymamış Yağ Asitleri	17
1.9.3. Yağ Asitlerinin Biyosentezi	17
1.9.4. Keton Cisimleri ve Metabolizması	22
1.10. SODYUM SALİSİLATA GENEL BİR BAKIŞ	22
2. MATERYAL ve METOD	24
2.1. DENEY HAYVANLARI VE DİYET PROTOKOLÜ	24

2.2. EMOSYONEL STRES OLUŞTURMA MODELİ.....	25
2.3. LİPİDLERİN EKSTRAKSİYONU	26
2.4. YAĞ ASİDİ METİL ESTERLERİNİN HAZIRLANMASI	26
2.5. YAĞ ASİDİ METİL ESTERLERİNİN GAZ KROMATOĞRAFİK ANALİZİ	27
2.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	28
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	29
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
5. KAYNAKLAR.....	41
ÖZGEÇMİŞ.....	56

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. Başlıca Doymuş Yağ Asitleri	16
Tablo 1.2. Başlıca Doymamış Yağ Asitleri	17
Tablo 2.1. Deney Hayvanlarına Verilen Yemin Bileşimi (%)	24
Tablo 2.2. Beyin Dokusu Doymamış Yağ Asitleri Yüzdesi (%)	30
Tablo 2.3. Beyin Dokusu Doymuş Yağ Asitleri Yüzdesi (%)	32
Tablo 2.4. Çalışmada Kullanılan Sıçanların Deney Başlangıç ve Deney Sonu Ağırlık Ortalamaları	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Amigdala ve Hipokampus Arasındaki Stres Yolu	3
Şekil 1.2. Adrenal Bezlerin Anatomisi	4
Şekil 1.3. Adrenal Korteks ve Adrenal Medulla Hormonlarının Etkileri	5
Şekil 1.4. Merkezi Sinir Sistemine Bakış	7
Şekil 1.5. Hipotalamusun Beyindeki Pozisyonu	11
Şekil 1.6. Stresin Beyin Hormonal Merkezlerine Etkisi	12
Şekil 1.7. Limbik Sistemin Bölümleri	13
Şekil 1.8. Trigliseritlerin Genel Kimyasal Formülü	14
Şekil 1.9. Doymuş ve Tekli-Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Açık Formülleri..	15
Şekil 1.10. Trilouoilgliserolün kimyasal formülü.....	15
Şekil 1.11. Trimiristoilgliserolün kimyasal formülü.....	15
Şekil 1.12. 1-Stearoil-2-lineleoil-3-palmitoil gliserolün kimyasal formülü.....	16
Şekil 1.13. Memelilerde Esansiyel Olmayan Yağ Asitlerinin Metabolik Yolları .	19
Şekil 1.14. Memelilerde Esansiyel Yağ Asitlerinin Metabolik Yolları	20
Şekil 1.15. Stearoil-CoA Desaturaz Enziminin Lipid Sentezindeki Rolü	21
Şekil 1.16. Sodyum Salisilatın Molekül Yapısı	23
Şekil 2.1. Emosyonel Stres Oluşturmak İçin Kullanılan Ekipman	26
Şekil 2.2. Shimadzu gaz kromatografi cihazı.....	27
Şekil 2.3. Total doymamış yağ asitleri (%).....	31
Şekil 2.4. Total çoklu doymamış yağ asitleri (%).....	31
Şekil 2.5. Total tekli doymamış yağ asitleri (%).....	32
Şekil 2.6. Total tekli doymuş yağ asitleri (%).....	33
Şekil 2.7. Sıçanların deney başlangıç ve deney sonu ortalamaları (gr).....	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
ATP	: Adenozin trifosfat
BM	: Boz madde
CO₂	: Karbondioksit
CoA	: Koenzim A
-COOH	: Karboksil
CRF	: Kortikotropin salıcı faktör
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Birimi
GC	: Gaz kromatografisi
GM	: Gri madde
gr	: Gram
H₂SO₄	: Sülfürik asit
HIP	: Hekzan izopropanol
K	: Kontrol grubu
KHCO₃	: Potasyum Bikarbonat
LH	: Lüteinleştirici hormon
MDA	: Malondialdehit
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
Mn	: Mangan
MS	: Multipl skleroz
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NaCl	: Sodyum klorür
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
OT	: Oksitosin
PI	: Fosfatidilinozitol
R¹, R², R³	: Uzun alkil zincirleri
S	: Stres grubu

SCD	: Stearoyl-CoA desaturaz
SS	: Sodyum salisilat
TAG	: Triaçilgliserol
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
ΣMUFA	: Total tekli doymamış yağ asitleri
ΣPUFA	: Total çoklu doymamış yağ asitleri
ΣSFA	: Total doymuş yağ asitleri
ΣUSFA	: Total doymamış yağ asitleri

1. GİRİŞ

Stres; psikolojik, sosyal ve fiziksel etmenlerin etkisi sonucunda insanların ruhi durumlarında ortaya çıkan sıkıntının hastalık şeklinde bedene yansması durumu olarak tanımlanabilmektedir [1]. Stresin zararlı etkileri sonucu özellikle beynin hipokampus bölgesindeki glukokortikoidler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak canlıda; depresyon, kronik yorgunluk ve bellek bozukluğuna neden olmaktadır [2]. Stresin yüksek seviyeleri literatürde psikoz olarak tanımlanmakta olup, son yaşanan stres ile karakterize edilmektedir [3]. Vücutta oluşan stres, psikolojik ya da fiziksel faktörler olarak kabul edilmektedir. İnsan vücudu stres etmeniyle karşılaştığında endokrin ve sinir sistemlerinin aktivitesiyle kompleks bir cevap meydana getirir [4]. Deneysel analizler immünoglobulin-A [5] ve polimerik immünoglobulin reseptör salgısının stres düzenleyicisi olarak görev yaptığını göstermiştir [6].

Selye'ye göre stres; vücuttaki ani ısı değişimleri, kavga, korku, kan basıncı ve gerginlik gibi ortaya çıkan olayların vücudun homeostazisine zarar vermesiyle bedenin oluşturduğu bir tepki olarak tanımlanmıştır. Selye, strese uyum durumunu genel adaptasyon sendromu olarak tanımlarken olayın alarm, direnç ve tükenme evresi olmak üzere üç basamaktan oluştuğunu ifade etmiştir [1].

Alarm evresinde vücut bir tehlike ile karşılaştığında tepki olarak mücadeleye başladığı belirtilmektedir. Bunun sonucunda da göz bebeklerinde büyüme, glikojenin glukoza dönüşümünde artma, kan basıncı ve kalp atış hızında artma, stres hormonlarından adrenalin ve noradrenalinde artma, vücut kıllarında dikleşmeler gibi fizyolojik tepkiler kendini göstermektedir [7]. Alarm devresinin bitiminden birkaç dakika sonra kan basıncı normalin çok üstüne çıkmakta, bağışıklık sistemi yavaşlamakta ve bunun sonucu olarak da enerji farklı bölümlerde kullanılmakta, oluşturulan yağ depoları her an hazır hale getirilmekte ve direnme bölümünde protein katabolizmasında bir artış meydana gelmektedir [8,9]. Aynı zamanda kandaki aldosteron, kortizol ve tiroksin gibi pek çok hormon düzeylerinde artış olmaktadır. Üçüncü dönem olarak kabul edilen tükenme evresinde ise, canlıda bir yorulma ve yıpranmış bir durum ortaya çıkmakta ve buna bağlı olarak da depresyon ve sinirlilik kendini göstermektedir. Bütün bu gerçekteşen olayların neticesinde kalp ve kan

basıncında ki seviyeye bağlı olarak damarların esnekliği azalmakta ve barsak yzeyinde hassasiyet meydana gelmektedir [10].

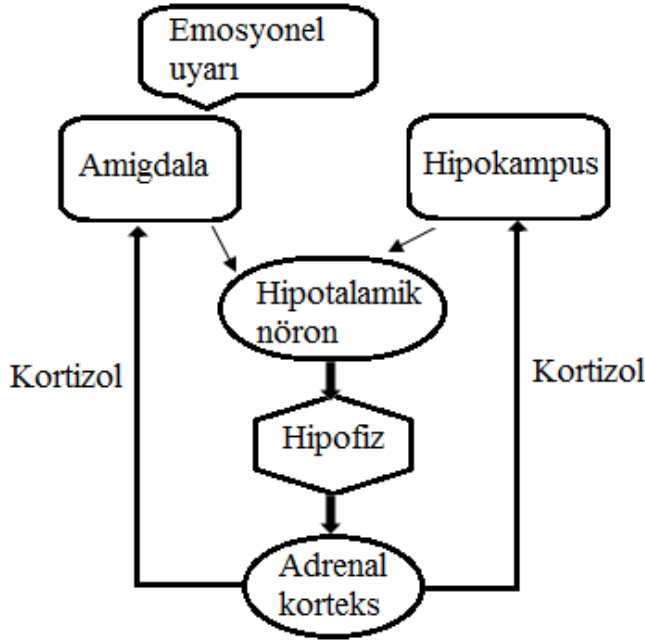
Yapılan deneysel birkaç çalışmada strese maruz kalmış canlıların bazı hzcreleri ve vucut sıvılarının immunitelerinde değişkenlikler ortaya çıktığı belirtilmiştir [11]. Akut strese maruz kemirgenlerde mitojenik etkiyle uyarılan T-hzcrelerinde çoğalma g rzldüğü [12] ve kronik stresin etkisiyle hzcreyel immunitede bozulmaya neden olacağı rapor edilmiştir [13].

1.1. IMMOBİLİZE SONUCU OLUŞAN STRES VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Emosyon (duygu), bir uyarıcıya karşılık vucuttaki i ortamın farklılaşması ve buna davranışsal bir cevabın oluşması olarak tanımlanmaktadır. Öfke, korku ve şaşkınlık gibi emosyonlar aniden ortaya çıkıp, hızlı başlar ve yine hızlı bir şekilde son bulur. Depresyon gibi emosyonlar ise başlaması yavaş olup, uzun sürer ve sonuçta bitmesi yavaş olarak son bulur [14,15]. Stres şartlarının uzaması hipokampusun g rezvini bozabilmekte ve b zylece vucudun homeostasisinde bozulmalara neden olabilmektedir. Uzayan strese bağlı olarak hipokampusta yer alan dendritlerin b z z lme g sterdiği, burada yer alan hzcrelerin ol z m z ne neden olduğu rapor edilmiştir [15].

Emosyonel stres esnasında beyinde yer alan amigdala ve hipokampus b l geleri hipotalamik n zronları uyarması neticesinde hipofizden kortikotropin salıcı fakt z r z n (CRF) sentezlenmesine ve b zylece hipofizden Adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı ile adrenal bezlerden kortizol sentezi artar. Salınımı artan kortizolde kan aracılığıyla b z t z n vucuda yayılmakta ancak kortizol hipokampusta yer alan resept z rlere bağlandığı için bu resept z rler negatif feedback etkisiyle CRF sentezini baskılayarak kandaki kortizol z dengede tutarak oluşan stres cevabını ayarlamaktadır (şekil 1.1) [16].

İşleyen bellek mevcut uyarının hangi ereve içerisinde yer aldığını, içeriğini ve o durumla ilgili geçmiş tecr z beleri değerlendirmek için hipokampus ile etkileşim içerisine girecektir. Bu y znden dolayı hipokampus, stres oluşturan durumlarda aktif duruma geçecektir [15].



Şekil 1.1. Amigdala ve hipokampus arasındaki stres yolu

1.2. STRESE NEDEN OLAN HORMONLAR

1.2.1. Adrenal Korteks Hormonları

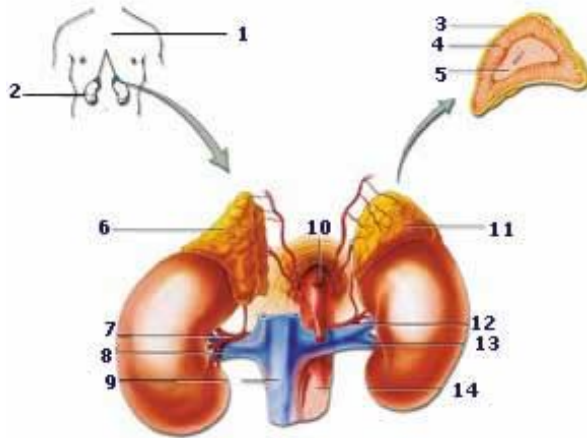
Adrenokortikotropik hormon (ACTH)'a yanıt olarak kana verilen adrenal korteks hormonları ön hipofiz bezi tarafından salgılanmakta [7] ve strese bağlı olarak dolaşımdaki seviyesi artmıştır [17]. Adrenal korteks hormonlarının glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve androjenler olmak üzere 3 çeşidi vardır [7].

Glukokortikoidler 21 karbonlu steroidler olup bu guruba dahil olan hormonlardan kortizol ve kortikosteron en bilinenlerindedir [18]. Bu hormonlar yağ asitlerinin kullanımını kolaylaştırmakla birlikte karaciğerdeki glikojen üretimini de arttırlar. Glukokortikoidlerin yoğun miktarda ve uzun süreli kullanılması sonucunda immün sistem baskılanarak bireyin enfeksiyona uğramasına yol açar [7]. Mineralokortikoidler de 21 karbonlu steroid yapılı hormonlar olup, en iyi bilineni aldosterondur [18]. Vücutta normal düzeyinin üzerine çıkarsa kandaki sedimentasyon hızını yavaşlatmakta, vazokonstriksiyon etkisiyle hipertansiyona neden olmakta dolayısıyla kan basıncı hastalıklarının ortaya çıkmasında etken bir rol oynamaktadır [19]. Androjenlerin doğrudan mitokondrilere etki gösterdiği bilinmektedir. Şöyle ki; androjenler solunumdaki oranı mitokondri membran sentezini ve mitokondri sayısını arttırmaktadır [20]. (Şekil 1.2.)

1.2.2. Adrenal Medulla Hormonları

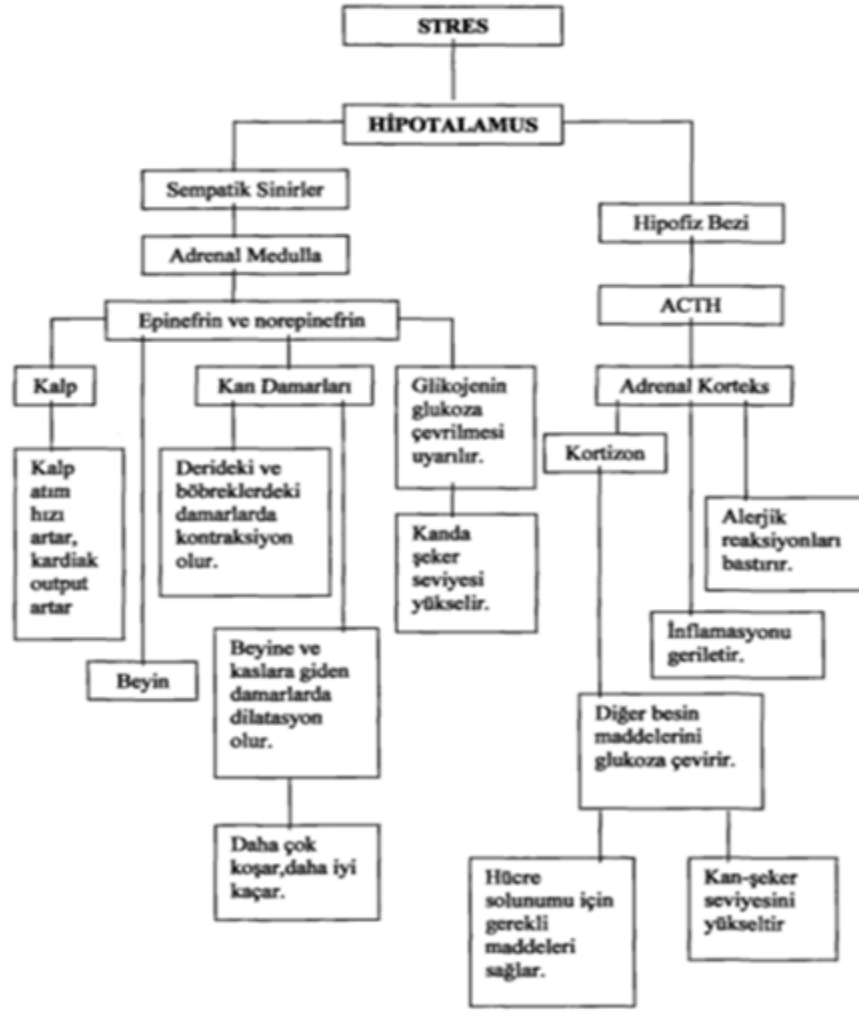
Epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin) adrenal medulla hormonları olup, epinefrin adrenal bezin medullasında sentezlendikten sonra depo edilir ve kan yolu ile ihtiyaç duyulan organlara etkide bulunur. Bu hormon ağırlıklı olarak stres, soğuk, şok ve yorgunluk hallerinde sentezini artırır. Norepinefrin ise genellikle sempatik sinir sisteminde sentezlenerek postsinaptik hücrelerde etkisini göstermektedir. Bu hormonlar glukokortikoidler ve glukagon gibi stres hormonlarından olup, strese uyumu sağlarlar [19]. Şekil 1.3'de stres hormonlarının fizyolojik etkileri şematize olarak gösterilmiştir [7].

Tüm adrenal steroidler, sistemik ve çevresel faktörlerin etkisiyle vücutta düzenleme yapabilirler. Bu faktörler adrenal medulla bölgesinde etki göstererek damarların duvarı ve immün sistemde etkiler gösterir [21]. Adrenal bezlerin etki düzeyine bağlı olarak; lipid depolanması, enerji dengesi ve glukoz metabolizmasında önemli rolleri vardır [22]. Yüksek yağ diyetiyle beslenen sıçanlarda adrenal medulla bezlerinin, kilo alınımını tetiklediği bildirilmiştir [23]. Charmandari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da adrenal bezlerdeki aşırı faaliyetler sonucu dislipidemi, dolayısıyla vücuttaki kan yağlarında bozukluk sonucunda metabolik sendrom ortaya çıkmaktadır [24].



Şekil 1.2. Adrenal bezlerin anatomisi [25].

1. Adrenal bezleri
2. Böbrek
3. Kapsül
4. Adrenal korteks
5. Adrenal medulla
6. Sağ adrenal bezi
7. Sağ böbrek atar damarı
8. Sağ böbrek toplar damarı
9. Alt ana toplar damarı
10. Karın gövdesi
11. Sol adrenal bezi
12. Sol böbrek atar damarı
13. Sol böbrek toplar damarı
14. Karın aortu



Şekil 1.3. Adrenal korteks ve adrenal medulla hormonlarının etkileri [7].

1.3. BEYNİN ANATOMİK BÖLÜMLERİ

Beyin, merkezi sinir sisteminin bir bölümü olarak kabul edilmektedir [26]. Beyin; serebrum (beyin yarım küreleri), diensefalon (ara beyin), serebellum (beyincik) ve trunkus serebri (beyin sapı) olmak üzere dört bölüme ayrılmaktadır. Sinir dokunun farklılaşmasıyla ortaya çıkan beyin embriyolojik açıdan önden arkaya doğru sırasıyla; prosensefalon (ön beyin), mesensefalon (orta beyin) ve rombensefalon (arka beyin) keselerinin gelişimini tamamlamasıyla meydana gelir [27].

Beyin kesiti alındığında beyincik ve omurilikte olduğu gibi gri (gri madde: GM) ve ak (beyaz madde: BM) bölgeleri görülmektedir. İki bölgenin farklı olmasını

sağlayan faktör; miyelinin MSS'deki dağılım oranındaki farklılıklardır. GM içerisinde; aksonlar, dendritler, nöron hücre gövdeleri ve glia hücresinin başlangıç bölümündeki miyelinsiz kısımları bulunur. BM'nin ana yapısını ise; miyelin oluşturan oligodendrositler ve miyelinli aksonlar meydana getirir. BM daha merkezi bölümde bulunurken GM beyin ve beyinciğin yüzeyinde belirgin görünümde olup, beyin ve beyinciğin korteks kısmını oluşturmaktadır [28].

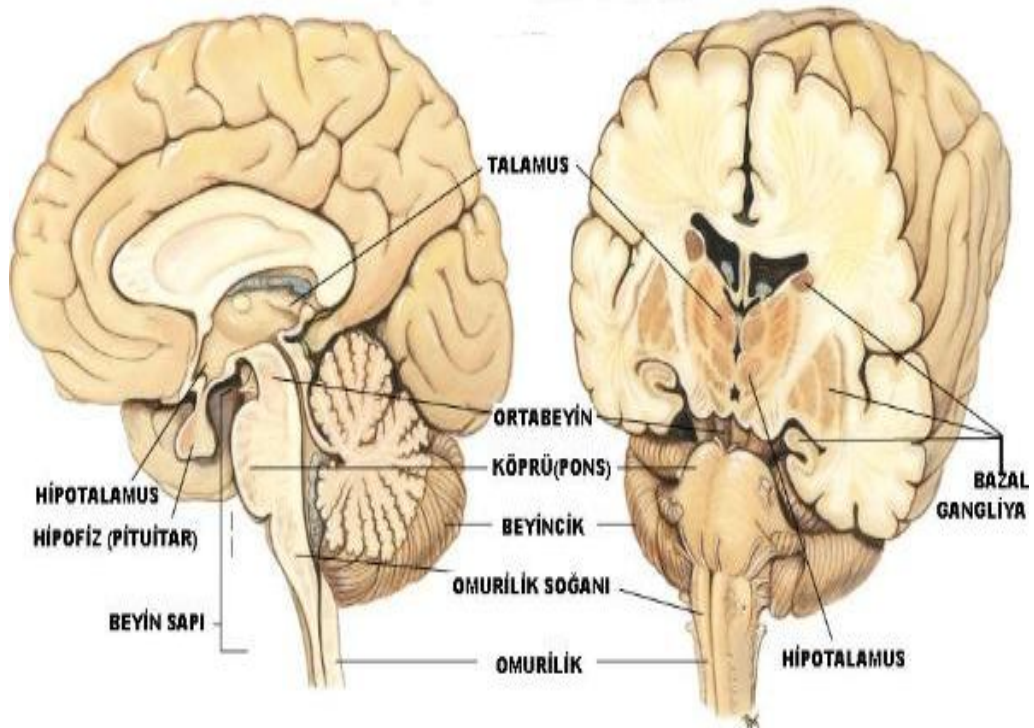
Prosensefalon; Telensefalon (Myelensefalon + metensefalon+mezensefalon) ve Diensefalon olmak üzere iki bölümde incelenir. Beyin, yumurta sekline benzer iki (sağ ve sol) yarım küreden meydana gelmiştir. Sağ ve sol hemisfer birbirinden bağımsız görevleri yapabilirler [29]. Prosensefalon keseciğinin gelişmesiyle serebrum ve diensefalon meydana gelir. Serebrum beyin kütesinin %80'inini oluşturur ve her bir yarımkürenin iç kısmı substantia alba (Miyelinli aksonlar, dendritler ve nöroglialar) ve bu bölgede gömülü halde bulunan bazal çekirdeklerden meydana gelir. Diensefalon ön beyin bir kısmını oluşturur ve bu bölüm kapsamına talamus, hipotalamus, subtalamus, metatalamus ve epitalamus girmektedir. Talamus, diensefalonun en büyük kısmını oluşturur ve tüm duysal uyarıları ileten bir istasyondur. Hipotalamus, birinci derecede görevi homeostazi olup; makroskopik olarak kiazma optikum, tuber sinereum ve korpus mamillare olmak üzere üç kısma ayrılır. Subtalamus, mesensefalon ile diensefalonun geçiş bölgesinde bulunur. Talamusun arka dış tarafında yer almakta, metatalamus, görme ve işitme ile ilgili kısımları içerisine alır. Epitalamus ise diensefalon'un üst arka kısmını meydana getirir ve ortamdaki ışık durumuna göre melatonin üretmektedir [27]. (Şekil 1.4.)

Mesensefalon,embriyonik gelişimde, nöral tüpün ikinci keseciği olan ve aynı isimle ifade edilen mesensefalon'dan gelişerek sürecini tamamlar. Mesensefalon; prosensefalon ve rhombensefalon'dan farklı bir şekilde, nöral gelişim boyunca tek parça halinde yerleşmiş olarak kalır [30]. Beyin sapının rostral bölümünü oluşturur. Ön yüzü kortikobulber, kortikospinal ve kortikopontin kısımlarından oluşur. Arka yüzünde yer alan kollikulus inferior, işitme kollikulus superior ise görme ile ilgili merkezleri kapsamaktadır [27].

Rombensefalon, beyin veziküllerinden en uçta yer alan myelensefalon ile, pontin büküntü bölümünden rhombensefalik istmusa kadar uzanan metanensefalonun oluşmaktadır. Myelensefalon medulla oblongatayı meydana getiren bir

veziküldür. Metensefalon, pons ve beyinciği meydana getirirken, myelensefalon ise medullanın oluşumunu sağlamaktadır [31]. Pons, medulla oblongata (omurilik soğanı) ve serebellum kısımları arka beyni oluşturmaktadır. Pons, orta beyin ile omurilik soğanının arasında beyinciğin ön bölümünde yer alan beyin sapının orta bölümüdür. Beyin sapının en kaudal kısmı omurilik soğanı olarak adlandırılır. Beyincik ise dış kısmı korteks serebelli denen gri cevherden oluşmakta ve üç çift ayakçıkla beyin sapına bağlanmaktadır. Beyinciğin dış yüzeyi çok sayıda paralel oluk ile bunların sınırlamış olduğu plikar çıkıntıları kapsamaktadır [27].

Merkezi sinir sisteminin korunması omurga ve kafatası ile sağlanmaktadır. Bununla birlikte meninks olarak bilinen beyin zarları tarafından da sarılma görülmektedir. Meninksler dıştan içe doğru dura mater, araknoid ve pia mater olmak üzere üç tabakalı bir yapı arz eder. Pia mater ve araknoidin birbirine bitişik şekilde olması nedeniyle pia-araknoid denen tek bir tabaka olarak kabul edilmektedir [32]. Piameter en ince zar tabakası olup, yapısında bulundurduğu küçük kan damarları sayesinde beyin için gerekli besini sağlamaktadır [33].



Şekil 1.4. Merkezi sinir sistemine bakış [34]

1.4. BEYNİN FİZYOLOJİK BÖLÜMLERİ VE FONKSİYONLARI

Kalpten pompalanan kanın %15'i yani dakikada ortalama 750 mL kan, beyne aktararak ağırlıklı olarak hücre fonksiyonlarında kullanılması sağlanmaktadır. Merkezi sinir sisteminde yer alan kapillerlerin fonksiyonel ve yapısal özellikleri başka bölümlerde görülenlere kıyasla belirgin farklılıklar göstermektedir [28]. Kan-beyin engeli kimyasal ve bakteriyel toksik maddeler ve antibiyotikler gibi maddelerin kandan sinir dokusuna geçmesini engelleyen işlevsel bir engel meydana getirmektedir. Endotel hücrelerinin arasında sürekliliği sağlayan tıkaçıcı bağlantılar, bu engelin ana yapısal bileşenini oluşturmaktadır. Söz konusu endotel hücrelerinin sitoplazmasında oldukça az sayıda pinositoz keseciği ve birçok yerde bulunan hücrelerdeki pencereler bulunmamaktadır [26]. Sinir sisteminin önemli görevlerinden biri de, gelen bilgiyi uygun motor ve mental cevapları meydana getirecek bir şekilde işlemesi olarak kabul edilmektedir. Oturma pozisyonunda kıyafetlerimizde oluşan basınçtan ve temas eden vücudumuzun bölümlerinden farkında olmamızın temel nedeni, beynin bütün duysal bilginin % 99'dan fazla bir bölümünü önemsiz bulması ya da uygun bulmadığı için işlemeyerek yok saymasıdır. Ancak kişi elini sıcak bir sobaya temas ettirirse el hemen sobadan uzaklaştırılır. Bu durumda gelen duysal bilgi önemli olarak algılanır ve gerekli cevabı oluşturmak için beynin motor ve bütünleyici bölgelerine iletilmesi sağlanır. İşte gelen bilginin verilen örnekteki gibi işlenmesi durumuna sinir sisteminin "bütünleyici işlevi" denir [35].

1.5. BEYİNDE LİPİD VE YAĞ ASİDİ METABOLİZMASI

Lipidler beyinde yaygın olarak bulunmakta olup, hücrelerin ve miyelin kılıfın yapısında yer alırlar. Beyindeki gri madde lipitleri nöronal ve glial membranlarda, ak madde lipidleri ise nöronal bölgelerde, glial membranlarda ve miyelin kılıfta yer alırlar. Yapılan çalışmalarda yetişkin beyinde lipid bileşiminin değişmediği saptanmıştır. Bu durum beyinde lipid dönüşümünün yavaş olduğunu düşündürmektedir. Kolesterol, serebrozid, fosfatidiletanolamin ve sfingomiyelin metabolizması beyinde çok yavaştır. Ancak fosfatidilkolin ve fosfatidilinozitolün dönüşümü çok hızlı olmaktadır. Yetişkin beyin dokusunda kolesterol esterleşmemiş

olarak bulunur. Ancak aktif miyelinizasyonun devam ettiği bölgelerde kolesterol esterleri yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır [19].

Sinir sisteminde fosfolipidlerin ve sfingolipidlerin önemli bir yer tuttuğunu biliyoruz. Fosfolipid ve sfingolipid metabolizması bozuklukları ile ilgili çeşitli metabolik hastalıklar tanımlanmıştır. Bu hastalıklardan biri sinir sisteminin beyaz maddesinde fosfolipidlerin ve glikolipidlerin yokluğu ile karakterize olan ve demiyelinizan hastalık olarak bilinen multipl sklerozdur (MS). Gangliozidleri parçalayan çeşitli enzimlerin eksikliğine bağlı olarak sfingolipidozlar diye bilinen kalıtsal bir grup hastalık ortaya çıkar. Niemann-Pick hastalığı, Gaucher hastalığı, Tay-Sachs hastalığı, jeneralize gangliozidoz, Fabry hastalığı ve metakromatik lökodistrofiler bilinen önemli sfingolipidozlardır [36].

Beyinde glukozun %90 kadarı glikoliz ve sitrik asit döngüsünde tüketilmektedir. Glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı, bütün beyin hücrelerinde steroid ve yağ asidi sentezi için gerekli olan nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH)'lerin sağlanması için kullanılır. Beyinde glukozdan sentez edilen miyoinozitol, çok sayıda bileşiğin özellikle fosfatidilinozitol (PI)'ün yapısında yer almaktadır [19,36].

Beyinde yer alan yağ asitleri büyük yapısal bileşenler olup, nöronal membranların yaklaşık yarısının yapısında yer almaktadır [37,38]. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri nöral gelişme fonksiyonlar için gerekli besin ihtiyaçlarını karşılamaktadır [39,40]. Beyinde lipitlerin büyük bir miktarı yer almaktadır. Özellikle çok komplike dendritler ve uzun aksonlar boyunca lipitler yer almakta olup, birçok literatürde beyin fonksiyonu ve nöral gelişmede başrol oynadığı bildirilmiştir [41].

1.6. HİPOTALAMUSUN KISIMLARI VE GÖREVLERİ

Hipotalamus, beyinde talamusun altında yer alan üçüncü ventrikülün tabanını oluşturan ön beyin bölgesi olup, en önemli görevlerinden biri; hipofiz bezi aracılığı ile beyin ve endokrin sistem arasındaki bağlantıyı sağlamaktır. (Şekil 1.5.) İnsanda, kabaca bir badem şeklinde olan hipotalamus tüm omurgalılarda bulunmakta ve memelilerdeki görevi; beyin merkezleri arasındaki bağlantıyı sağlamaktır. Vücut

sıcaklığı mekanizması, sempatik sinir sistemi ve hipofizin çalışmasını denetler. Susama, acıkma hislerinin merkezi olup, vücut ısısını ve kan basıncını ayarlar. İç denge hipotalamus ile korunur. Karbonhidrat-yağ-protein metabolizmasını dengeler [42]. Hipotalamus hipofiz hormonlarının salınımını kontrol eder. Hipotalamus tarafından salgılanan hormonun düzeyini arttıran ya da azaltan faktörlere bağlı olarak hipotalamusun bitişiğinde yer alan hipofiz üzerinde metabolik ve sinirsel iletilere cevap etkisi olarak kendini gösterir [43].

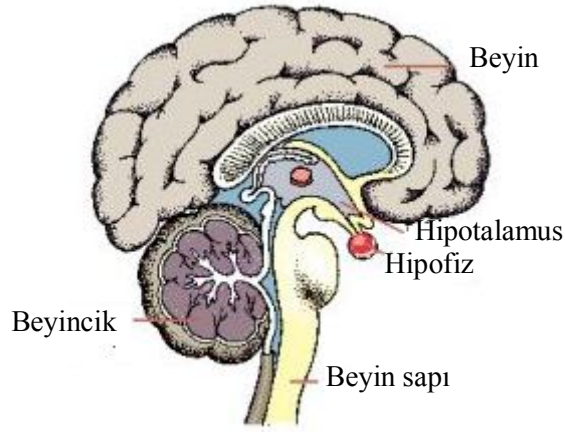
Hipofiz arka lobunun salgıladığı antidiüretik hormon (ADH) ile oksitosin (OT) hipotalamusta sentezlenip hipofize aktarılmaktadır. Duyguların temeli de hipotalamus tarafından oluşturulmaktadır [42].

Hipotalamus bölgesi tiroid beziyle koordineli çalışarak vücut sıcaklığını düzenlemek amacıyla metabolizmanın düzenli olarak belirli bir seviyede kalmasını sağlamaktadır. Deri karın bölgesi ve omurilikte yer alan ısı reseptörleri tarafından algılanan ısı değişiklikleri hipotalamusa iletilmekte olup, hipotalamus da ısıya duyarlı nöronları aktive ederek terlemeyi başlatmakta ve böylece metabolizmanın homeostazisini sağlamaktadır [18].

Hipotalamus insanlarda kompleks bir bölgede olup, küçük nükleusları bile önemli görevler yüklenmiştir. Örneğin; paraventriküler nükleus, hipofize bağlı olan OT ve vazopressin nöronlarına sahip olmanın dışında ACTH ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) salınımını, gastrik refleksleri, anne davranışını, kan basıncını, beslenmeyi, bağışıklık sistemini ve vücut sıcaklığını da düzenlediği bildirilmiştir.

Hipotalamus, pek çok davranışsal ve hormonal sirkadyen ritmi, nöroendokrin çıktıları, homeostatik mekanizmaları ve önemli davranışları koordine eder. Bu nedenle çok sayıda iç ve dış uyarana cevap vermek zorundadır. Buna yönelik olarak da merkezi sinir sisteminin çoğu yeri ile zengin bir bağlantı içinde olduğu tespit edilmiştir [42].

Endokrin sistemin düzenleyici merkezi hipotalamus olup, merkezi sinir sisteminden istenen cevapları alarak birleştirir ve bu mesajlara yanıt olarak hipotalamusta yer alan düzenleyici hormonlar üretilir, bu hormonlar da nöronlar-özel kan damarları aracılığıyla hipofiz bezinin yakınından geçerler [44].

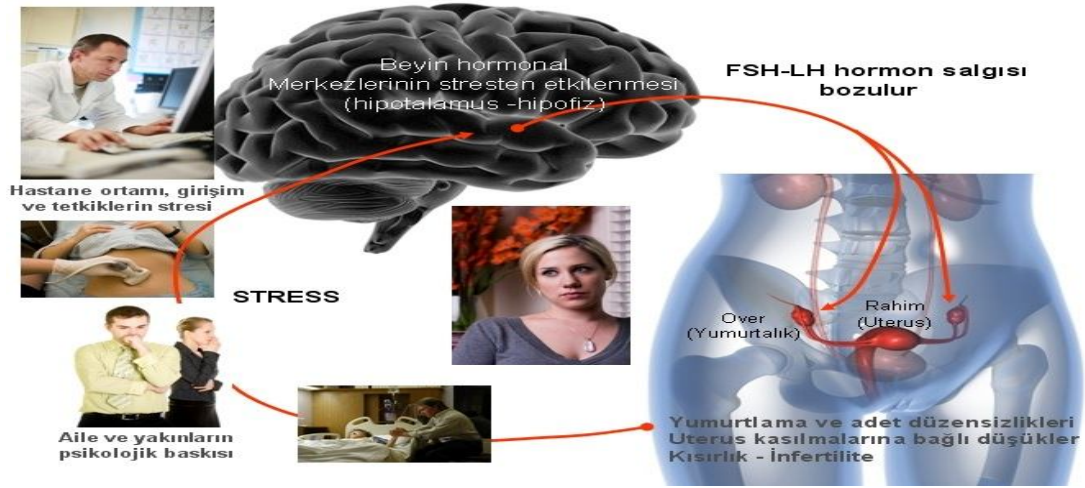


Şekil 1.5. Hipotalamusun beyindeki pozisyonu [45]

1.7. HİPOTALAMUS VE STRES ARASINDAKİ İLİŞKİ

Beynin ön bölgesi, omuriliğin de etkisiyle hipotalamus üzerinden sinirsel yolları kullanarak etkisini göstermektedir. Bu bölge canlıdaki akıl ve bireylerin kişilik özelliklerinin farklılıklarını ortaya koyma açısından önemli bir bölüm olarak kabul edilmektedir. Vücudun ortam şartlarına karşı adaptasyon gösterme özelliği hipotalamusun etkisi ile düzenlemeye çalışılır. Vücutta strese bağlı olarak anormal bir durumun ortaya çıkması 1993 yılından beri allostaz (allostasis) olarak tanımlanmaktadır. Bireyde oluşabilecek stres genetik faktörlerin etkisiyle allostaz düzeyindeki farklılıklara bağlı olarak stresin etki derecesi ortaya çıkmaktadır. Allostazın şiddetinin ayarlanıp, belli bir dengede kalması öncelikle hipotalamus, dolaylı olarak da ön beyin denetimi altında gerçekleşmektedir [46].

Şekil 1.6'nın sonuçları stresin infertilite'ye (kısırlık), infertilitenin strese neden olduğu kısır döngüyü ortaya çıkartmıştır. Bu stresin oluşturduğu hormonal dengesizlik ve düzensizlik beyin haberleşme sistemine zarar vermektedir. Böylece beyinden salgılanan yumurtalığı uyaran Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve Lüteinleştirici hormonların (LH) düzeyini bozarak yumurtlamayı ve yumurtanın olgunlaşmasını engelleyebilmektedir [47]. Kadınlarda adrenal bezlerin düzensiz çalışmasına bağlı olarak menstruasyon periyodunda düzensizlik ve kısırlık ortaya çıkabilmekte [48] ve adrenal bezlerdeki aşırı androjenik etkiyle polikistik ovaryum sendromu meydana gelmektedir [49].



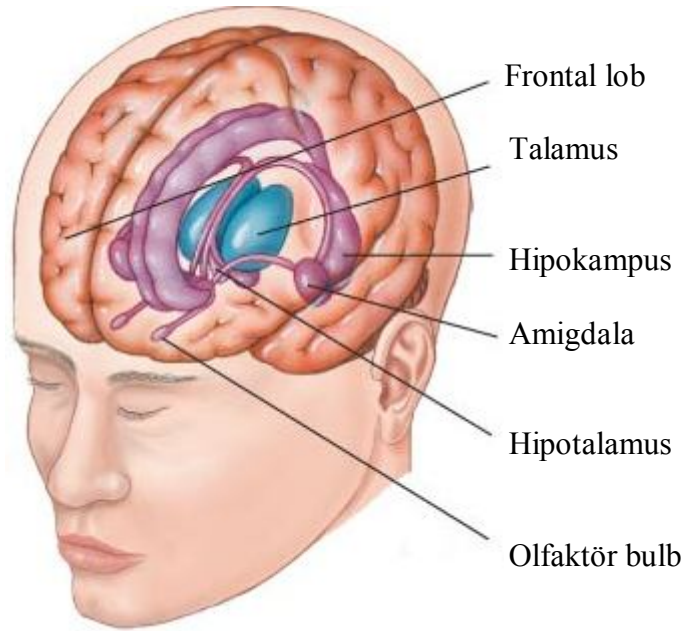
Şekil 1.6. Stresin beyin hormonal merkezlerine etkisi [49]

DeneySEL olarak oluşturulmuş stres modellerinde sinir sisteminin, barsaklardaki immüniteyi düzenleyebileceği belirtilmiştir. Örneğin; hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen boyunca immün fonksiyon sinir sistemi tarafından düzenlenir [50]. Hipotalamus, strese yanıtta ACTH ve CRF'nin kana serbest halde salınımını başlatır, ACTH'da adrenal medullanın korteksinde glukokortikoidleri (insanlarda kortizol ve farelerde kortikosteron) uyarır [51]. Merkezi sinir sisteminde özellikle hipotalamusun metabolik homeostasisinde başlıca düzenleyici olarak görev yaptığı bildirilmiştir [52]. Son çalışmalarda hipotalamusun, kilo artışı ve ilgili hastalıkların bazı hücre içi yollarında etkileri görülmüştür [53].

1.8. LİMBİK SİSTEM VE STRES

Stres yanıtının afferent kolu, emosyonların değerlendirilmesinde ve ortaya çıkmasında önemli bir rol oynadığı bilinen "limbik sistemdir" [54]. Limbik korteks bölümü; amigdala, singulat girus, hipokampal girus, forniks ve mamiller cisimden meydana gelmektedir. Bellek, emosyonel ve motivasyonel davranışla ilişkili olup, bilgi ve deneyimlerin depolanması, değerlendirilmesi ve belleğin meydana gelmesinde limbik yapıların önemi büyüktür [55]. Limbik sistem Papez Halkası da denen, merkezinde hipotalamus olmak üzere septum, paraolfaktör bölge, epitalamus, talamusun anterior çekirdeği, ventral striatum, amigdala ve hipokampustan oluşan subkortikal; orbitofrontal korteks, subkallozal girus, parahipokampal bölge ve unkus gibi kortikal yapıları içermektedir (Şekil 1.7.) [35]. Adrenal sistemin aktivasyonu

(ACTH ve kortikosteroidler) bir anlamda limbik sistemin de aktivasyonunu yansıtıyor olabilir. Psikolojik uyanların limbik sistem üzerinden kortikotropin salıcı faktör (CRF)-hipofiz-adrenal aksı aktive etmesi ile emosyonel yanıtlar oluşturmasının yanında; aynı yol ile yani limbik sistem aracılığı ile bir MSS-CRF sistemini de aktive ettiği ve bu MSS-CRF sisteminin strese karşı gösterilen davranışsal yanıtların oluşumuna ve emosyonel davranışların kendilerinin oluşumuna da önemli boyutlarda katkıda bulunduğu hipotezi ortaya çıkmıştır [56].



Şekil 1.7. Limbik sistemin bölümleri [57]

1.9. MEMELİ HAYVANLARDA LİPİD METABOLİZMASI

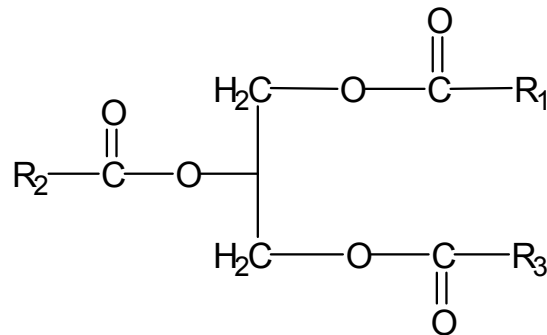
1.9.1. Lipidler

Lipidler, suda çözünemeyen farklı bir kimyasal bileşik grubu olup, fosfolipidler ve steroller biyolojik zarlarda temel yapı elemanları olarak kabul edilirler [44]. Yağlar; insan ve hayvan diyetlerinde önemli yer tutan temel bileşen olup, birim ağırlıkta en yüksek enerjiyi verir ve enerji depolamak için çok uygundur. Yağların fiziksel ve kimyasal özelliklerini kapsadıkları yağ asitlerinin kompozisyonu belirlemektedir [58].

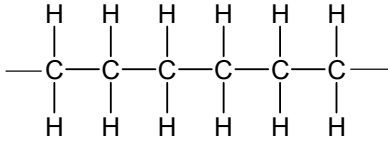
Lipidleri oluşturan birimlerden gliserol, bütün yağ bitkilerinde aynı, buna karşılık yağı oluşturan diğer birim olan yağ asitleri ise 4-36 karbon içeren (C₄-C₃₆) hidrokarbon zincirine sahip karboksilik asitlerdir (Şekil 1.9.) [44]. Her bir yağ bitkisinde değişik bir kompozisyonda bulunmaktadır. İçerdikleri yağ asitleri kompozisyonu yağın kullanım alanlarını ortaya çıkarmaktadır. Yağ asidi, yapısında karboksil grubu (-COOH) taşıyan düz bir hidrokarbon zinciri olup, yağın en önemli ögesidir. Yağlarda baskın yağ asitleri, çift karbon atomu sayılı ve bir karboksil grubu içeren yağ asitleridir [59-61].

1.9.2. Yağ Asitlerinin Sınıflandırılması

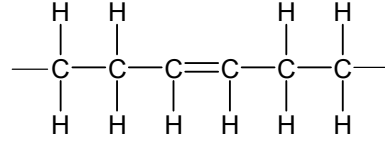
Doğal yağlarda bulunan yağ asitleri genelde düz zincir türevleri olup hiç çift bağ bulundurmaz ve dallanmamış doymuş (*saturated fatty acids*) ve zincirin bir ya da birkaç sayıda çift bağ içerdiği doymamış (*unsaturated fatty acids*) yağ asitleri olmak üzere iki gruba ayrılırlar. R¹, R² ve R³ uzun alkil zincirleri olup, alkil gruplarına örnekler Şekil 1.10, 1.11 ve 1.12’de verilmiştir. Doymuş yağ asitleri doğal yağlarda yaygın olarak bulunurlar. Genel formülleri CH₃ (CH₂)_n COOH olarak belirlenmiştir. Doymamış yağ asitlerinin genel formülü C_nH_(2n-2)O₂’dir [58]. Genel olarak erime ve kaynama noktaları aynı zincir uzunluğundaki doymuş yağ asitlerine göre daha düşüktür ancak buhar basınçları arasında önemli farklılıklar bulunmamaktadır. Yoğunlukları ve kırılma indisleri kıyaslandığında ise aynı zincir uzunluğundaki yağ asitlerinden doymamış olan daha yüksek değerlere sahiptir (Şekil 1.8.) [44,58,59].



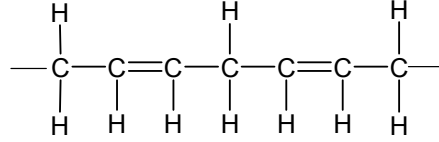
Şekil 1.8. Trigliseritlerin genel kimyasal formülü



Doymuş yağ asitleri



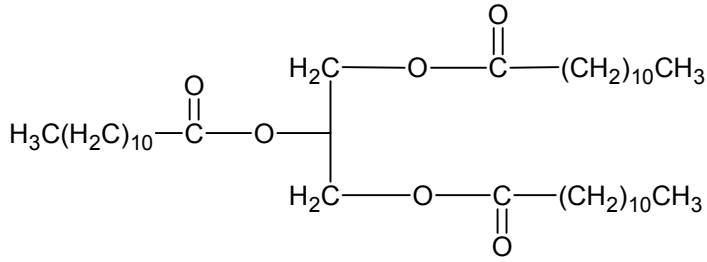
Doymamış yağ asitleri



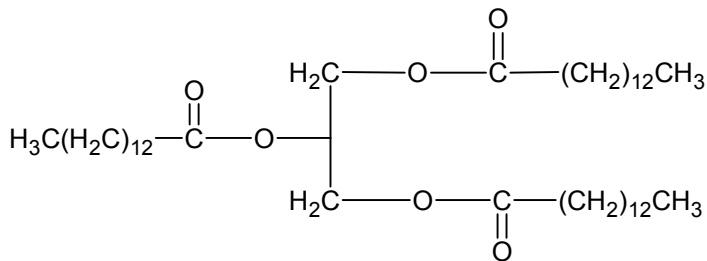
Çoklu doymamış yağ asitleri

H= Hidrojen
C= Karbon

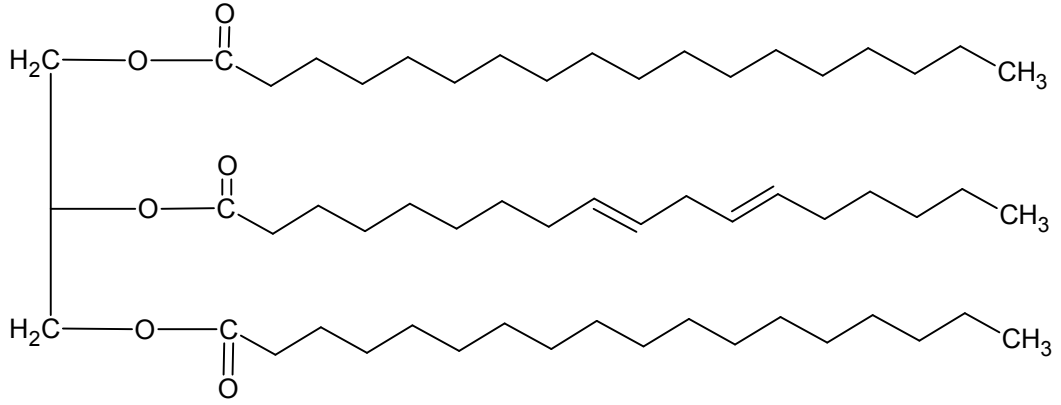
Şekil 1.9. Doymuş ve Tekli-Çoklu Doymamış Yağ asitlerinin açık formülleri



Şekil 1.10. Trilouoilgliserolün kimyasal formülü



Şekil 1.11. Trimiristoilgliserolün kimyasal formülü



Şekil 1.12. 1-Stearoil-2-lineleoil-3-palmitoil gliserolün kimyasal formülü

1.9.2.1. Doymuş Yağ Asitleri

Karbon-karbon atomları arasında tek bir kovalent bağdan (-C-C-) oluşan [59] ve oda sıcaklığında genelde katı olan yağ asitleri doymuş yağ asitleri olarak isimlendirilir. Bu yağ asitleri bakımından zengin olan yağlara da doymuş yağlar adı verilir. Doymuş yağ asitleri insan vücudunda sentez edilirler ve hiç yağ yenilme bile bu tip yağ asitleri karbonhidrat metabolizması ile oluşan moleküllerden sentez edilebilir (Tablo 1.1.) [58,61].

Tablo 1.1. Başlıca Doymuş Yağ Asitleri

Asetik Asit	C ₂ H ₄ O ₂	CH ₃ -COOH
Propiyonik Asit	C ₃ H ₆ O ₂	CH ₃ -CH ₂ -COOH
Bütirik Asit	C ₄ H ₈ O ₂	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -COOH
Kaproik Asit	C ₆ H ₁₂ O ₂	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -COOH
Kaprilik Asit	C ₈ H ₁₆ O ₂	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -COOH
Laurik Asit	C ₁₂ H ₂₄ O ₂	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -COOH
Miristik Asit	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -COOH
Palmitik Asit	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -COOH
Stearik Asit	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -COOH
Araşidik Asit	C ₂₀ H ₄₀ O ₂	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -COOH
Lignoserik Asit	C ₂₄ H ₄₈ O ₂	CH ₃ -(CH ₂) ₂₂ -COOH
Montanik Asit	C ₂₈ H ₅₆ O ₂	CH ₃ -(CH ₂) ₂₆ -COOH

1.9.2.2. Doymamış Yağ Asitleri

Karbon zinciri üzerinde çeşitli konumlarda, karbon-karbon arasında bir veya daha fazla kovalent çift bağ içeren yağ asitleri doymamış yağ asitleri olarak isimlendirilir. Bu yağ asitlerince zengin olan yağlara da doymamış yağlar denir [59]. Yapılarında çift bağlar bulunması nedeniyle, doymamış yağ asitleri doymuş yağ asitlerine kıyasla daha reaktiftir. Bu reaktivite yağ asidi zincirindeki çift bağ sayısına göre artmaktadır (Tablo 1.2.) [59,61].

Tablo 1.2. Başlıca Doymamış Yağ Asitleri

Palmitoleik Asit	$C_{16}H_{30}O_2$	$CH_3-(CH_2)_5-CH = CH-(CH_2)_7-COOH$
Oleik Asit	$C_{18}H_{34}O_2$	$CH_3-(CH_2)_7-CH = CH-(CH_2)_7-COOH$
Linoleik Asit	$C_{18}H_{32}O_2$	$CH_3-(CH_2)_4-CH = CH-CH_2-CH = CH-(CH_2)_7-COOH$
Alfa-Linolenik Asit	$C_{18}H_{30}O_2$	$CH_3-CH_2-CH = CH-CH_2-CH = CH-CH_2-CH = CH-(CH_2)_7-COOH$

1.9.3. Yağ Asitlerinin Biyosentezi

Lipidler canlı organizmanın en önemli enerji kaynaklarından biridir. İnsanların karaciğer ve kaslarında bir miktar glikojen depo edildiği bilinmektedir. Ancak bu miktar, insanın sadece 12 saatlik ihtiyacını karşılamaktadır. Oysa vücuda dışarıdan besinlerle alınan veya vücut içinde sentezlenen lipidler depo edilebilmektedir [61].

Lipogenez olarak adlandırılan yağ asitlerinin biyosentezi sitozolde gerçekleşmekte ve NADPH kullanılan yağ asidi sentaz enzim sisteminin katalizlediği tepkimede asetil-CoA ve malonil-CoA tüketilmesi sonucu yağ asidi elde edilmektedir [18]. Depolanan lipidler, ya dışarıdan besinlerle alınmakta ya da vücudun ihtiyacından fazla alınan karbohidrat ve aminoasit öncüllerinin yağ asitlerine *de novo* olarak dönüştürülmesiyle meydana gelmektedir. Besinlerle alınan karbohidratlar glikolitik yolda ve sitrik asit döngüsünde yıkılmakta ve enerji elde edilmektedir. Karbohidratların çok az bir kısmı glikojen olarak depo edilirken, büyük bir kısmı asetil-koenzim A (CoA)'ya dönüştürülerek yağ asidi sentezinde kullanılmaktadır. Yağ asitleri de triaçilgliserol(TAG)'lere dönüşerek yağ dokularında kullanılmaktadır [62].

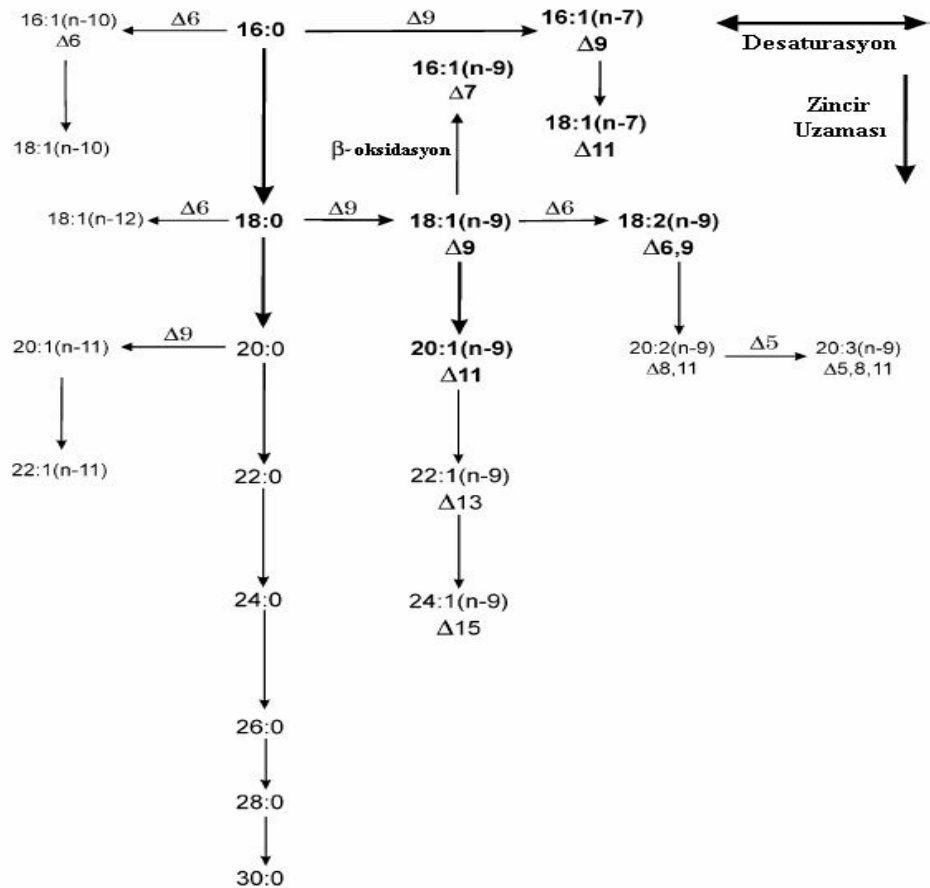
Sentezde ilk belirleyici basamak biyotin bağımlı bir enzim olan asetil-CoA karboksilaz enziminin katalizlediği asetil-CoA'nın malonil-CoA'ya karboksilasyon tepkimesidir [63]. Yağ asitlerinin *de novo* sentezi sitoplazmada gerçekleşir. Bu sistem, akciğer, beyin, böbrek, karaciğer, meme bezi ve yağ dokusu dahil olmak üzere birçok dokuda bulunur. Bu yolun kofaktör gereksinimleri; Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), Adenozin trifosfat (ATP), Mn, biyotin ve HCO_3^- (CO_2 kaynağı olarak)'dır. Hemen sağlanan substrat, asetil-CoA olup son ürün ise palmitat'dır. Bu özellikler β -oksidasyon ile belirgin tezat oluşturur. İlk zamanlar yağ asidi sentezinin yıkım olayının tersine dönmesi şeklinde geliştiği sanılıyordu. Fakat zaman içerisinde bu metabolik olayları tamamen farklı mekanizmalarla gerçekleştiği anlaşılmıştır [62].

Yağ asidi biyosentezinde asetil-CoA üniteleri hammaddeyi sağlar ve büyüyen zincirler sülfür atomuna bağlanarak aktive edilirler ve bu şekilde tekrarlanan dehidrasyon, indirgenme ile indirgeme döngüleri devam eder [43]. Yağ asidi sentezi malonil-CoA ile başlamakta ve hücre sitoplazmasında gerçekleşmektedir. Malonil-CoA ise asetil-CoA'dan elde edilmektedir. Metabolik faaliyetlerde kullanılan bütün asetil-CoA'lar ise mitokondri matriksinde sentezlenmektedir [61]. Dolayısıyla mitokondride bulunan asetil-CoA'nın sitoplazmaya geçişi için asetil-CoA, sitrat sentetaz enzimine ihtiyaç duyulur. Enzim aracılığıyla asetil-CoA oksaloasetat ile birleşerek sitrat oluşturur. Oluşan sitrat mitokondri membranında bulunan spesifik trikarboksilat transport sistemi ile sitoplazmaya geçer. Sitoplazmaya geçen sitrat burada sitrat liyaz enzimiyle ATP harcanarak parçalanır ve tekrar asetil-CoA açığa çıkar [62]. Yağ sentezinin gerçekleşebilmesi için sadece başlangıç olarak iki karbon ünitesine ihtiyaç yoktur. Birinci olarak hazır yapılmış yağ asitlerini trigliseridlerin içine dahil edebilir ve böylece yağlarımızdaki yağ asidi kompozisyonu yediğimiz yağların kompozisyonundan etkilenir. Bunun yanında diyetimizdeki temel yağ asitleriyle hazır yapılmış yağ asitlerine yeni C2 üniteleri eklemek suretiyle yapabiliriz [43].

Asetil-CoA sitoplazmada asetil-CoA karboksilaz enzimi ile malonil-CoA'ya dönüştürülür. Asetil-CoA karboksilaz enzimi oldukça kompleks bir enzim olup, bu reaksiyonu ATP varlığında, CO_2 kaynağı olarak HCO_3^- 'ı ve kofaktör olarak da biyotini kullanarak gerçekleştirir. Asetil-CoA karboksilaz enzimi, yağ asidi

sentezinde ilk ve regülasyonu sağlayan enzimdir. Enzimin aktivatörleri sitrat, α -ketoglutarat ve izositrat'tır. Malonil-CoA'nın oluşmasıyla yağ asidi sentetaz enzimi aktif hale gelir [44]. Yapılan çalışmalarda diyetle uyarılma sonucu vücuttaki yağ depolarının azalmasıyla insülin direnci etkisinin azalacağı belirtilmiştir [64,65]. İnsülin hormonu tarafından aktive edilen yağ asidi sentetaz çoklu enzim sistemine sahiptir ve bu enzim aktivitesi sonucunda asetil-CoA ile başlayan sentez reaksiyonları sonucunda 16 C'lu palmitoil CoA ve sonrasında palmitik asit (16:0) oluşur. Bu olaya lipogenez adı verilir. Malonil-CoA üç karbonlu bir ara ürün olup, yağ asitlerinin biyosentezinden sorumlu olup, yıkımında yer almaz [44,62].

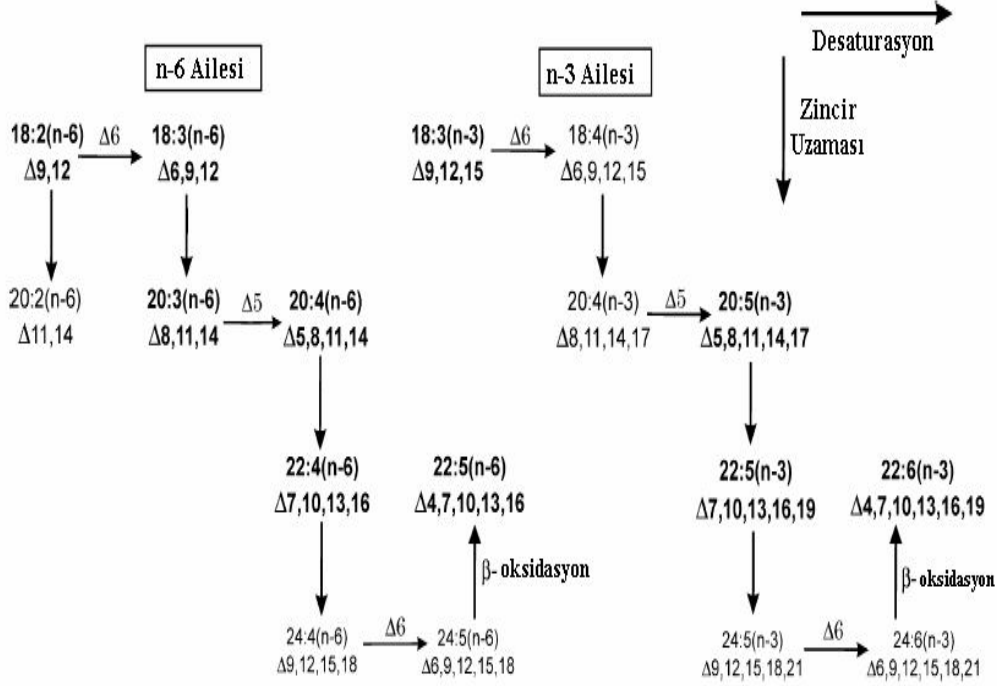
Gaz kromatografisi ile yapılan çalışmalarda insan serum ve dokularında 60 tane yağ asidinin varlığı saptanmış ancak bunların sadece bir kısmının biyolojik çalışmalarda metabolik olaylarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir [66].



Şekil 1.13. Memelilerde Esansiyel Olmayan Yağ Asitlerinin Metabolik Yolları [66]

Memeli grupları tercihen düz zincirli ve çift karbon numaralı yağ asitlerini sentezleme yeteneğindedir. Tekli doymamış yağ asitleri $\Delta 9$ pozisyonundaki çift

bağla şekillenen yağ asitleri olarak bilinirler. Bu durumda meydana gelen yağ asitleri 16:1 n-7 ve 18:1n-9'dur. 20-24 karbonlu n-9 ailesine ait tekli doymamış yağ asitleri 18:1 n-9 yağ asidinin uzama reaksiyonu ürünleri olarak bilinirler. n-11 ailesi yağ asitleri de 20:0 yağ asitlerinin desaturasyon ve uzama reaksiyonlarının ürünleri olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.10.) [61,66].



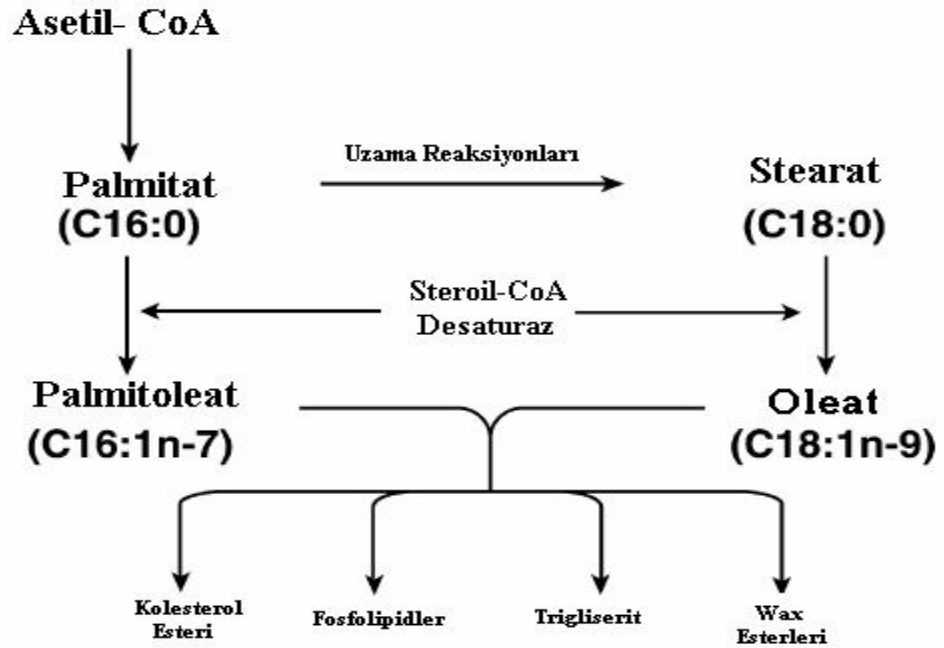
Şekil 1.14. Memelilerde Esansiyel Yağ Asitlerinin Metabolik Yolları [66]

18:1 n-9 yağ asidinin desaturasyonu ($\Delta 6$, $\Delta 5$) ve uzama reaksiyonları ile 20:3 n-9 yağ asidi üretilmektedir. Esansiyel çoklu doymamış yağ asitleri memeliler tarafından sentezlenemeyip bütünüyle diyetle alıma bağlıdır [61]. Yağ asitleri çift bağların pozisyonuna ve karbon zincirindeki atomların sayısına göre adlandırılmaktadır [63]. Çoklu doymamış yağ asitlerinin ana esansiyel yağ asitleri olarak bilinen n-6 ailesi için linoleik asit (18:2 n-6), ve n-3 ailesi için α -linolenik asit (18:3 n-3) olmak üzere mevcut iki temel öncülü vardır.

Yağ asitleri; mekanik koruma ve izolasyon, enerjinin depolanması ve transportu gibi birçok biyolojik olayda önemli bir yere sahiptir. Biyolojik membranlardaki yağ asidi kompozisyonunu ağırlıklı olarak çoklu doymamış yağ asitleri içermekte olup, membran proteinlerinin fonksiyonları (enzimler, iyon kanalları, reseptörler, taşıyıcılar), membran kalınlığı ve akışkanlık gibi membran

özelliklerini etkilemektedir [66]. Yağ asitlerinin uzun zincirli olanları asetil-CoA'ya oksidasyonu bazı bakterilerde, birçok protistde ve hayvanlarda merkezi enerji üretim yolu olarak bilinmektedir [44]. 20 karbonlu eikosatrienoik asit (20:3 n-6), araşidonik asit (20:4 n-6), eikosapentaenoik asit (20:5 n-3) gibi yağ asitleri eikosanoid sentezi için substrat oluşturmaktadır. Yağ asitlerinin sayısı gen transkripsiyonunun modülatörleri olan 18:2 n-6 ve 18:3 n-3 yağ asitlerinin metabolik ürünlerine bağlıdır [61]. Temel lipid sınıflarında (fosfatidilkolin, kolesterol esterleri ve trigliserit) yağ asitlerinin kompozisyonu; yağ asidi sentezinin hızı, diyetle alınan yağ asitleri, organizmanın metabolik talepleri (lipid, eikosanoidler ve hidroksi yağ asitlerinin sentezi) ve enzimatik olmayan yıkımlarının sayısı gibi çeşitli metabolik işlemlerden etkilenmektedir. Kolesterol esterleri ve fosfatidilkolindeki yağ asidi kompozisyonu doku yağlarının yağ asidi modelini oluşturur (Şekil 1.11.) [66].

İnsanlarda yağ asidi sentetaz enzim sisteminin son ürünü palmitik asit olup, uzun zincirli yağ asitlerinin öncül molekülü olarak bilinmektedir. Endoplazmik retikulum ve mitokondride yer alan yağ asidi zincir uzatma sistemi palmitik asite ikişer karbon ilave ederek daha uzun zincirli yağ asitleri meydana getirilmektedir [19]. Palmitik asit (16:0) ve zincir uzamasıyla elde edilen stearik asidin (18:0) doymamış yağ asidi formları olan palmitoleik asit (16:1 n-9) ve oleik aside dönüşüm reaksiyonunu stearoil-CoA desaturaz enzimi katalize eder (Şekil 1.12.)



Şekil 1.15. Stearoil-CoA Desaturaz Enziminin Lipid Sentezindeki Rolü [67]

SCD enziminin eksikliğiyle dolaşımdaki trigliseridlerin seviyesinde azalma olmakla birlikte karaciğerde uzun zincirli yağ asitleri ve trigliseridlerde artış meydana geldiği bildirilmiştir [68-70]. Bu enzim hücre fizyolojisi açısından büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda stearoil-CoA desaturaz enziminin memelilerin birçok dokusunda bulunduğu rapor edilmiş ve ayrıca fare ve sıçan dokularında da varlığı tespit edilmiştir [67,71].

1.9.4. Keton Cisimleri ve Metabolizması

Keton cisimleri suda çözünebilen asetat türevi bileşikler olup, bu cisimlerin sentezine ketogenez denir. Karaciğerde meydana gelen reaksiyonlar mitokondrielerde yağ asidi yıkım ürünü olan asetil-CoA ile başlamaktadır [19]. Asetoasetat ile onun yıkım ürünü olan aseton keton cisimcikleri olarak adlandırılmaktadır. Asetoasetatın esas yapım yeri karaciğer olup, fizyolojik değeri fazla olan yıkım ürünüdür. Beyin için glukoz asıl enerji kaynağı olarak kullanılsa da aşırı açlık ve şeker hastalığında beyin asetoasetata yönelim göstermektedir [63].

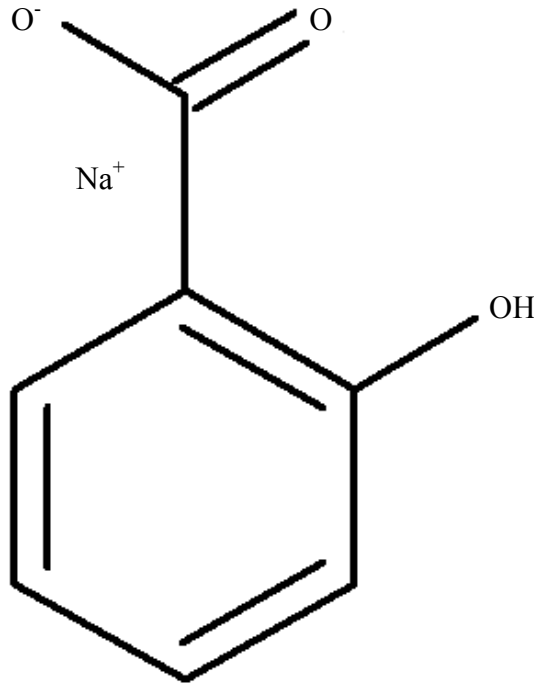
Karaciğerden kan dolaşımına salınan keton cisimleri beyin, iskelet kası ve kalp kası aracılığıyla alınarak enerji kaynağı olarak kullanılmakta olup, açlık halinde keton cisimlerinin sentezinde artış meydana gelir [19]. Büyük keton cisimciği olarak bilinen asetoasetik asit asetona kendiliğinden parçalanır, oldukça fazla uçucu olduğu için hastanın nefes vermesiyle havaya karışıp kaybolmakta ve Diyabet hastalarında nefesteki aseton kokusu çok barizdir [43].

1.10. SODYUM SALİSİLATA GENEL BİR BAKIŞ

Sodyum salisilat (SS), salisilik asidin sodyum tuzu olup, (Şekil 1.13.) yüksek sıcaklık ve basınç altında CO₂ ve sodyum fenolat (fenolün sodyum tuzu)'dan hazırlanmıştır [72]. Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar olarak kabul edilmekte, özellikle kolon, akciğer ve meme kanserlerinde apoptozisi uyardığı rapor edilmiştir. Bilindiği gibi sodyum salisilat, ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahip olduğundan, etkisini doğrudan merkezi ya da periferik sinir sistemi üzerinde göstermektedir [73,74]. Bu molekül, vücutta karaciğer dokusunda meydana gelen oksidatif hasarlarda koruyucu özelliğe sahip olduğu belirtilmektedir [75].

Sodyum salisilat bileşiği DNA hasarlarında da koruyucu bir etki oluşturduğu ifade edilmektedir [76]. Vücutta meydana gelen oksidatif stres olarak tarif edilen radikal yapıda olan moleküller hücrenin membran yapısına zarar vermektedir ve bu durum birçok hastalıkta malondialdehit (MDA) miktarı ile tespit edilmektedir. Sodyum salisilat molekülünün belirli dozlarda uygulanması sonucu MDA düzeyinde azalma meydana geldiği, dolayısı ile bu bileşiğin oksidatif streste koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmektedir [75,77].

Sodyum salisilat zararlı reaktif oksijen türleri (ROS)'nden hidroksil radikali için bağlayıcı bir ajan olarak kullanılabilir. Reaktif oksijen türleri hücre membran lipidlerinin peroksidasyonu ve protein oksidasyonundan sorumludur [78]. Membrandaki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu, membran geçirgenliği ve bütünlüğünde değişikliklere neden olmaktadır, bununla birlikte kısmen ya da tamamen membranda yer alan enzim aktivitelerine olumsuz yönde etkide bulunmaktadır [79,80].



Şekil 1.16. Sodyum salisilatın molekül yapısı

2. MATERYAL ve METOD

2.1. DENEY HAYVANLARI VE DİYET PROTOKOLÜ

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 02.06.2011 tarih ve 87 sayılı kararla etik kurul onayı alındıktan sonra, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Birimi (FÜDAM) laboratuvarlarında başlatıldı. Deneysel çalışmada kullanılan Wistar-albino cinsi erkek sıçanlar, standart şartlarda (sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat gün ışığı ve 12 saat karanlık olmak üzere) ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler, özel çelik kaplarda ve su ise paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal çeşme suyu olarak verildi. Deney hayvanları Elazığ Yem Fabrikasında özel olarak hazırlanan pelletler halindeki sıçan yemleriyle beslendi. Sıçanlara verilen yemin bileşiminde bulunan katkı maddeleri Tablo 2.1.'de gösterilmiştir. Sıçanların deneysel uygulama yapılacak safhaya kadar bakımlarına bu şekilde devam edildi.

Tablo 2.1. Deney hayvanlarına verilen yemin bileşimi (%)

Yem maddeleri	Yüzdesi (%)
Buğday	10
Mısır	21
Arpa	14
Kepek	8
Soya Küspesi	25
Balık Unu	8
E-Kemik unu	4
Melas	4
Tuz	4
*Vitamin Karması	1
**Mineral Karması	1

*Vitamin karması: Deney hayvanlarına verilen yemlerin vitamin karmasında A, D₃, E, K, B₁, B₂, B₆, B₁₂ vitaminleri ile nikotinamid, folik asit, D-biotin ve kolin klorit bulunmaktadır.

**Mineral karması: Mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum ve kalsiyumdan oluşmuştur.

Deney hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar sırasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra; çalışma, standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Deney süresi 4 hafta olarak belirlendi.

Deneysel çalışmalarda ortalama ağırlıkları 220 gr (220 ± 30 gr) olan toplam 12 adet 100-120 günlük Wistar albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Bu sıçanlar rastgele gruplara ayrıldı ve gruplar; kontrol grubu (K), stres grubu (S) ve stres+sodyum salisilat (S+SS) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. K grubunda 4, S grubunda 4 ve S+ SS (hareket kısıtlaması 15 dak/ Gün aşırı /15gün +200mg/kg SS intramüsküler olarak enjeksiyon yapılarak) grubunda da 4 adet sıçan deney süresince kullanıldı. SS fizyolojik suda çözülerek uygulaması enjeksiyon ile yapıldı.

K, S ve S+SS grubuna ayrıca intramüsküler olarak serum fizyolojik su uygulandı. Deneklerin genel durumları dikkate alınarak deney süresi 4 hafta olarak kısıtlandı. Deneysel uygulamalar gerçekleştirildikten sonra hayvanların canlılıkları enjektörde solüsyon (Ketamin:Rompun (4:5)) eşliğinde anestezide alındı. Anestezik hayvanların canlılıkları kalpten kan alma metodu ile sonlandırıldı ve baş kısımları kesilerek kafatası beyin dokusuna zarar verilmeden çıkarıldı. Analiz işlemine kadar -25 °C'de bekletildi.

2.2. EMOSYONEL STRES OLUŞTURMA MODELİ

Wistar-albino cinsi erkek sıçanlarda hareket kısıtlamasını sağlamak amacıyla kullanılan bu alet mikadan yapılmış olup, sıçanların sadece kuyruk bölgesi dışarıda kalacak şekilde ayarlanarak stres ortamı oluşturuldu. (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Emosyonel stres oluşturmak için kullanılan ekipman

2.3. LİPİDLERİN EKSTRAKSİYONU

Doku örneklerinden lipidlerin ekstraksiyonu 3:2 (v/v) hekzan izopropanol (HIP) karışımının kullanıldığı Hara ve Radin metoduna göre yapıldı [81]. Bunun için: 0.5–1 gr doku örneği 3:2 (v/v) oranında 5 mL HIP karışımı içinde 30 sn süreyle homojenize edildi. Homojenizasyon kabı 2 mL HIP çözeltisi ile yıkandı ve santrifüj tüplerine alındı. Daha sonra 4500 rpm’de 10 dk süreyle santrifüj edilen doku örneklerinden üst supernatant kısım alınarak ağzı kapaklı deney tüplerine konuldu.

2.4.YAĞ ASİDİ METİL ESTERLERİNİN HAZIRLANMASI

Lipidler içinde bulunan yağ asitlerinin gaz kromatografik analizinin yapılabilmesi için polar olmayan uçucu ve kararlı yapıya sahip olan metil esterleri gibi türevlerine dönüştürülmesi gerekir [82]. Metil esteri hazırlamak için hekzan/izopropanol fazı içindeki lipid ekstraktı 30 mL’lik sızdırma yapmayan deney tüplerine alındı. Üzerine % 2’lik metanolik sülfürik asit(H_2SO_4)’ten 5 mL ilave edildi ve vorteks ile iyice karışmaları sağlandı. Bu karışım 50 °C’lik etüvde 15 saat süre ile metilleşmeye bırakıldı. Tüpler etüvden çıkarıldı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve 5 mL % 5’lik sodyum klorür (NaCl) ilave edilerek iyice karıştırıldı. Tüpler içinde oluşan yağ asidi metil esterleri 5 mL hekzan ile ekstrakte edildi ve hekzan fazı pipetle alınarak, 5 mL % 2’lik Potasyum Bikarbonat ($KHCO_3$) ile muamele edildi ve fazların ayrılması için 4 saat bekletildi. Daha sonra metil esterlerini içeren karışımın, 45 °C’de ve azot akımı altında çözücüsü uçuruldu, 1 mL hekzan ile çözülerek 2 mL’lik ağzı kapaklı otosampler vialleri içine alınarak gaz kromatografisinde analiz edildi.

2.5. YAĞ ASİDİ METİL ESTERLERİNİN GAZ KROMATOĞRAFİK ANALİZİ

Lipid ekstraktı içindeki yağ asitleri metil esterlerine dönüştürüldükten sonra SHIMADZU GC 17 Ver. 3 gaz kromatografisi (Şekil 2.2.) ile analiz edildi. Bir karışımda gaz veya sıvı halinde bulunan veya kolayca buharlaşabilen bileşenlerin birbirinden ayrılarak tür ve miktarının belirlenmesinde kullanılır. Kalitatif ve kantitatif analizler yapılabilir. Alev iyonlaşma detektörü ve ısı iletkenlik detektörüne sahiptir. Taşıyıcı gaz olarak He gazı kullanılmaktadır [82].

Bu analiz için 25m uzunluğunda, 0,25 µm iç çapında ve PERMABOND 25 mikron film kalınlığına sahip Machery-Nagel (Germany) kapiller kolon kullanıldı. Analiz sırasında kolon sıcaklığı 120- 220 °C arasında programlandı. Enjeksiyon sıcaklığı 240 °C ve dedektör sıcaklığı 280 °C olarak tutuldu. Kolon sıcaklık programı 120 °C'den 220 °C'ye kadar ayarlandı. Sıcaklık artışı 200 °C'ye kadar 5 °C /dk ve 200 °C'den 220 °C'ye kadar 4 °C / dk olarak belirlendi. 220 °C'de 8 dakika tutuldu ve toplam süre 35 dakika olarak belirlendi. Taşıyıcı gaz olarak azot gazı kullanıldı. Analiz sırasında örneklere ait yağ asidi metil esterlerinin analizinden önce, standart yağ asidi metil esterlerine ait karışımlar enjekte edilerek, her bir yağ asidinin alıkonma süreleri belirlendi. Bu işlemden sonra gerekli programlama yapılarak örneklere ait yağ asidi metil esterleri karışımlarının analizi yapıldı. Sonuçlar toplam yağ asitleri içinde her bir yağ asidi için % miktar olarak belirlendi. Hesaplamalar GC Solution 2.3 programı kullanılarak yapıldı



Şekil 2.2. Shimadzu gaz kromatografi cihazı [82]

2.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS for Windows 12.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için One-way ANOVA (tek yönlü varyans analizi) testi uygulandı ve LSD testi uygulaması ile gruplar arasındaki farklılıklar belirlendi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

Sıçanların beyin dokusu yağ asitleri düzeyleri incelendiğinde; her üç grubun (K, S ve S+SS) pentadekanoik asit (15:1) ve palmitik asit (16:0) yağ asitleri düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). K grubuyla S grubu palmitoleik asit (16:1) yağ asitleri düzeyleri arasında anlamsal bir fark gözlenmezken ($p >0.05$), K grubuna göre 16:1 yağ asidi düzeyi S+SS grubunda anlamlı bir artış olduğu rapor edildi ($p< 0.05$). K grubu stearik asit (18:0) düzeyi, S ve S+SS grubuna göre anlamlı bir artış gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$). K ve S grubu oleik asit (18:1 n9) düzeyleri arasında istatistiksel fark gözlenmezken ($p>0.05$), S+SS grubu 18:1 n9 düzeyi K grubuna oranla nispeten yüksek çıktığı tespit edildi ($p>0.05$).

K ve S grubu linoleik asit (18:2 n6) düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilirken ($p>0.05$), S+SS grubu 18:2 n6 düzeyi K grubuna göre arttığı rapor edildi. Deney sonuçlarımıza göre önemli yağ asitlerinden araşidonik asidin (20:4 n6) S+SS grubunda arttığı tespit edildi ($p<0.05$). Yapılan birçok çalışmada da araşidonik asidin insanda sağlıklı iskelette yer alan mineral içeriğinin oluşumunda önemli katkıları olduğu belirtilmiştir [83,84]. Fauser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konjuge linoleik asit ve eikosapentaenoik asit hücre içi sinyal yollarının ve oksidatif stresin düzenlenmesinde rollerinin oluşu belirtilmiştir [85]. Bu sonuçlara göre SS'nin araşidonik asit, linoleik asit ve eikosapentaenoik asit düzeyine etki ederek metabolizmada katkı sağlayabildiğini düşünmekteyiz.

S grubu dokosaheksaenoik asit (22:6n3) düzeyi K grubuna göre nispi azalış gösterirken ($p>0.05$), S+SS grubunda ise anlamsal olarak azalış gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$). Chapkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asidin, seviyelerine bağlı olarak inflamatuvar cevapların yerine getirilmesinde önemli düzenleyiciler olduğu rapor edilmiştir [86]. Çalışmamızda S+SS grubunda, inflamatuvar etkinin ayarlanması amacıyla dokosaheksaenoik asidin azaldığını tahmin etmekteyiz.

Richard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tekli doymamış yağ asitlerinin antiinflamatuvar etki göstererek sinir doku, damar endotelial hücreler ve aterosklerozis'de koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir [87]. Nakatani ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada da lipidlerin düzenlenmesi ve kalsiyum emilimini gerçekleştirmelerinden dolayı tekli doymamış yağ asitlerinin beslenmede yararlı rolleri vardır [88]. Dolayısıyla SS'nin etkisiyle tekli doymamış yağ asitlerinin sıçanlarda koruyucu etkisinin ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Tablo 2.2. Beyin dokusu doymamış yağ asitleri yüzdesi (%)

YAĞ ASİTLERİ	Kontrol (n:4)	Stres (n:4)	Stres+Sodyum salisilat (n:4)
15:1	2,88±0,05	2,84±0,03	2,84±0,05
16:1n7	0,69±0,02	0,74±0,01	0,80±0,02^a
18:1n9	24,38±1,15	25,84±1,09	26,32±1,72
18:2n6	0,46±0,08	0,53±0,09	0,79±0,11^a
20:1n9	3,88±0,10	4,09±0,12	4,24±0,09^a
20:4n6	8,76±0,24	9,15±0,18	9,21±0,11^a
22:2	3,48±0,15	3,31±0,12	3,44±0,17
22:6n3	12,10±0,16	11,53±0,35	10,35±0,08^a
∑USFA	57.06±0,22	57.95±0,25	58.23±0,23^a
∑PUFA	25.23±0,19	24.44±0,15	24.03±0,17
∑MUFA	31.83±0,14	33.51±0,17^a	34.20±0,20^a

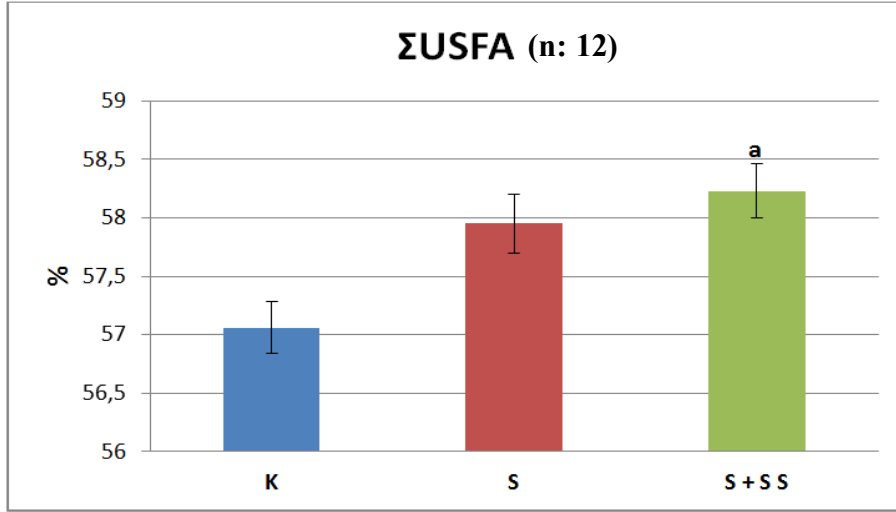
a: Deney gruplarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığını ifade etmektedir ($p<0.05$).

∑USFA: Total doymamış yağ asitleri

∑PUFA: Total çoklu doymamış yağ asitleri

∑MUFA: Total tekli doymamış yağ asitleri

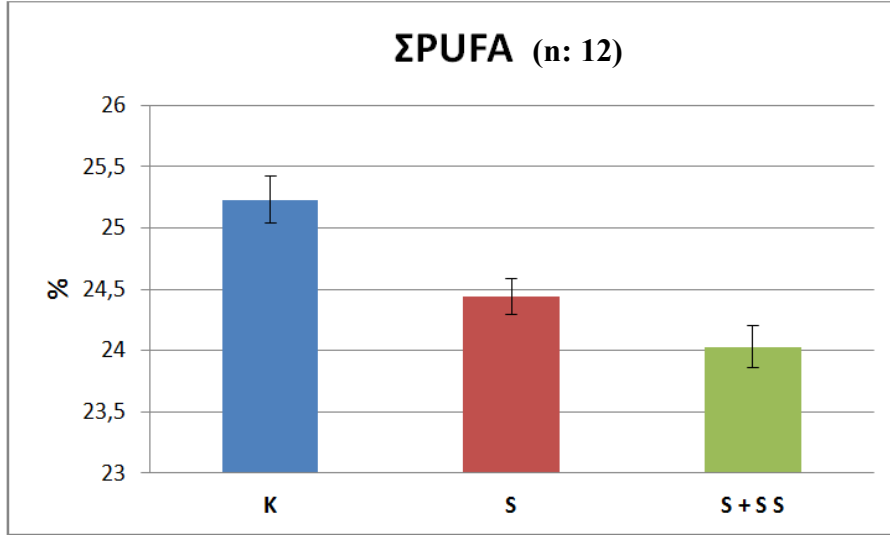
Her üç grubunda toplam çoklu doymamış yağ asitleri (∑PUFA) düzeylerinde istatistiksel fark olmadığı saptandı ($p>0.05$). Ancak K grubuna göre toplam tekli doymamış yağ asitleri (∑MUFA) düzeyine bakıldığında S ve S+SS gruplarında anlamlı artış olduğu tespit edildi ($p<0.05$). S+SS grubu total doymamış yağ asitleri düzeyi (∑USFA) K grubuna göre istatistiksel olarak artmıştır ($p<0.05$). (Tablo 2.2.),



Şekil 2.3. Total doymamış yağ asitleri (%)

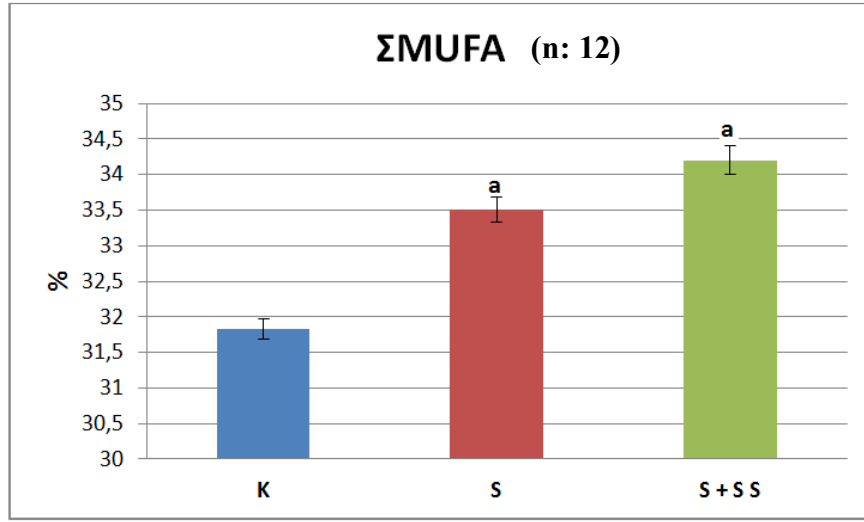
a: Deney gruplarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığını ifade etmektedir ($p < 0.05$).

K grubuna göre total doymuş yağ asitleri düzeyinde (Σ USFA) S+SS grubunda anlamlı bir artış ($p < 0.05$) gözlenirken, S grubundaki artışın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p > 0.05$) belirlendi (Şekil 2.3.).



Şekil 2.4. Total çoklu doymamış yağ asitleri (%)

Her üç grubun total çoklu doymamış yağ asitleri (Σ PUFA) düzeylerine bakıldığında K grubuna göre S ve S+SS gruplarında bir azalma olmasına rağmen bu azalmanın istatistiksel bakımdan anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0.05$).



Şekil 2.5. Total tekli doymamış yağ asitleri (%)

a: Deney gruplarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığını ifade etmektedir ($p<0.05$).

K grubuna göre toplam tekli doymamış yağ asitleri (Σ MUFA) düzeyine bakıldığında S ve S+SS gruplarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu tespit edildi ($p<0.05$)

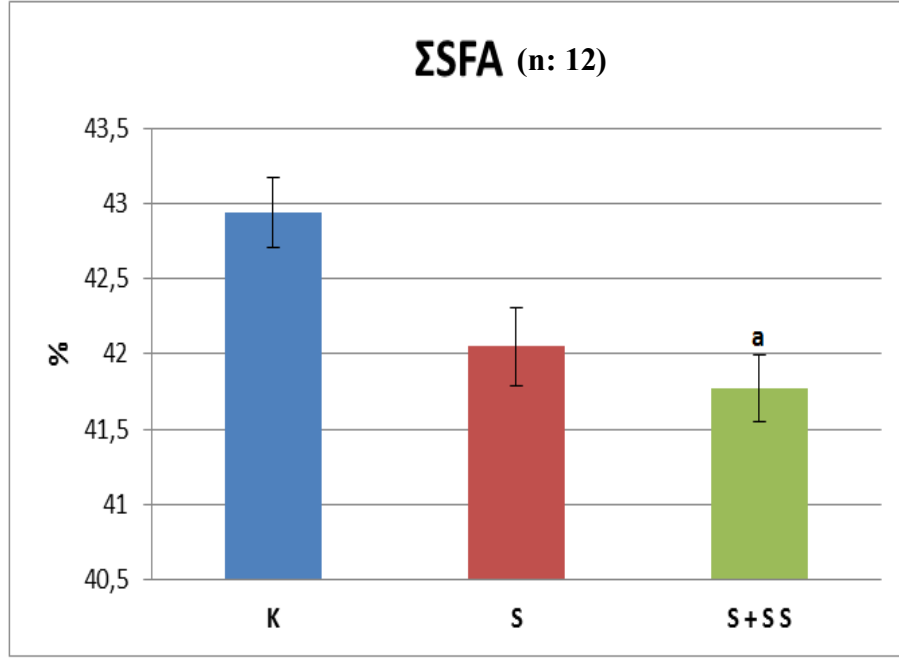
Tablo 2.3. Beyin dokusu doymuş yağ asitleri yüzdesi (%)

YAĞ ASİTLERİ	Kontrol (n:4)	Stres (n:4)	Stres+Sodyum salisilat (n:4)
16:0	16,90±0,22	17,53±0,34	17,59±0,43
18:0	24,59±0,23	23,26±0,12^a	22,98±0,15^a
24:0	1,45±0,02	1,26±0,01^a	1,20±0,02^a
Σ SFA	42.94±0,23	42.05±0,26	41.77±0,22^a

a: Deney gruplarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığını ifade etmektedir ($p<0.05$).

K grubuna göre karşılaştırma a: $p<0.05$

S+SS grubu karşılaştırma a: $p<0.05$



Şekil 2.6. Total tekli doymuş yağ asitleri (%)

a: Deneş gruplarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığını ifade etmektedir ($p < 0,05$).

S+SS grubunda, K grubuna göre total doymuş yağ asitleri (Σ SFA) düzeyinde anlamlı bir şekilde azaldığı saptanırken ($p < 0,05$), S grubundaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) belirlendi.

Hayvan ağırlıkları artışı incelendiğinde; deneş sonunda K grubu ortalama 11,86 gr artış gösterirken, S grubunda 6,4 gr ve S+SS grubunda ise ortalama 9,12 gr artış gösterdiği rapor edildi.

Bu çalışmada, immobilizasyon ile stres oluşturulan sıçan beyin dokularında yağ asitleri üzerine sodyum salisilatın etkileri ve aynı zamanda deneş süresince sıçanlardaki kilo oranlarındaki değişimleri incelendi.

K grubundaki kilo artış oranı deneş sonunda 11,86 gr olurken, immobilizasyon grubunda ise 6,4 gr ve S+SS grubunda ise bu artış 9,12 gr düzeyinde kalmıştır (Tablo 2.4.). Bu sonuçlardan yola çıkarak; immobilizasyona maruz kalmış sıçanların kilo artışından olumsuz yönde etkilendiğini söyleyebiliriz. S+SS grubunda ise sodyum salisilatın etkisiyle immobilizasyonun oluşturduğu olumsuz etkiyi düzelttiğini düşünmekteyiz. Yapılan çalışmalarda kronik stres, hipotalamik-hipofizer-adrenal) aks ve sempatoadrenal sistemin bozulmasıyla abdominal obezitenin ortaya

çıkıldığı belirtilmiştir [89]. Akut olarak oluşan strese cevapta artan kortizol düzeyine bağlı olarak yağ dokusunda aşırı artma görüldüğü bildirilmiştir [90,91].

Tablo 2.4. Çalışmada kullanılan sıçanların deney başlangıç ve deney sonu ağırlık ortalamaları

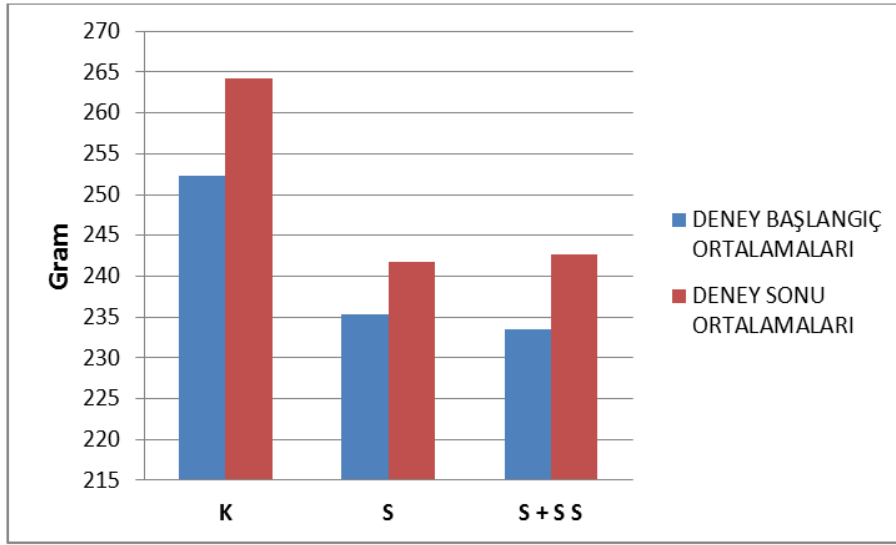
Deney Hayvanları Ağırlık Artışları	Kontrol(gr) (n:4)	Stres (gr) (n:4)	Stres+Sodyum salisilat (gr) (n:4)
Deney Başlangıç Ortalamaları	252,29	235,25	233,50
Deney Sonu Ortalamaları	264,15	241,75	242,62
Deney Sonu Ortama Ağırlık Artışı	11,86	6,4 ^x	9,12 ^y

X: Stres grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığını ifade etmektedir (p<0.05).

Y: S+SS grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak iyileşme gösterdiğini ifade etmektedir (p<0.05).

Tabloda görüldüğü gibi K grubundaki sıçanların kilo artış oranı çalışma sonunda 11,86 gr olurken, stres grubunda ise 6,4 gr ve S+SS grubunda ise bu artış 9,12 gr düzeyinde kalmıştır. Strese maruz kalmış sıçanların kilo artışından olumsuz yönde etkilendiğini söyleyebiliriz. S+SS grubunda ise sodyum salisilatın etkisiyle immobilizasyonun oluşturduğu negatif etkiyi kısmen düzelttiğini görmekteyiz.

Stres şartlarının uzun süre devam etmesi sonucunda metabolizmada kronikleştiği belirtilmiştir. Akut olarak oluşturulan stres modellerinde genel olarak besin alınımının veya iştahın azaldığı rapor edildi [92-94].



Şekil 2.7. Sıçanların deney başlangıç ve deney sonu ortalamaları (gr)

Yaptığımız çalışma sonucunda da immobilizasyon ile stres oluşturulan sıçanlarda kilo artışının K grubuna göre yaklaşık % 50 oranında az olmasının nedeni olarak, immobilizasyonun sıçanlardaki besin alınımına olumsuz bir şekilde etki ettiğini düşünmekteyiz. Depresyon ve kronik kaygıyla ortaya çıkan strese bağlı olarak canlıda obezitenin olduğu birçok literatürde yer almaktadır [95,96]. Aynı zamanda S+SS grubunda, stresin oluşturduğu kilo artış oranını sodyum salisilatın yaklaşık %20 oranında düzelttiğini görmekteyiz. (Şekil 2.7.) Bu sonuca bakılarak salisilat türevli maddelerin kilo düzeylerini koruyabileceğini söyleyebiliriz. Bu bağlamda yukarıda verilen literatürlerle sonuçlarımızın uyumlu olduğunu düşünmekteyiz. Yine son zamanlarda yapılan çalışmalarda stres ile obezite arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizması olarak artan leptin seviyeleri gösterilmiştir. Strese bağlı olarak koroner kalp hastalığının ortaya çıkmasında etkili olan damar inflamasyonu ve vücuttaki yağ düzeyinin artmasında leptinin metabolizmada önemli roller üstlendiği rapor edilmiştir [97]. Yapılan bu çalışmalar doğrultusunda çalışmamızda özellikle S, kısmende S+SS grubunda leptin düzeyinde artış olabileceğini düşünmekteyiz.

Beyin dokusu yağ asidi düzeyleri incelendiğinde, K ve S grupları toplam doymuş ve doymamışlık düzeylerinde istatistiksel fark olmadığı tespit edildi. Ancak S+SS grubunda, K grubuna göre total doymuşluk düzeyinde (Σ SFA) azalma, (Şekil

2.6.) toplam doymamışlık düzeyinde (Σ USFA) (Şekil 2.3.) ise artış gözlemlendi. K grubuyla kıyaslandığında S+SS grubunda total doymamış yağ asidi düzeyinin artmasının SS'nin etkisiyle gerçekleştiğini düşünmekteyiz. Özellikle S+SS grubundaki Σ MUFA yağ asit düzeylerindeki artış bunu desteklemektedir. Uzun zincirli doymamış yağ asitleriyle yapılan deneysel çalışmalarda, sitotoksik ilaçların apoptozisi uyarmasıyla oksidatif strese artışa neden olduğu bildirilmiştir [98,99]. Çalışmamızda SS'nin etkisiyle oluşan bu stres etkisinin baskılandığını tahmin etmekteyiz.

Araştırmamızda göze çarpan en önemli ve beklenilmeyen sonuçlardan biri, K grubu ile S grubu arasındaki yağ asit düzeylerinde genel olarak anlamsal farkların olmamasıdır. 15:1, 22:2, ve 22:6n3 yağ asit düzeyleri K grubuyla kıyaslandığında S grubunda nispeten azaldığı gözlemlendi. Ayrıca 16:0, 16:1n7, 18:1n9, 18:2n6, 20:1n9 ve 20:4n6 yağ asitleri düzeyleri ise K grubu ile S grubu arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edildi. İstatistiksel fark olarak da önemli yağ asitlerinden 18:0 ve 24:0 yağ asit düzeyleri K grubuna göre S grubunda azaldığı rapor edildi. Bu sonuçlardan stres grubundaki sıçanlara uygulanan deney, süreç ve stres şartlarının az olabileceğini düşünmekteyiz. S grubuna daha fazla süreçlerde, uygulanacak strese yağ asitleri düzeyinde anlamsal farkların olabileceğini tahmin ediyoruz. Kronik immobilizasyonun metabolizmada kilo artışlarını azalttığı literatürlerde belirtilmiştir [92,93]. Bu kilo değişimlerinin yağ asidi metabolizmalarında olduğunu düşünürsek, yaptığımız çalışmada S grubuna yeteri kadar süre ve uygulamanın gerçekleşmediği sonucuna varmaktayız. Ancak K grubu ile S+SS gruplarının yağ asit düzeyleri birebir karşılaştırıldığında sodyum salisilatın yağ asidi metabolizmasında çok önemli etkilerinin olduğunu görmekteyiz. Özellikle 16:1n7, 18:1n9, 18:2n6, 20:1n9 ve 20:4n6 düzeylerinde istatistiksel olarak K grubuna göre S+SS grubunda arttığı tespit edildi.

Fosfolipitler, triaçilgliseroller ve kolesterol esterinin yapısında bulunan en önemli yapılar yağ asitleridir. Oleik asit (18:1n9); tekli doymamış yağ asitleri olarak fosfolipitlerin, triaçilgliserollerin ve kolesterol esterinin yapısında bulunan en önemli yağ asitidir. Stearik asit (18:0) ve oleik asitin hücre membran akışkanlığı, sinyal iletilişimlerinde ve büyümenin düzenlenmesinde önemlidir. Doymuş yağ asitlerinden

tekli doymamış yağ asidin biyosentezini sağlayan enzim, stearoyl-CoA desaturaz (SCD) enzimidir. SCD enzimi yağ asitleri kompozisyonunu etkilemektedir

Palmitoleik asit (16:1) ve oleik asit (18:1) yağ asitlerini de stearoyl-CoA desaturaz sentezlemektedir [67,100,101]. Sonuçlarımızdan özellikle 16:1 ve nispeten 18:1 yağ asitleri düzeyi K grubuyla kıyaslandığında S+SS grubunda önemli artışların olduğu tespit edildi. Salisilatla muamele edilen sıçanlarda bu yağ asitlerinin düzeyinin artmasını, SCD enzim aktivitelerindeki etkilere bağlı olarak gerçekleştiğini düşünmekteyiz. Ayrıca SCD enziminin metabolizmada en önemli görevlerinden biri de; vücut ağırlığının regülasyonundaki etkileridir [100]. Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [102] belirttiğine göre, tekli doymamış yağ asitlerinin artmasının nedenini SCD aktivitesindeki artışa bağlamıştır. Deney sonuçlarımızda gözlenen en önemli sonuç tekli doymamış yağ asitleri oranının K grubuna kıyasla S+SS grubunda artış göstermesidir. Ayrıca S+SS grubundaki sıçanların kilo artış oranının olumlu olması da sodyum salisilatın olumlu etkilerinin olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda linoleik asit (18:2n6) ve araşidonik asit (20:4) oranları K grubuyla kıyaslandığında S+SS grubunda istatistiksel olarak artış olduğu rapor edildi. Bu sonuçlar sodyum salisilatın 18:2 ve 20:4 yağ asitleri sentez yolundaki görevli delta-6-desaturaz enzim aktivitesini önemli oranda arttırdığını göstermektedir. Delta-6 desaturasyon yolu olarak bilinen esansiyel yağ asidi metabolizmasında en önemli son ürünler, araşidonik (20:4) ve dokosaheksaenoik (22:6) asittir [103]. Ancak bu olumlu etki aynı sistemin sonucunda oluşan dokosaheksaenoik asitin (22:6n3) düzeyinde sodyum salisilatın artış yönde etkisi gözlenmemiştir. Bu konuyla ilgili olarak Tomie ve arkadaşlarının önemli bir çalışması literatürde bulunmaktadır [104]. Bu çalışmada soğuk ve immobilizasyon oluşturulan sıçanların adipoz doku ve plazmalarında dokosaheksaenoik asitin metabolik önemini rapor etmişlerdir. Bu yağ asidinin fonksiyonlarından; hücre membran akıcılığına ilave olarak memelilerin vücut ağırlığı arasında önemli ilişkiler olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada oluşturulan soğuk ve immobilizasyon gruplarında sıçan apidoz dokusu ve plazmalarında dokosaheksaenoik asidin özellikle plazmada azaldığı açıklanmıştır. Çalışmanın sonucu olarak da dokosaheksaenoik asit değişiminin diyet kaynaklı olmadığı, stres şartlarından kaynaklandığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda ise gözlemlediğimiz durumda dokosaheksaenoik asidin K grubuna

göre, S ve S+SS gruplarında azalışlar olmasdır. Çalışmamızda immobilizasyon ile oluşturulan stresin dokosahekzaenoik asit düzeyini nispi olarak azaltması yukarıdaki çalışmayla paralellik göstermektedir. Ancak S+SS grubunda sodyum salisilatın bu azalışı daha da arttırdığını görmekteyiz. Bu etkinin nedeni olarak salisilat türevli maddelerin yağ asitleri metabolizmalarında görev yapan enzimlerle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Delta-6 desatürasyon yolu olarak bilinen esansiyel yağ asidi metabolizmasında en önemli son ürünler, araşidonik (20:4) ve dekosahekzaenoik (22:6) asittir [103]. Yapılan çalışmalarda, beyinde yer alan dokosahekzaenoik asit ve araşidonik asidin, hücre mebranının lipid tabakasındaki fizikokimyasal olayları düzenlemede önemli rolleri olduğunu bildirmişlerdir [105]. Ayrıca Denis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, stres şartlarında kemirgenlerin beyinlerinde dokosahekzaenoik asit eksikliğine bağlı olarak bellek ve duygusal bozukluk oluşacağını rapor etmişlerdir [106].

Uzun zincirli doymamış yağ asitleri kalp kası ve diğer kas dokuları için önemli bir enerji kaynağı olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yağ asitleri serbest şekilde mitokondri iç zarına geçiş yapamadıkları için karnitinin bu yağ hücrelerini eriterek enerjinin mitokondrilerde açığa çıkmasını sağladığı bildirilmiştir [107]. Watkins ve arkadaşlarının insanlar üzerinde yaptığı çalışmada erken yaşlarda osteoporoz hastalığına maruz kalmamak için diyetlerinde n-3 ve n-6 yağ asitleri bakımından zengin besinleri tercih etmeleri gerektiği belirtilmiştir [83]. Doymamış yağ asitlerinin patolojik şartlarda serbest radikal oksidasyonlarından oldukça etkilendiği bildirilmiştir. Metabolizmada patolojik şartlarda serbest radikallerin artması sonucu hücrelerdeki yağ asitlerinin olumsuz etkilendiği bir çok makalede açıklanmıştır. Bu olumsuz şartları; aşırı egzersiz, açlık, travma, radyasyon ve emosyonel durumlarda ise lipid peroksidasyonu tetiklemektedir. Bunun sonucu olarak metabolizmada kalp, beyin, karaciğer ve böbrek gibi dokular olumsuz etkilenmektedir. Immobilizasyon stresi altında kalan metabolizmada da bu sonuçların gözleendiği rapor edilmiştir [108]. Stres süresince etkilenmiş dokuların sitoplazmalarında yer alan uzun zincirli yağ asitleri vücutta meydana gelen enerji ihtiyacını karşılamada görev aldıkları rapor edilmiştir [109]. Çalışmamızda da tekli doymamış yağ asitlerinin S+SS grubunda artmasıyla birlikte vücutta oluşabilecek zararlı etkilerin azaltılabileceğini öngermekteyiz.

Karpińska ve arkadaşları [110] yaptığı çalışmada oksidatif strese bağlı olarak beyin dokusunda çoklu doymamış yağ asitlerinin konsantrasyonlarında artışın olduğu ve böylece hücre membranı ile mitokondrilerin büyük çoğunluğunda süperoksit radikallerinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Uzun yıllar yapılan çalışmalarda n-3 yağ asitlerinin oksidatif stresi azalttığı [111] dolayısıyla n-3'ün yağ asidi oksidasyonunda engelleyici etkisi olduğu belirtilmektedir. Deneysel çalışmalarda n-3 yağ asitlerinin lipid peroksidasyonundaki bu etkisi oksidatif stresi dengelemektedir [112]. Yağ asitlerinin oksidasyona olan duyarlılıkları doğrudan doymamışlık derecesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir [113,114]. Çalışmamızda da total çoklu doymamış yağ asitlerinin S+SS grubunda azalmasının, SS'nin etkisiyle gerçekleştiğini düşünmekteyiz. Bu bağlamda SS, süperoksit radikallerini azaltarak etkisini göstermektedir.

Bu alanda yapılan önemli çalışmalardan biri de Kovacheva ve arkadaşlarının [108] yaptığı immobilizasyon çalışmasıdır. Bu çalışmada özellikle immobilizasyon oluşturulan sıçan beyin dokusunda linoleik asit (18:2) ve araşidonik asit (20:4) düzeylerinde önemli düzeylerde azalmalar olduğu belirtilmiştir. Ayrıca total doymuş yağ asit düzeylerinde K grubuna göre immobilizasyon grubunda nispi bir artış olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda oluşturulan immobilizasyon ile oluşturulan S grubunda 18:2 ve 20:4 yağ asitlerinin K grubuyla istatistiksel farkların olmayışını, oluşturduğumuz deney protokolündeki uygulama sürecinin yukarıdaki yapılan çalışmaya göre daha az sürede gerçekleştirilmesinden dolayı olduğunu düşünmekteyiz. Fakat sodyum salisilatın etkisiyle bu yağ asitlerinin düzeyindeki artışlar ve genel olarak total doymamış yağ asitlerinin K grubuna göre yüksek çıkması sodyum salisilatın doymamış yağ asitleri seviyesini koruyucu yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, immobilizasyon ile stres oluşturulan sıçanlardaki kilo artışında sodyum salisilatın düzeltici etkisini görmekteyiz. Sadece immobilizasyon grubunda yağ asitleri düzeyinde çok önemli farklılıkların gözlenmediğini ancak sodyum salisilat verilen S+SS grubunda tekli doymamış yağ asitlerinde (MUFA) önemli artışların olduğu ve çoklu doymamış (PUFA) yağ asitleri düzeylerinde ise azalmanın olduğu rapor edilmiştir.

Sonuç olarak, stres oluşturulan deney hayvanlarının metabolizmalarının etkilenmesinden dolayı beyin yağ asit kompozisyonunda kısmi değişimler meydana gelmiştir. Burada sodyum salisilat grubundaki yağ asit değerlerinin değişmesinde sodyum salisilatın yağ asit metabolizmasında görevli enzimleri etkilediği düşünülmektedir. Çalışma sonuçlarından elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda stres-hormon ve stres-yağ asidinde görevli enzim metabolizması hakkında çalışmalar önerilmektedir. Ayrıca sodyum salisilatın yağ asit metabolizmasında görevli enzim arasındaki ilişkilerin araştırılması gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

- [1] Braastad, B.O., Osadchuk, L.V., Lund, G., Bakken, M., 1998. “*Effects of prenatal handling stress on adrenal weight and function and behaviour in novel situations in blue fox cubs (Alopex lagopus)*” Applied Animal Behaviour Science, Volume 57, s157-169.
- [2] Weber, D.L., Clark, C.R., Mc-Farlane, A.C., Moores, K.A., Morris, P., Egan, G.F., 2005. “*Abnormal frontal and parietal activity during working memory updating in post-traumatic stress disorder*” Psychiatric Research, Volume 140, s27–44.
- [3] Mondelli, V., Dazzan, P., Hepgul, N., Di-Forti, M., Aas, M., D'Albenzio, A., Di-Nicola, M., Fisher, H., Handley, R., Marques, T.R., Morgan, C., Navari, S., Taylor, H., Papadopoulos, A., Aitchison, K.J., Murray, R.M., Pariante, C.M., 2010. “*Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment*” Schizophrenia Research, Volume 116, s234–242.
- [4] Elenkov, I.J., Chrousos, G.P., 2002. “*Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity*” Annals of the New York Academy of Sciences, Volume 966, s 290–303.
- [5] Martínez-Carrillo, B.E., Godinez-Victoria, M., Jarillo-Luna, A., Oros-Pantoja, R., Abarca-Rojano, E., Rivera-Aguilar, V., Yépez, J.P., Sánchez-Torres, L.E., Campos-Rodríguez, R., 2011. “*Repeated restraint stress reduces the number of IgA-producing cells in Peyer's patches*” Neuroimmunomodulation, Volume 18, s131-141.
- [6] Reyna-Garfías, H., Miliar, A., Jarillo-Luna, A., Rivera-Aguilar, V., Pacheco-Yépez, J., Baeza, I., Campos-Rodríguez, R., 2010. “*Repeated restraint stress increases IgA concentration in rat small intestine*” Brain Behavior and Immunity, Volume 24, s110-118.

- [7] Çelik, C., 2006. “*Stresli fareler (Mus musculus)’in kan, beyin ve karaciğerlerindeki toplam glukoz ve toplam kolesterol seviyelerine tegretol, anason (Pimpinella anisum), havlıcan (Alpina officinarum) ve ginkgo (Ginkgo biloba)’nun etkileri*”, Yüksek Lisans tezi, Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, s10-15.
- [8] Cho, C.H., Koo, M.W., Garg, G.P., Ogle, C.W., 1992. “*Stress-induced gastric ulceration: its aetiology and clinical implications*” Scandinavian Journal of Gastroenterology, Volume 27, s257-262.
- [9] Cengiz, F., 2001. “*Hayvanlarda zorlanım (stres) oluşturan etkenler*” Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, Volume 20, s147-153.
- [10] Doherty, O., Booth, M., Waran, N., Salthouse, C., Cuddeford, D., 1997. “*Study of the heart rate and energy expenditure of ponies during transport*” Veterinary Record, Volume 141, s589-592.
- [11] Bauer, M.E., Perks, P., Lightman, S.L., Shanks, N., 2001. “*Restraint stress is associated with changes in glucocorticoid immunoregulation*” Physiology & Behavior, Volume 73, s525–532.
- [12] Lysle, D., Cunnick, J., Rabin, B., 1990. “*Stressor-induced alteration of lymphocyte proliferation in mice: evidence for enhancement of mitogenic responsiveness*” Brain Behavior and Immunity, Volume 4, s269–277.
- [13] Dhabhar, F.S., Mc-Ewen, B.J., 1997. “*Acute stress enhances while chronic stress suppresses immune function ‘in vivo’: a potential role for leukocyte trafficking*” Brain Behavior and Immunity, Volume 11, s286–306.
- [14] Davidson, R.J., Jackson, D.C., Kalin, N.H., 2000. “*Emotion, plasticity, context, and regulation: Perspectives from affective neuroscience*” Psychological Bulletin, Volume 126, s890-909

[15] Anonim, 2007. Emosyonel Sistem ve Stres. www.ctf.istanbul.edu.tr/stek/pdfs/47/4710.pdf Erişim tarihi: 10.12.2012. 17.05.

[16] Davidson, R.J., Irwin, W., 1999. "The functional neuroanatomy of emotion and affective style" Trends in Cognitive Sciences, Volume 3, s11-21.

[17] Praag, H.M., 2005. "Can stress cause depression" The World Journal of Biological Psychiatry, Volume 28, s891-907.

[18] Onat, T., 2007. *Biyokimyaya Giriş*, Palme Yayıncılık 1. Basım Ankara, s287-289.

[19] Adam, B., Yiğitoğlu, R., 2012. *Tıbbi Biyokimya*, Nobel Tıp Kitabevleri 1. Basım, İstanbul, s182,214,246

[20] Adam, B., 2000. *Temel Biyokimya*, Nobel Yayın Dağıtım, İstanbul, s.17-35

[21] Ehrhart-Bornstein, M., Hinson, J.P., Bornstein, S.R., Scherbaum, W.A., Vinson, G.P., 1998. "Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis" Endocrine Reviews, Volume 19, s101-143.

[22] Roberge, C., Carpentier, A.C., Langlois, M.F., Baillargeon, J.P., Ardilouze, J.L., Maheux, P., Gallo-Payet, N., 2007. "Adrenocortical dysregulation as a major player in insulin resistance and onset of obesity" The American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism, Volume 293, s1465-1478.

[23] Baillargeon, J.P., 2005. "Use of insulin sensitizers in polycystic ovarian syndrome" Current opinion in investigational drugs, Volume 6, s1012-1022.

[24] Charmandari, E., Chrousos, G.P., 2006. "Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia: do they predispose to atherosclerotic

cardiovascular disease and secondary polycystic ovary syndrome” Annals of the New York Academy of Sciences, Volume 1083, s37-53.

[25] Anonim, 2009. *Hormonal Sistem*. www.hormonalsistem.com/bezleri1.htm. Erişim tarihi: 17.06.2012. 14.40.

[26] Macchi, B., Marino-Merlo, F., Frezza, C., Cuzzocrea, S., Mastino, A., 2014 “*Inflammation and Programmed Cell Death in Alzheimer's Disease: Comparison of the Central Nervous System and Peripheral Blood*” Molecular Neurobiology, Article in press.

[27] Yıldırım, M., 2000. *İnsan Anatomisi*, Nobel Tıp Kitabevleri 5. baskı, İstanbul, s260-269.

[28] Ovale, W.K., Nahirney, P.C., 2009. *Netter Temel Histoloji*, Çev Edt. Müftüoğlu, S. ; Kaymaz, F. ; Atilla, P. Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul, s101-108.

[29] Sahin, B., Uzun, A., Emirzeoğlu, M., 2002. *Anatomi*, 19 Mayıs Üniversitesi Yayınları, Samsun, s68-70.

[30] Martin, J., 1996. In Neuroanatomy Text and Atlas, 2nd edn. Stamford, CT: Appleton and Lange, s120-134

[31] Sadler, T.W., 2005. *Langman Medikal Embriyoloji*, Çev Edt. Başaklar, C. Palme Yayınları, Ankara, s344-351.

[32] Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O., 1998. *Temel Histoloji*, Çev Edt. Yener, A. Barış Kitapçılık, İstanbul, s142-168

[33] Aktümsek, A., 2012 *Anatomi ve Fizyoloji : İnsan Biyolojisi*, Nobel Yayın, Ankara, s76-78

[34] Anonim, 2006. *Serebellum*. www.psikolojimedya.com/serebellum-124.html. Erişim tarihi: 23.07.2012. 20.15.

[35] Guyton, A.C., Hall, J.E., 1989. *Tıbbi Fizyoloji*, Nobel Tıp Kitabevleri 7. Basım, Çev Edt. Gökhan N. Çavuşoğlu H İstanbul, s940-953

[36] Anonim, 2009. *Beyinde Metabolik Olaylar*. www.mustafaaltinisik.org.uk/89-2-21.pdf. Erişim tarihi: 07.08.2012. 14.45.

[37] Bourre, J.M., Bonneil, M., Chaudière, J., Clément, M., Dumont, O., Durand, G., Lafont, H., Nalbone, G., Pascal, G., Piciotti, M., 1992. “*Structural and functional importance of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system*” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Volume 318, s211-229.

[38] Rapoport, S.I., 2005. “*In vivo approaches and rationale for quantifying kinetics and imaging brain lipid metabolic pathways*” *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, Volume 77, s185-196.

[39] Gordon, N., 1997. “*Nutrition and cognitive function*” *Brain and Development*, Volume 19, s165-170.

[40] Hamosh, M., Salem, J.N., 1998. “*Long-chain polyunsaturated fatty acids*” *Biology of the Neonate*, Volume 74, s106-120.

[41] Ryan, A.S., Astwood, J.D., Gautier, S., Kuratko, C.N., Nelson, E.B., Salem, N. J., 2010. “*Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: a review of human studies*” *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, Volume 82, s305-314.

[42] Anonim, 2007. *Hypothalamus*. www.brainmaps.org/index.php?q=Hypothalamus. Erişim tarihi: 05.06.2012. 18.10.

[43] Engel, P.C., 2012. Kolay Biyokimya, Çev Edt. Özpınar, A. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, s3,7,106,114.

[44] Nelson, D.L., Cox, M.M., 2005. *Lehninger Biyokimyanın İlkeleri 3. Baskı*, Çev Edt. Kılıç, N. Palme Yayınları, Ankara, s363,770,791

[45] Anonim, 2008. *Adet Döngüsünde Beyinde Gerçekleşen Olaylar*. www.hormonlar.com/siklus1.html, Erişim tarihi: 16.09.2012. 19.35.

[46] Anonim, 2005. *Hipotalamusun Sinirsel Kontrol Sistemi*. www.beyindoktoru.com/Hipotalamusun-sinirsel-kontrol-sistemi.htm, Erişim tarihi: 08.04.2012. 20.10.

[47] Anonim,2010. *Tamamlayıcı Tıp* www.clinician.drcakmak.com/irisdetay.aspx?id=9, Erişim tarihi: 08.06.2012. 14.50

[48] Phillips, C., Lopez-Miranda, J., Perez-Jimenez, F., Mc-Manus, R., Roche, H.M., 2006. “*Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome*” Current Opinion in Cardiology, Volume 21, s185-193.

[49] Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H.F., Futterweit, W., Janssen, O.E., Legro, R.S., Norman, R.J., Taylor, A.E., Witchel, S.F., 2006. “*Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline*” The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Volume 91, s4237-4245.

[50] De-Jonge, W.J., 2013. “The Gut's Little Brain in Control of Intestinal Immunity” *ISRN Gastroenterology*. doi: 10.1155/2013/630159.

[51] Campos-Rodríguez, R., Godínez-Victoria, M., Abarca-Rojano, E., Pacheco-Yépez, J., Reyna-Garfias, H., Barbosa-Cabrera, R.E., Drago-Serrano, M.E., 2013.

“Stress modulates intestinal secretory immunoglobulin A” Frontiers in Integrative Neuroscience, Volume 2, s1-10

[52] Cai, D., 2012. *“One step from prediabetes to diabetes: hypothalamic inflammation”* Endocrinology, Volume 153, s1010-1013.

[53] Purkayastha, S., Cai, D., 2013. *“Neuroinflammatory basis of metabolic syndrome”* Molecular Metabolism, Volume 2, s356-363.

[54] Beaulieu, S., Di-Paolo, T., Barden, N., 1986. *“Control of the ACTH secretion by the central nucleus of the amygdala: implication of the serotonergic system and its relevance to glucocorticoid delayed negative feedback mechanism”* Neuroendocrinology, Volume 44, s247-254.

[55] Özpoyraz, N. 2002. *“Depresyonda Nöroanatomik Bağlantılar”* Klinik Psikiyatri, Volume 4, s68-72.

[56] Dunn, A.J., Berridge, C.W., 1990. *“Physiological and behavioral responses to corticotrophin releasing factor administration is CRF a mediator of anxiety of stress responses”* Brain Research Review, Volume 15, s71-100.

[57] Anonim, 2005. Limbic/Emotional System. www.paulcheksblog.com/chek-totem-pole-part-8-the-limbicemotional-system/. Erişim tarihi: 13.07.2012. 16.10.

[58] Karaca, E., Aytac, S., 2007. *“Yağ bitkilerinde yağ asitleri kompozisyonu üzerine etki eden faktörler”* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, Volume 22, s123-131.

[59] Nas, S., Gokalp, Y.H., Unsal, M., 2001. *Bitkisel yağ teknolojisi, Pamukkale Üniversitesi Mimarlık Fakültesi Matbaası*, s322-332.

[60] Kayahan, M., 2003. *Yağ kimyası*, Ortadoğu Teknik Üniversitesi Yayıncılık, Ankara, s78-85

[61] Bahşi, M., 2008. “7,12-DMBA uygulanan yaşlı sıçanların doku ve serumlarında resveratrol ve α -lipoik asit'in bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkileri” Doktora tezi, Fırat üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, s35-41.

[62] Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., 1990. *Harper'in Biyokimyası 24. baskı*, Çev Edt. Dikmeli, N. ; Özgünen, T. Barıs Kitabevi, Ankara, s.546-570

[63] Hames, D., Hooper, N., 2010. *Biyokimya*, Çev Edt. Geckil, H. Nobel Yayın, Ankara, s335,339,344-347.

[64] Kim, J.K., Gimeno, R.E., Higashimori, T., Kim, H.J., Choi, H., Punreddy, S., Mozell, R.L., Tan, G., Stricker-Krongrad, A., Hirsch, D.J., Fillmore, J.J., Liu, Z.X., Dong, J., Cline, G., Stahl, A., Lodish, H.F., Shulman, G.I., 2004. “*Inactivation of fatty acid transport protein 1 prevents fat-induced insulin resistance in skeletal muscle*” Journal of Clinical Investigation, Volume 113, s756-763.

[65] Hammond, L.E., Neschen, S., Romanelli, A.J., Cline, G.W., Ilkayeva, O.R., Shulman, G.I., Muoio, D.M., Coleman, R.A., 2005. “*Mitochondrial glycerol- 3-phosphate acyltransferase-1 is essential in liver for the metabolism of excess acyl-CoAs*” The Journal of Biological Chemistry, Volume 280, s25629-25636.

[66] Tvrzicka, E., Vecka, M., Stankova, B., Zak, A., 2002. “*Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography-flame ionization detection Quantitative aspects*” Analytica Chemica Acta, Volume 465, s337-350.

[67] Ntambi, J.M., Miyazaki, M., , 2004. “*Regulation of stearyl-CoA desaturases and role in metabolism*” Progress in Lipid Research, Volume 43, s91-104.

[68] Ntambi, J.M., Miyazaki, M., Stoehr, J.P., Lan, H., Kendzioriski, C.M., Yandell, B.S., Song, Y., Cohen, P., Friedman, J.M., Attie, A.D., 2002. “*Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity*” Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Volume 99, s11482–11486.

[69] Jiang, G., Li, Z., Liu, F., Ellsworth, K., Dallas-Yang, Q., Wu, M., Ronan, J., Esau, C., Murphy, C., Szalkowski, D., Bergeron, R., Doebber, T., Zhang, B.B., 2005. “*Prevention of obesity in mice by antisense oligonucleotide inhibitors of stearoyl-CoA desaturase-1*” Journal of Clinical Investigation, Volume 115, s1030-1038.

[70] Attie, A.D., Krauss, R.M., Gray-Keller, M.P., Brownlie, A., Miyazaki, M., Kastelein, J.J., Lusis, A.J., Stalenhoef, A.F., Stoehr, J.P., Hayden, M.R., Ntambi, J.M., 2002. “*Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia*” The Journal of Lipid Research, Volume 43, s1899-1907.

[71] Chuel, K.Y., Ntambi, M. 1999. “*Regulation of stearoyl-CoA desaturases genes; Role in cellular metabolism and preadipocyte differentiation*” Biochemical and Biophysical Research Communications, Volume 266, s1-4.

[72] Lehman, J.W., 2009. *Operational Organic Chemistry, 4th ed*, Prentice Hall, New Jersey, s116.

[73] Klampfer, L., Cammenga, J., Wisniewski, H.G., Nimer, S.D., 1999. “*Sodium Salicylate Activates Caspases and Induces Apoptosis of Myeloid Leukemia Cell Lines*” Blood, Volume 93, s2386-2394.

[74] Rae, C., Langa, S., Tucker, S.J., Mac-Ewan, D.J., 2007. “*Elevated NF-kappaB responses and FLIP levels in leukemic but not normal lymphocytes: reduction by salicylate allows TNF-induced apoptosis*” Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Volume 104, s12790-12795.

- [75] He, B., Zhao, S., Zhang, W., Li, Y., Lu, Y., Han, P., 2010. “*Salicylate prevents hepatic oxidative stress activation caused by short-term elevation of free fatty acids in vivo*” *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 89, s150-156.
- [76] Fan, J.R., Huang, T.H., Wen, C.Y., Shen, T.L., Li, T.K., 2010. “*Sodium salicylate acts through direct inhibition of phosphoinositide 3-kinase-like kinases to modulate topoisomerase-mediated DNA damage responses*” *European Journal of Pharmacology*, Volume 638, s13-20.
- [77] Rees, M.D., Kennett, E.C., Whitelock, J.M., Davies, M.J., 2008. “*Oxidative damage to extracellular matrix and its role in human pathologies*” *Free Radical Biology and Medicine*, Volume 44, s1973-2001.
- [78] Colantoni, A., De-Maria, N., Caraceni, P., Bernardi, M., Floyd, R.A., Van-Thiel, D.H., 1998. “*Prevention of reoxygenation injury by sodium salicylate in isolated-perfused rat liver*” *Free Radical Biology and Medicine*, Volume 25, s87-94.
- [79] Kalid, M.A., Ashraf, M., 1993. “*Direct detection of endogenous hydroxyl radical production in cultured adult cardiomyocytes during anoxia and reoxygenation. Is the hydroxyl radical really the most damaging radical species*” *Circulation Research*, Volume 72, s725–736.
- [80] Yu, B.P., 1994. “*Cellular defenses against damage from reactive oxygen species*” *Physiological Reviews*, Volume 74, s139-162.
- [81] Hara, A., Radin, N.S., 1978. “*Lipid extraction of tissues with a low-toxicity solvent*” *Analytical Biochemistry*, Volume 90, s420-426.
- [82] Christie, W.W., 1992. *Gas chromatography and lipids*, The Oil Press, Glaskow, s37.

- [83] Watkins, B.A., Li, Y., Lippman, H.E., Reinwald, S., Seifert, M.F., 2004. “*A test of Ockham’s razor: implications of conjugated linoleic acid in bone biology*” The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 79, s1175-1185.
- [84] Iwami-Morimoto, Y.Y., Amaguchi, K., Tanne, K., 1999. “*Influence of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid on experimental tooth movement in rats*” Angle Orthodontist, Volume 69, s365-371.
- [85] Fauser, J.K., Prisciandaro, L.D., Cummins, A.G., Howarth, G.S., 2011. “*Fatty acids as potential adjunctive colorectal chemotherapeutic agents*” Cancer Biology & Therapy, Volume 11, s724-731.
- [86] Chapkin, R.S., Kim, W., Lupton, J.R., Mc-Murray, D.N., 2009. “*Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation*” Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, Volume 8, s187-191.
- [87] Richard, D., Kefi, K., Barbe, U., Bausero, P., Visioli, F., 2008. “*Polyunsaturated fatty acids as antioxidants*” Pharmacological Research, Volume 57, s451–455.
- [88] Nakatani, T., Kim, H.J., Kaburagi, Y., Yasuda, K., Ezaki, O., 2003. “*A low fish oil inhibits SREBP-1 proteolytic cascade, while a high-fish-oil feeding decreases SREBP-1 mRNA in mice liver: relationship to anti-obesity*” Journal of Lipid Research, Volume 44, s369-379.
- [89] Björntorp, P., 2001. “*Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities*” Obesity Reviews, Volume 2, s73-86.
- [90] Alvarez, G.E., Beske, S.D., Ballard, T.P., Davy, K.P., 2002. “*Sympathetic neural activation in visceral obesity*” Circulation, Volume 106, s2533-2536.

- [91] Van-Baak, M.A., 2001. *“The peripheral sympathetic nervous system in human obesity”* Obesity Reviews, Volume 2, s3-14.
- [92] Dallman, M.F., Pecoraro, N., Akana, S.F., La-Fleur, S.E., Gomez, F., Houshyar, H., Bell, M.E., Bhatnagar, S., Laugero, K.D., Manalo, S., 2003. *“Chronic stress and obesity: a new view of comfort food”* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Volume 100, s11696-11701.
- [93] Greenberg, N., Carr, J.A., Summers, C.H., 2002. *“Ethological causes and consequences of the stress response”* Integrative and Comparative Biology, Volume 42, s508-516.
- [94] Pecoraro, N., Reyes, F., Gomez, F., Bhargava, A., Dallman, M.F., 2004. *“Chronic stress promotes palatable feeding, which reduces signs of stress: feedforward and feedback effects of chronic stress”* Endocrinology, Volume 145, s3754-3762.
- [95] Nishitani, N., Sakakibara, H., 2006. *“Relationship of obesity to job stress and eating behavior in male Japanese workers”* International Journal of Obesity, Volume 30, s528-533.
- [96] Petry, N.M., Barry, D., Pietrzak, R.H., Wagner, J.A., 2008. *“Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions”* Psychosomatic Medicine, Volume 70, s288-297.
- [97] Wannamethee, S.G., Tchernova, J., Whincup, P., Lowe, G.D., Kelly, A., Rumley, A., Wallace, A.M., Sattar, N., 2007. *“Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease”* Atherosclerosis, Volume 191, s418–426.

- [98] Mahéo, K., Vibet, S., Steghens, J.P., Dartigeas, C., Lehman, M., Bougnoux, P., Goré, J., 2005. “*Differential sensitization of cancer cells to doxorubicin by DHA: a role for lipoperoxidation*” *Free Radical Biology & Medicine*, Volume 39, s742-51.
- [99] Kemp, M.Q., Jeffy, B.D., Romagnolo, D.F., 2003. “*Conjugated linoleic acid inhibits cell proliferation through a p53-dependent mechanism: effects on the expression of G1-restriction points in breast and colon cancer cells*” *Journal of Nutrition*, Volume 133, s3670-3677.
- [100] Dobrzyn, A., Ntambi, J.M., 2004. “*The role of stearyl-CoA desaturase in body weight regulation*” *Trends in Cardiovascular Medicine*, Volume 14, s77-81.
- [101] Hardy, S., El-Assaad, W., Przybytkowski, E., Joly, E., Prentki, M., Langelier, Y., 2003. “*Saturated fatty acid-induced apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells. A role for cardiolipin*” *The Journal of Biological Chemistry*, Volume 278, s31861-31870.
- [102] Cohen, P., Zhao, C., Cai, X., Montez, J.M., Rohani, S.C., Feinstein, P., 2001. “*Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity*” *Journal of Clinical Investigation*, Volume 108, s1113-1121.
- [103] Gamoh, S., Hashimoto, M., Sugioka, K., Shahdat-Hossain, M., Hata, N., Misawa, Y., Masumura, S., 1999. “*Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory-related learning ability in young rats*” *Neuroscience*, Volume 93, s237-241.
- [104] Ohno, T., Ohinata, H., Ogawa, K., Kuroshima, A., 1996. “*Fatty acid profiles of phospholipids in brown adipose tissue from rats during cold acclimation and repetitive intermittent immobilization: with special reference to docosahexaenoic acid*” *Japanese Journal of Physiology*, Volume 46, s265-270.

[105] Zeman, M., Jirak, R., Vecka, M., Raboch, J., Zak, A., 2012. “N-3 polyunsaturated fatty acids in psychiatric diseases: mechanisms and clinical data” *Neuroendocrinology Letters*, Volume 33, s736-748.

[106] Denis, I., Potier, B., Vancassel, S., Heberden, C., Laviolle, M., 2013. “Omega-3 fatty acids and brain resistance to ageing and stress: body of evidence and possible mechanisms” *Ageing Research Reviews*, Volume 12, s579-594.

[107] Fu, L., Huang, M., Chen, S., 2013. “Primary Carnitine Deficiency and Cardiomyopathy” *Korean Circulation*, Volume 43, s785-792.

[108] Kovacheva-Ivanova, S., Bakalova, R., Ribavov, S.R., 1994. “Immobilization stress enhances lipid peroxidation in the rat lungs. Materials and methods” *General Physiology and Biophysics*, Volume 13, s469-482.

[109] Stanley, C.A., Bennett, M.J., 2011 “Defects in Metabolism of Lipid” *Nelson textbook of pediatrics*, 19th ed. Saunders Company, s460-461.

[110] Karpińska, A., Gromadzka, G., 2013. “Oxidative stress and natural antioxidant mechanisms: the role in neurodegeneration. From molecular mechanisms to therapeutic strategies” *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, Volume 16, s43-53.

[111] Nälsén, C., Vessby, B., Berglund, L., Uusitupa, M., Hermansen, K., Riccardi, G., Rivellese, A., Storlien, L., Erkkilä, A., Ylä-Herttuala, S., Tapsell, L., Basu, S., 2006. “Dietary (n-3) fatty acids reduce plasma F2-isoprostanes but not prostaglandin F2 α in healthy humans” *Journal of Nutrition*, Volume 136, s1222-1228.

[112] Wu, W.H., Lu, S.C., Wang, T.F., Jou, H.J., Wang, T.A., 2006. “Effects of docosahexaenoic acid supplementation on blood lipids, estrogen metabolism, and in

vivo oxidative stress in postmenopausal vegetarian women” European Journal of Clinical Nutrition, Volume 60, s386-392.

[113] Kameda, K., Matsunaga, T., Abe, N., Hanada, H., Ishizaka, H., Ono, H., Saitoh, M., Fukui, K., Fukuda, I., Osanai, T., Okumura, K., 2003. “*Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. Possible role for left ventricular remodelling*” European Heart Journal, Volume 24, s2180-2185.

[114] Yacoubian, S., Serhan, C.N., 2007. “New endogenous antiinflammatory and proresolving lipid mediators: implications for rheumatic diseases,” Nature Clinical Practice Rheumatology, Volume 3, s570-579.

ÖZGEÇMİŞ

08.06.1985 Elazığ doğumluyum. İlk ve ortaöğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2004 yılında kazandığım Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünden 2008 yılında mezun oldum. Fırat Üniversitesi'nde 2008 yılında başladığım Biyoloji öğretmenliği tezsiz yüksek lisans eğitimimi 2009 yılında tamamladım.

Evli ve bir çocuk annesiyim.