T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

METİL DONÖRLE BESLENEN HAMİLE HAMSTER DİŞİLERDEN DOĞAN YAVRULARIN LOKOMOTOR AKTİVİTE, VÜCUT AĞIRLIĞI VE LEPTİN HORMONUNDA MEYDANA GELEN DEĞİŞİMLER

Seval MOROĞLU

Biyoloji Anabilim Dalı

Tezin Sunulduğu Tarih: **02/07/2014**

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ

ÇANAKKALE

Seval MOROĞLU tarafından Prof.Dr. Bülent GÜNDÜZ yönetiminde hazırlanan ve **02/07/2014** tarihinde aşağıdaki jüri karşısında sunulan "**Metil Donörle Beslenen Hamile Hamster Dişilerden Doğan Yavruların Lokomotor Aktivite, Vücut Ağırlığı ve Leptin Hormonunda Meydana Gelen Değişimler**" başlıklı çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Biyoloji Anabilim Dalı**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

JÜRİ

Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ ……

Başkan

Prof. Dr. Cahit AKGÜL ……

Üye

Doç. Dr. Sibel HAYRETDAĞ ……

Üye

Sıra No:……

İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI

Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

Seval MOROĞLU

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleşmesi süresince benden yardımlarını esirgemeyen saygı değer danışman hocam Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ'e, hayatımın her aşamasında, her zaman bana destek olan; babam Mustafa MOROĞLU'na, annem Hatice MOROĞLU'na, kardeşim Hilal MOROĞLU'na ve çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen laboratuvar çalışma arkadaşım Nursel HASANOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Seval MOROĞLU

Çanakkale, Temmuz 2014

SİMGELER VE KISALTMALAR

SCN	Suprakiyazmatik çekirdek
LH	Lüteinize edici hormon
FSH	Folikül uyarıcı hormon
NPY	Nöropeptit Y
AgRP	Agouti ilişkili peptid
ARC	Arkuat nükleus
KBB	Kan-Beyin Bariyeri
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VMH	Ventromediyal hipotalamus
PVN	Paraventriküler çekirdekleri
POMC	Pro-opiomelanocortin
B12	Vitamin B_{12}
DHFR	Dihidrofolat redüktaz
CpG	Sitozin guanin dinükleotid dizilim
MTHFR	Metilentetrahidrafolat redüktaz
SAH	S-adenozilhomosistein
SAM	S-adenozilmetiyonin
THF	Tetrahidrofolat
DNMT	DNA metiltransferaz

ÖZET

METİL DONÖRLE BESLENEN HAMİLE HAMSTER DİŞİLERDEN DOĞAN YAVRULARIN LOKOMOTOR AKTİVİTE, VÜCUT AĞIRLIĞI VE LEPTİN HORMONUNDA MEYDANA GELEN DEĞİŞİMLER

Seval MOROĞLU
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi
Danışman : Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ
02/07/2014, 70

Hamilelik fizyolojik bir strestir ve bu strese adaptasyon maternal fizyolojik durumun senkronize olmasıyla mümkündür. Hamilelik süresince anne ve yavru arasında dengeli bir fizyolojik bağlantı (uterus için homeostatik çevre) olmadığı sürece doğum sonrası yavruların davranış ve sağlık sorunları oluşabilecektir. Doğum öncesi ve gebelik sırasındaki maternal faktörlerin (beslenme, fotoperiyot, sıcaklık vb.) yavrunun yaşam süresini, büyümesini, vücut kompozisyonunu etkilediği bilinmektedir. Beslenmedeki besin kompozisyonu sirkadiyen sistemi etkileyen önemli bir faktördür. Ancak epigenetik özellikli olan metilleyici maddelerin (kolin, betain, folik asit, B_{12}) sirkadiyan sistem üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu amaçla normal ve metil donör içerikli besinle beslenen yetişkin dişi Suriye hamsterlarından doğan yavrularda ritmik özellikler ve beslenme ilişkili parametreler incelenmiştir. Deneyde doğan yavrular aynı besin içeriği ile bir ay boyunca beslenmeye devam etmişler ve yavruların aktivite tekerleklerine bağlı kafeslerde günlük besin tüketimleri, haftalık olarak vücut ağırlıkları değişimleri tespit edilmiştir. Serum leptin konsantrasyonları da haftalık olarak gece (0000-0100) ve gündüz (1200-1300) fazlarında ölçülmüştür. Gruplar arasında vücut ağırlıkları değişimleri açısından önemli bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Metil donörle beslenen yavrularda normal beslenenlere göre günlük besin tüketim miktarı artmıştır ($p<0.05$). Lokomotor aktiviteleri ise metil donörle beslenen yavrularda önemli bir artış göstermiştir ($p<0.05$). Serum leptin konsantrasyonları ise her iki grupta ritmini korumuş, gündüz fazında yüksek gece fazında ise düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Bu çalışma ile Suriye hamsterlarında metil donör besin grubuyla gebelik dönemi boyunca beslenen annelerden doğan yavrularda günlük besin tüketim miktarı artmasına rağmen vücut ağırlığı değişmemiş olup, lokomotor aktivite ritminde artış

meydana geldiği ilk kez bulunmuştur. Bu durum birçok gen üzerine etkili olan metil donör beslenmenin sirkadiyen sistem genleri üzerine de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Suriye hamster, Metil donör, Leptin, Lokomotor aktivite, Maternal transfer

ABSTRACT

BODY WEIGHTS, LOCOMOTOR ACTIVITY AND LEPTIN PROFILES IN JUVENILE HAMSTERS BORN TO MOTHERS FED WITH METHYL DONOR FOOD

Seval MOROĞLU

Çanakkale Onsekiz Mart University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Master of Science Thesis in Biological Science

Advisor : Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ

02/07/2014, 70

Pregnancy is a physiological stress and maternal physiological adaptation to the stress is achived by pyhsiological synchronization. A broken physiological link (homesotatic environment in uterus) between mother and offspring during pregnancy might cause behavior and health problems in the offspring after birth. Prenatal and maternal factors (nutrition, photoperiod, temperature, etc.) during pregnancy are known to affect offspring's survival, growth, and body composition. Food composition in the nutrition is an important factor affecting the circadian system. However, epigenetic factors, which featured methylating agents (choline, betaine, folic acid, B_{12}) are known to affect the circadian system. Therefore feeding with a diet containing normal and methyl donor of offspring from adult female Syrian hamsters have been investigated with a relation of nutrition-related parameters in the rhythmic features. Experiment with offspring born in the same nutrient content have continued to diet for a month and their daily food consumption and body weight changes in cages attached to the activity wheels were determined on a weekly basis. Serum leptin concentrations at night (0000-0100) and during the day (1200-1300) were measured. Change in body weight between groups did not show a significant difference ($p>0.05$). Animals fed with methyl donor food increased daily food consumption than those fed with normal food ($p<0.05$). Animals fed with methyl donor significantly increased locomotor activity ($p<0.05$). Serum leptin concentrations in both groups maintained the rhythm, the daytime level was high and the night phase was low. In this study, although hamsters born to mothers fed with a methyl donor during pregnancy had an increased food comsumption, the body weight remained unchanged. On the other

hand, an increase in motor activity rhythm has been documented for the first time. Since the methyl donor diet affets on many genes in metabolism, this may also be effective on the circadian genes which control the feeding behavior.

Keywords: Syrian hamster, Methyl donor, Leptin, Locomotor activity, Maternal transfer.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ SINAV SONUÇ FORMU ii
İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI iii
TEŞEKKÜR..... iv
SİMGELER VE KISALTMALAR v
ÖZET vi
ABSTRACT..... vii
ŞEKİLLER DİZİNİ ix
ÇİZELGELER DİZİNİ xi
BÖLÜM 1 - GİRİŞ 1
1.1. Besin Alımı Düzenlenmesi 3
1.2. Beslenme ve Vücut Ağırlığı 4
1.3. Fotoperiyot 6
1.4. Leptin..... 8
1.4.1. Leptinin yapısı ve salınımı 8
1.5. Metilleyici Maddeler 13
1.5.1. Kolin 13
1.5.2. Betain 14
1.5.3. Folik asit 15
1.5.4. Vitamin B12 16
1.6. Epigenetik Değişiklikler 18
1.6.1. DNA metilasyonu 19
1.6.1.1. DNA metilasyonunun fonksiyonu..... 19
1.7. Metil Donör Beslenme 20
1.8. Maternal Transfer 23
1.9. Suriye Hamsteri 24
1.10. Çalışmanın Amacı 24
BÖLÜM 2 - ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR..... 26
BÖLÜM 3 - MATERYAL VE YÖNTEM 34
3.1. Hayvan Materyali 34
3.2. Deney Düzeneği 34
3.2. 1. Grup 1 (Normal beslenme-kontrol grubu)..... 35

3.2. 2. Grup 2 (Metil donör beslenme-deney grubu) 36
3.3. Lokomotor Aktivite Ölçümü 36
3.4. Hormon Ölçümü 37
3.5. Vücut Ağırlığı Ölçümü 37
3.6. İstatistiksel Analizler 37
BÖLÜM 4 - ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA 38
4.1. Araştırma Bulguları 38
4.1.1. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının günlük besin tüketim bulguları 38
4.1.2. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının vücut ağırlığı bulguları 39
4.1.3. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının serum leptin bulguları 39
4.1.4. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının lokomotor aktivite bulguları 40
4.2. Tartışma 44
BÖLÜM 5 - SONUÇ VE ÖNERİLER 47
KAYNAKLAR 48
ÖZGEÇMİŞ X

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Kolinin kimyasal yapısı 13
Şekil 1.2. Betainin kimyasal yapısı..... 15
Şekil 1.3. Folik asit kimyasal yapısı..... 16
Şekil 1.4. Vitamin B_{12} kimyasal yapısı 17
Şekil 1.5. Epigenetik mekanizmalar..... 18
Şekil 1.6. DNA metilasyonu reaksiyonu..... 19
Şekil 1.7. DNA sentezi ve metilasyon ilişkili basitleştirilmiş folat metabolizması yolağı..... 21
Şekil 3.1. Normal besin içeriği 35
Şekil 3.2. Metil donör besin içeriği..... 36
Şekil 4.1. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının günlük besin tüketim grafiği 38
Şekil 4.2. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının vücut ağırlığı grafiği..... 39
Şekil 4.3. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının serum leptin grafiği 40
Şekil 4.4. Grup 1 (Normal) beslenme diyeti uygulanan hamile hamster dişilerden doğan yavrulara ait double-plot aktogram aktivitesi 41
Şekil 4.5. Grup 2 (Metil donör) beslenme diyeti uygulanan hamile hamster dişilerden doğan yavrulara ait double-plot aktogram aktivitesi..... 42
Şekil 4.6. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının lokomotor aktivite değerleri..... 43

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 3.1. Deney grupları.....35

BÖLÜM 1
GİRİŞ

Canlılar bulundukları ortama adaptasyonlarını artırarak; hayatta kalmayı başarmak, fizyolojilerinin sürdürülebilirliğini arttırmak ve neslini devam ettirebilmek için oksijenli ya da oksijensiz solunum yaparak enerji elde ederler. Canlının fizyolojisinin belli bir ritim içinde devamının sağlanması ile beraber dış ortam koşullarına karşı da belli bir senkronizasyon içinde olması; hayatta kalmanın, neslinin devamlılığının ön koşuludur. Çevresel etmenler bu senkronizasyonu etkileyebilirliği açısından çok önemlidir. Canlılar aldıkları besinlerle yaşamlarını devam ettirirler. Ayrıca bu besinlerle vücut fonksiyonlarının düzenlenmesi için çeşitli zorunlu temel faaliyetlerini (solunum, vücut ısısı vb.) de yerine getirirler.

Beslenmede esas olan diyette kullanılan besin elemanlarıdır. Besin elemanları türleri, miktarları, içerikleri, vücut fizyolojisi için türe özgüdür. Her türün kullandığı besin farklı olması yaşadığı çevreyle ilişkilendirilir. Her tür yaşı, cinsiyeti ve içinde bulunduğu çevresel koşullara göre değerlendirilmelidir.

Organizmanın, fizyolojisini düzgün bir şekilde çalıştırabilmesi, yaşamını sürdürebilir hale getirmesi ve bir düzende tutabilmesi için gerekli enerjiyi beslenme ile karşılaması gerekmektedir. Eğer organizma fizyolojik gereksinimlerini karşılayabilecek kadar besinle beslenemez ise, organizmanın fizyolojisi etkilenir, bu etkilenme ile birlikte birçok sağlık sorununu da beraberinde doğru ya da dolaylı yoldan meydana getirir.

Beslenmenin, kalıtımı etkileyen çevre koşulları içinde ilk sırayı aldığı bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan araştırmalar, beslenmenin organizmanın yaşamındaki rolü yanında; büyüme, gelişme, fizyolojik görevlerin sürdürülmesi ve yaşam süresi üzerindeki etkileri konusunda da veriler ortaya çıkarmıştır. Bu araştırmalar, sağlıklı ve düzgün çalışan bir vücut yapısının beslenmeye bağlı olduğunu açıkca göstermektedir. Yapılan araştırmalara göre, yetersiz beslenen toplumlarda hastalık oranı, bebek ölüm hızı, yeterli beslenenlere göre daha fazladır. Bununla birlikte yetersiz beslenen çocukların büyüme ve gelişmeleri belirgin olarak gerilik göstermektedir. Yetersiz beslenme sadece fiziksel büyümeyi değil, aynı zamanda zihinsel gelişimini de etkilemektedir.

Canlının maruz kaldığı faktörler canlının yaşamını doğrudan veya dolaylı yollardan etkileyerek sağlıklı veya hastalıklı yaşam sürmesine neden olur. Gen ve çevreyle olan bu etkileşimde beslenme önemli bir çevresel faktördür (Kauwell, 2005). Beslenme

diyetlerinin bilinmesi, istenilen düzeyde araştırılabilmesi, incelenebiliyor olması, bireyin bilinçlenmesi ve sağlıklı bir yaşam sürmesi adına önemli bir adımdır. Bu gelişmeler (Ordovas ve Corella, 2004) genetik çeşitliliğin diyet yanıtının incelenmesine (Mutch ve ark., 2005) diyetin kapsamlı olan çok yönlülüğünün ve diyetlerin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerinin anlaşılmasına önemli ölçüde yardımcı olmaktadırlar (Simopoulos, 2002). Hastalıkların oluşması ve ilerlemesinde bir bireyin ya da toplumun beslenme diyetlerine bakılarak yorum yapmak günümüzde mümkündür.

Canlıların genetik özellikleri birbirlerinden farklı olduğundan canlının yaşantısında kullanmış olduğu diyetlere verdiği yanıtlarda birbirinden farklıdır (Allison ve ark., 2004). Diyetleri oluşturan öğelerin genetik faktörler üzerine etkileri, genetik faktörlerin de beslenme faktörüne karşı oluşturduğu tepki burada öne çıkmaktadır.

Canlının türü, yaşı, cinsiyeti ve içinde bulunduğu çevresel koşullara göre gerekli olan besin öğelerinin yeterince alınması beslenmenin amacıdır. Bu durum, yeterli ve dengeli beslenme olarak açıklanabilir. Organizmanın yaşamını sürdürebilmesi için gereken enerjinin beslenme ile karşılanması yeterli beslenme demektir. Enerjinin yanısıra, vücudumuzun gereksinim duyduğu diğer tüm besin öğelerinin de gerektiği kadar alınması ise dengeli beslenmedir. Canlının fizyolojik gereksinimlerini karşılamaktan uzak olan beslenme türü yetersiz beslenmedir. Yetersiz beslenme durumunda, fiziksel gelişme yanında sinirsel gelişimi de etkilenir. En çok büyüme çağındaki çocuklarda, hamile ve laktasyon süresinde olan dişilerde sorun belirgin olarak gözlenebilir (Akşit, 1991).

Hastalıkların ve sağlıklı olmanın temelinde genler ve çevre etkileşimi vardır. Beslenme önemli bir çevresel faktördür (Kauwell, 2005). Son 15 yıl içerisinde hem genetik hem de beslenme alanlarında önemli gelişmeler olmuştur. Besin ögelerinin moleküler düzeyde incelenmesi olası hale gelmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda aynı diyeti aynı miktarlarda aldıkları halde yanıtta bireyler arası farklılıklar olduğu gösterilmiştir (Ordovas ve Corella, 2004). Ayrıca kanser gelişimi ve çevre üzerine yapılan çalışmalarda bulunmaktadır. Örneğin; Japonya'da 1960'lı yıllarda kolon kanseri görülme sıklığı çok düşük iken son yıllarda İngiltere'deki görülme sıklığına ulaşmıştır. Bu gelişmede Japonya'da batılı diyete geçişin büyük rolü olmuştur (Burton ve Stewart, 2005).

"*What is food to one man may be fierce poison to others*"; Birisi için besin olan diğerleri için kuvvetli bir zehir olabilir (Lucretius, 99-55 BC). Lucretius'un bu sözü, besinlere yanıtta bireysel farklılıklar olduğunu vurgulamaktadır (Allison ve ark., 2004).

Her bireyin yanıtının farklı olduğu bir gerçektir. Belirli bir miktar alım bazı bireyler için risk iken diğerleri için değil; tersine bazıları için yarar sağlarken bazıları için yararlı olmayabilir (Hesketh ve ark, 2006). Bu farklılıklardan genetik faktörler kısmen sorumludur. Böylece bireyin genlerine uygun beslenme planı yapma gereği ortaya çıkmaktadır (Willis, 2006).

Çok yakın zamana kadar beslenme araştırmaları besin ögesi eksiklikleri ve bunların sağlık üzerindeki etkilerine odaklanmıştı. Klasik beslenme yaklaşımı toplum beslenmesini düzeltebilmek için besin sağlaması şeklindeydi. Günümüz beslenme bilimi ise diyet yoluyla bireylerin sağlık durumunu düzeltmeyi ve böylece toplum düzeyinde sağlık düzeyini geliştirmeyi ve hastalıkların önlenmesini amaçlamaktadır. Beslenme ile insan genomu arasında karşılıklı ve dinamik bir etkileşim vardır. İnsan genom dizisinin aydınlatılması ile besinlerle genler arasındaki etkileşimi ve besin ögelerinin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik yoğun çalışmalar başlamıştır. Bireylerin fenotiplerinin belirlenmesinde bu kompleks etkileşim rol oynar (Coşkun, 2007).

Gen dizilerinde görülen ve "tek nükleotit polimorfizmi (SNP)" adı verilen farklılıklar bireylerin diyet gibi çevresel faktörlere verdikleri yanıtın farklı olmasına neden olur. Nütrigenomik ve nütrigenetik, nütrisyonel genomik şemsiyesi altında ortaya çıkan iki yeni bilimsel alan olup, beslenmeye ilişkin faktörlerle genetik faktörlerin etkileşimi ve bunun sağlık üzerindeki etkilerini inceler (Coşkun, 2007).

Beslenmeyle birlikte; diyet bileşenleri gen ekspresyonunu değiştirebilir (Kauwell, 2005). Diyet hastalık için bir risk faktörü olabilir (Kussmann ve ark, 2006). Diyetle düzenlenebilen bazı genler kronik hastalıkların sıklık, başlama ve ilerleyişlerini etkileyebilir (Kaput ve Rodrigues 2004). Sağlık-hastalık dengesi üzerinde diyetin etki derecesi bireyin genetik yapısı ile ilişkilidir (Treloar, 2005). Bireyin gereksinimleri, beslenme durumu ve genotipine göre yapılacak bir diyet düzenlemesi kronik hastalık oluşmasını önleyebilir ya da hastalığın şiddetini hafifletebilir (Kaput ve ark, 2005).

1.1. Besin Alımı Düzenlenmesi

Caude Bernard ve Walter Cannon'un çalışmalarından orjinlenen fizyolojik araştırmalar, besin alımının belirlenmesi için temel oluşturmaktadır. 19. yy'da Fransız fizyoloğu Bernard, vücudun iç çevresindeki dengeye dikkat çekti. İç çevrenin değişmezliği bireysel yaşam için gereklidir. 50 yıl sonra Cannon, denge ve fizyolojik sabitlik olarak

homeostasis terimini ortaya atmıştır (Canon, 1929). Daha sonrasında; Curt Richter, Cannon'nun görüşünü vücudun fizyolojisinin sabit biçimde sürdürülmesi olarak genişletmiştir (Moran ve Schulkin, 2000). Bundan dolayı vücutta Na kaybedildiğinde sadece hormonların salgılanması etkilenmez aynı zamanda Na ile ilgili diğer organlar da etkilenir.

Besin alımı; vücut yağ içeriğinin ve enerji dengesinin sürdürülmesi için, aynı zamanda homeostatisinin korunması için gereklidir. Yapılan bir araştırmaya göre besin alımı düzenleyici faktörler lezzetliliği gibi faktörler dışında diğer faktörler (fizyolojik durum vb.) tarafından belirlenir. Bu konu son yıllarda insanda besin alımı üzerine araştırmaları arttırmıştır. Yapılan çalışmalara göre yeme davranışının bir düzenleyici faktör olmadığı gösterilmiştir (Levitsky, 2005).

Düzenlenme ve kontrol homeostasinin konseptinin doğasındadır; sonuç değişmeksizin kontrol ve düzenleme değiştirilebilir. Düzenlemeyi; değişen iç ve dış çevre koşullarında fizyolojik durumun devamlılığının sürdürme olarak tanımlamışlardır (Hue, 2000). Daha sonra bu tanımlamaya düzenlemenin özel bir mekanizması olmadığı eklenmiştir (Hofmeyr ve ark., 1991). Ayrıca Brobeck fizyolojik düzenleme anlamı için başka önemli özellik ekledi. Zararlı dış çevre faktörlerinden homeostasi korumak için birçok yönlendirmelerin olduğunu söylemiştir (Brobeck, 1965).

1.2. Beslenme ve Vücut Ağırlığı

Yıl içerisindeki vücut ağırlığı değişimleri türden türe farklılık gösterebilir. Bunun sebebi de aynı habitatlarda bulunmalarına rağmen çevresel kaynak kullanımında farklı stratejiler uygulamalarıdır. Bazı türlerde kış mevsimi ya da kurak mevsimlerde vücut ağırlığı önemli derecede azalırken, kimi türlerde de tam tersi bir durum görülmektedir (Gower ve ark., 1994).

Yüksek bölgelerde yaşayan bazı hayvanlar kış mevsimi öncesinde enerji depolarını arttırarak mevsimsel bir adaptasyon gösterirler. Bu duruma örnek gösterebileceğimiz hayvanlar; yer sincabı (*Spermophilus beldingi*), praire sıçanı (*Microtus ochrogaster*) ve Suriye hamsteridir (*Mesocricetus auratus*) (Wunder ve ark., 1977; Bartness ve Wade, 1984). Fakat bunun aksine çayır sıçanı (*Microtus pennsylvanicus*), geyik faresi (*Peromycus maniculatus*) ve Sibirya hamsteri (*Phodopus sungorus*) gibi türleri içeren bazı hayvanlar ise kısa gün uzunluğunda vücut ağırlıklarını azaltırlar (Dark ve Zucker, 1986; Ruf ve ark.,

1993). *Meriones crassus, Gerbillus dasyurus* ve *Gerbillus henleyi* olarak isimlendirilen üç gerbil türünün kış aylarında vücut ağırlıklarını önemli derecede düşürdüğü gözlenmiştir (Khokhlova ve ark., 2000). Vücut ağırlığındaki bu değişimleri açıklamak için iki hipotez ileri sürülmüştür. Bunlardan biri; elverişsiz mevsim şartlarında vücut ağırlığındaki düşüş enerji alımını azaltmak için bir adaptasyon stratejisidir (Korn, 1989). Bu mekanizmaya fotoperiyot ya da çevresel sıcaklık farkları gibi çevresel sinyaller neden olabilir (Heldmaier ve Steinlechner, 1981; Korn, 1989; Ruf ve ark., 1993). Diğeri ise; vücut ağırlığındaki bu değişimlerin sebebi, besin varlığındaki dalgalanmalar ve tüketilen besinin enerji değerlerindeki mevsimsel farklılıklardır (Magomedov, 1989). Kış mevsimi öncesinde vücut ağırlığı ve yağ kitlesinin artışı sezgisel bir durum olarak görülebilir fakat bu değişim adaptasyon stratejisi olarak açıklanabilir. Şiddetli ve sert geçen mevsimlerde yağ miktarı ve vücut ağırlığı; enerji ihtiyaçları ve ortamda bulunan besin ve su varlığındaki değişimlere cevap olarak azalır (Stebbins, 1978; Brand ve Abramsky, 1987). Adaptasyon stratejisi çayır sıçanı ve Sibirya hamsterinin vücut ağırlığı değişimlerinde fotoperiyodun düzenleyici olduğunu gösteren bir çalışmaya dayanarak kabul edilmiştir (Heldmaier ve Steinlechner, 1981).

Canlılar temel besinlerini ve metabolik ihtiyaçlarını sağlamada ve kullanmada bir takım düzenleyici mekanizmalara sahiptirler. Canlının yaşam süresi bu mekanizmaları ne kadar etkin kullandığına bağlıdır. Besin alımı düzenlemesi, canlının besin ile olan farklı deneyimlerini hafızasında tutup bunu gerektiği zaman (kodlama) tekrar kullanma konusundaki yeteneğine bağlıdır. Beyin beslenmenin kontrolünden sorumludur. Açlık ve tokluk sinyallerini beynin hipotalamus bölgesi kontrol eder. Bu bölgede besin alımını arttıran (oreksijenik peptidler) ve azaltan (anoreksijenik peptidler) bazı nöropeptidler vardır. Beyinde bulunan hipokamp bölgesi ise açlık-tokluk sinyallerinin kullanımı ve aynı zamanda besin alımıyla ilgili öğrenme ve hafızalama bölgesidir (Woods ve ark., 1998).

Beslenme ve vücut ağırlığını arttıran peptid sistemleri: Nöropeptid Y (NPY), beynin ventromediyal hipotalamus (VMH) ve paraventriküler çekirdeklerine (PVN) yoğun yansımalar gönderen, arkuat nükleus (ARC) nöronlarında ifade edilir (White ve Kershaw, 1990). NPY beslenmenin güçlü bir uyarıcısıdır. ARC'de NPY sentezleyen nöronlar yüksek metabolik isteğe ve enerji eksikliği durumlarına oldukça duyarlıdır. NPY'nin ifadesi hem besin yoksunluğuyla hem de soğuk, hamilelik ve hareket artışı gibi durumlarla uyarılır. Agouti-ilişkili protein (AgRP) peptidi ise başlıca ARC'da ifade edilir ve NPY/AgRP nöronlarından salınıp (Rossi ve ark., 1998) besin alımını artırır (Özata, 2003). AgRP'nin

salgılandığı NPY/AgRP nöronlarının ortadan kaldırılması sonucu yetişkin farelerde zayıflığın ortaya çıktığı görülmüştür (Bewick ve ark., 2005). AgRP'nin merkezi olarak verilmesi sonucunda besin alımında ciddi bir artışla birlikte obeziteye neden olduğu gösterilmiştir (Broberger ve Hokfelt, 2001). ARC'da bulunan AgRP nöronları ağırlıklı olarak leptin hormonuyla düzenlenmektedir (Kim ve ark., 2000). AgRP ile etkileşim içerisinde olan leptin hormonu besin alımında ve enerji düzenlenmesinde görev alır. Leptin hormonu yoğun olarak beynin hipotalamus bölgesinde bulunan Pro-opiomelanocortin (POMC) ve AgRP nöronlarında bulunur.

Beslenme ve vücut ağırlığını azaltan peptid sistemleri: Beyinde iştahın ve vücut ağırlığının düzenlenmesinden sorumlu olan bölge hipotalamus bölgesidir ve leptin reseptörlerinin bulunduğu bölge olarak belirlenmiştir (Elmquist ve ark., 1998). Leptin hormonu reseptörleri aracılığya ARC'ta bulunan NPY ve AgRP nöronları üzerine inhibe edici etkide bulunurken; POMC ve CART nöronları üzerinde uyarıcı bir etki göstermektedir. Bu durum leptin hormonunun enerji dengesinin korunmasında oldukça önemli bir rol üstlendiğini gösterir. Pro-opiomelanocortin (POMC) ise ARC'dan sentezlenmektedir. Dolaşımda bulunan leptin melanocortinlerle ilişki içerisindedir. Ob/ob farelerde (leptin yoksunu) ARC'ta POMC nöronlarında önemli bir azalma görülür. Besin alımını ve vücut ağırlığını azaltan peptidlerden biri de Kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART) nöronlarıdır. CART nöronları ARC'da POMC ile birlikte ifade edilirler. POMC ve CART nöronlarının her ikisinide leptin hormonu baskılamaktadır (Cowley ve ark., 2001). İmmunohistokimyasal yöntemlerle hipotalamusunun ARC ve PVN bölgelerinde CART peptidlerinin varlığı gösterilmiştir. Kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF) ise beyinde yaygın şekilde ifade edildiği bilinen bir diğer besin alımını azaltıcı peptidtir (Özata, 2003).

1.3. Fotoperiyot

Birçok tür vücut ağırlığını, üremesini, enerji dengesini gün uzunluğuna bağlı olarak yani fotoperiyodik olarak düzenlerler (Reiter, 1974). Fotoperiyot, kemirici türlerde meydana gelen vücut ağırlığı değişimini kontrol eden çok önemli bir unsurdur (Bartness ve Wade, 1984, 1985; Bartness ve ark., 1985). Suriye hamsterleri ve gerbiller uzun günde aktif hayvanlardır. Koyun, geyik gibi diğer fotoperiyodik hayvanlarla karşılaştırıldığında üreme davranışları, hamilelik dönemi, laktasyon ve yavrudan ayrılma gibi karakterler bahar ve yaz aylarında görülmektedir. Bu dönemde gün uzunluğu artar (Bittman, 1984).

Suriye hamsterlarında testis gelişimini uyarmak için en az 12.5 saat ışık gereklidir. Hamsterler bu sürenin üstünde bir zaman diliminde ışıkta tutularsa eşeysel olarak aktif olacaklardır (Wade, 1982). Mevsimsel vücut ağırlığı değişimleri türden türe farklılık gösterir. Bu değişim ise çevresel kaynaklara olan uyumluluk gibi değişik stratejilerin kullanılmasına bağlıdır. Yüksek bölgelerde yaşayan canlılar kış aylarına girmeden önce enerji depolamasını arttırır. Bu tür hayvanlara örnek yer sincabı (*Spermophilus belding*), Suriye hamsteri (*Mesocricetus auratus*), ve Prairie sıçanlarıdır (*Microtus ochrogaster*) (Morton 1975; Wunder ve ark., 1977; Bartness ve Wade, 1984). Diğer taraftan bazı türler, çayır sıçanı (*Microtus pennsylvanicus*), geyik faresi (*Peromyscus maniculatus*) ve Sibirya hamsteri (*Phodopus sungorus*), kısa gün uzunluklarına (kış ayı) maruz bırakıldığında ise vücut ağırlığı düşer (Stebbins, 1978; Dark ve Zucker, 1986; Reiter, 1993). Üç gerbil türünde, *M. crassus, G. dasyurus ve G. henleyi*, kısa fotoperiyot vücut ağırlığının düşmesine neden olur. Mongolian gerbil türü ise nokturnal bir türdür ve fotoperiyoda bağlı üreme gelişimini düzenler. 10L' den uzun ışık üreme organ ağırlıklarını uyarırken, 8L' den kısa ışık bu organların gelişimini baskılamaktadır (Karakaş ve Gündüz 2002a, b). Diğer tarafta vücut ağırlığının gelişimi ise fotoperiyottan bağımsızdır. Ancak vücut ağırlığı gelişimi besin miktarı ile doğru orantılıdır (Karakaş ve ark., 2005). Gerek üreme sistemi ve gerekse vücut ağırlığı gelişimi bu türlerde besin alımına son derece hassastır.

Diğer yandan fotoperiyot prepübertal dönemde de üreme üzerine etkilidir. Türk hamsterlarında üreme sistemlerini laktasyon süresindeki fotoperiyodik bilgiye göre düzenledikleri gösterilmiştir (Gündüz ve Stetson, 1998). Diğer bir çalışmada ise Moğolistan gerbillerinde ve Sibirya hamsterlarında kısa fotoperiyodun püberteye girişi engellediği bulunmuştur (Lee ve Zucker, 1988; Karakaş ve Gündüz, 2002a). Ancak Suriye hamsterlarında prepübertal dönemde vücut ağırlığı değişimi ve gonadal gelişimi fotoperiyottan bağımsızdır.

Fotoperiyodik bilgi canlılarda nöroendokrin sinyale pineal bez tarafından dönüştürülür. Pineal bez ve salgısı melatonin mevsimsel adaptasyonların zamanlamasını koordine eder.

Hamster ve gerbil gibi hayvanların hamilelikleri kısa olup ilkbahar ve yaz dönemleri boyunca arka arkaya yavru verebilmektedirler. Fakat kısa gün uzunluğunda üreme aktiviteleri baskılanmaktadır. Örneğin hamsterde, kısa gün uzunluğu gonadal baskılama ve seksuel davranışlarda kaybolmalarla sonuçlanmaktadır (Pospichal ve ark., 1991; Schilatt

ve ark., 1993). Kısa fotoperiyoda bağlı gonadal baskılama bir tür Hindistan sincabı için de rapor edilmiştir (Haldar ve Pandey, 1988). Ayrıca Hindistan çöl gerbillerinde sürekli karanlık üremeyi uyarırken, sürekli aydınlık sonucu üreme baskılanmıştır (Sinhasane ve Joshi, 1997; Thomas ve ark., 2001).

Üremenin uyarıldığı ya da baskılandığı kritik gün uzunluklarına sahip türler bulunmaktadır. Fotoperiyodik hayvanların çoğunda kritik fotoperiyot tanımlanmıştır. Bu kritik fotoperiyot golden hamsterler için en az 12,5 saat aydınlık periyodudur (Gaston ve Menaker, 1967). Sibirya hamsterleri için 13 ya da 14 saat ışık periyodundan daha uzundur (Hoffmann, 1979; Duncan ve ark., 1985). Türk hamsterlerinde ise kritik fotoperiyot 15 ve 17 saat ışık periyodu olmak üzere iki zamanlıdır. Fotoperiyodun 15 saat ışıktan az ve 17 saat ışıktan fazla olması testiküler gerilemeye sebep olur. 15 ve 17 saat arasında olması gonadal gelişimi ve bu gelişimin korunmasını sağlar (Hong ve ark., 1986). Moğolistan gerbilinde de benzer şekilde iki kritik fotoperiyot vardır. İlki aydınlık fazın 8-10 saat arasında olduğu, ikincisi ise aydınlık fazın 22-24 saat arasında olduğu periyotlardır (Karakaş ve Gündüz, 2002a).

Hayvanlarda üreme fonksiyonlarındaki başlangıç, metabolize olan enerji alımının artışı ile karakterize edilmiştir (Degen, 2000). Yapılan bir çalışmada Bushweld gerbillerinin iki populasyonu farklı habitatlarda gözlenmiştir. Populasyonlardan biri diğerinden 3 ay önce üremeye başlamaktadır. İki bölgede bulunan gerbillerin üreme sürelerindeki farklılık besin varlığıyla yani bulunabilirliği ile ilişkilendirilmiştir (Neal, 1991).

1.4. Leptin

Leptin hormonu “leptos” kelimesinden türemiş ve yağ doku kökenli bir molekül olup, ob geninin bir ürünüdür. Zhang ve ekip arkadaşları tarafından 1994 yılında tanımlanmıştır (Zhang ve ark., 1994).

1.4.1. Leptinin yapısı ve salınımı

Leptin protein yapıda bir hormon olup 167 aminoasitten oluşmaktadır (Avwertx ve Stads, 1998). İnsanlarda bulunan ob geni 7. kromozomun uzun kolunun 3. bölgesinde (7q31) yer almakta, sıçanlarda ise 6 numaralı kromozomda bulunmaktadır. Ob/ob mutant farelerde mutajenik bir gen ürünü olarak belirlenmiştir (Campfield ve ark., 1995; Friedman, 1997). İnsanda ve sıçanda bulunan leptin hormonu yaklaşık % 84 benzerlik

göstermektedir. Molekül ağırlığı 16 kilodaltondur. 15000 baz çifti içeren bir DNA'ya sahiptir. Hormonun ve reseptörlerinin yapısı sitokine benzediği için sitokin ailesinden kabul edilir.

Leptin hormonu, reseptörleri (LEPR ya da OBR) yoluyla etkiler. OBR geni 1. kromozom üzerinde bulunur ve 1162 aminoasitten oluşan bir proteini kodlar (Chung ve ark., 1996; Meier ve Gressner, 2004). Leptin reseptörleri Sınıf-I sitokin ailesinden olup, hipotalamus başta olmak üzere diğer dokularda da bulunmaktadır. Leptin IL-6 ve IL-11 ile benzerlik gösterir. Leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir (Tartaglia, 1997). Leptin reseptörleri (ob/Ra, ob/Rb, ob/Rc, ob/Rf) ekstraselluler, transmembran ve intraselluler zincirden oluşmuştur (Houseknecht ve Portocarrero, 1998; Kratzsch ve ark., 2002). Leptin reseptörleri Ob-Rb (uzun reseptörler) ve Ob-Ra (kısa reseptörler) olarak ikiye ayrılmıştır. Kısa reseptörlerin (Ob-Ra) sinyal iletiminde rolü çok az ya da hiç yoktur. Beyinde, yağ dokuda ve plasentada bulunurlar. Bu reseptörlerin görevi leptinin plasentadan ve kan-beyin bariyeri (KBB)'nden geçişini sağlamaktır. Uzun reseptörler (Ob-Rb) sinyal dönüştürme kapasitesine sahiptirler. Yoğunluklu olarak hipotalamus ve plasentada bulunurlar. Ob-Rc reseptörlerinin görevi belirlenememiş olup yağ doku ve beyinde bulunurlar. Aynı zamanda leptin için bağlayıcı proteinlerdir. Ob-Re, kalp, plasenta ve yağ dokuda bulunur. Ob-Rf reseptörleri çok az miktarda beyinde bulunur ve işlevleri belirlenememiştir

Leptin hormonu yağ dokusu hücreleri tarafından üretilip dolaşım sistemi içerisine salınır (Frederich ve ark., 1995; Weigle ve ark., 1997); ağırlıklı olarak beyaz yağ dokudan, çok az miktarda da kahverengi yağ dokudan salgılanmaktadır. Etki merkezi hipotalamus olup iştahı (besin alımı) azaltmaktadır (Considine ve ark., 1995). Aynı zamanda enerji tüketimini arttırarak kilo artışını da önlemektedir. Leptin hormonu başlıca yağ dokudan salınmakla beraber plesanta, mide epitelyumu ve hipofiz bezinden de az miktarda salgılandığı gösterilmiştir (Green ve ark., 1995; Hoggard ve ark., 2001).

Leptin pulsatif olarak salınan bir hormondur ve dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır. İnsanlarda diurnal bir ritme sahip olan leptin öğleden sonraları düşük düzeylerdeyken sabah erken saatlerde yüksek düzeydedir (Boden ve ark., 1996a). Kadınlardaki leptin miktarının erkeklerdeki leptin miktarına göre daha yüksek olması; kadınlarda yağ dokusu ve ciltaltı yağ oranının fazlalığıyla açıklanan bir durumdur (Ostlund ve ark., 1996). Kanda serbest ve proteine bağlı olarak bulunmaktadır. Obez bireylerde

yapılan bir çalışmada kandaki leptinin yüksek oranda serbest leptin olduğu gösterilmiştir (Sinha ve ark., 1996; Brabant ve ark., 2000). Leptin aktivitesinden sorumlu olan formun serbest leptin formu olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde görülen serbest leptinin artışı, sorunun leptin eksikliği değil, leptin direnci olduğu hipotezini desteklemektedir (Zhang ve Scarpace, 2006; Enriori ve ark., 2006). Leptin hormonu vücutta birçok sistemin düzenlenmesinde rol oynar (Zhang ve ark., 1994; Pelleymounter ve ark., 1995). İlk olarak tokluk faktörü diye bilinen leptin; hipotalamus, kalp, plasenta, kas, pankreas, karaciğer ve akciğerler, testisler, overler, ince bağırsak ve dalakta reseptörlerinin bulunmasıyla da sadece enerji düzenlenmesinde rol almadığı gösterilmiştir (Pelleymounter ve ark., 1995; Emilson ve ark., 1997; Kamohara ve ark., 1997; Mercer ve ark., 1997; Trayhurn ve ark., 1999).

Leptin genin keşfinden bu yana temel soru bu hormonun vücut ağırlığını nasıl düzenlediği konusundaydı. Leptin hormonun bu düzenlemede beyin yapılarını etkilediği için kan-beyin bariyerini geçerek hipotalamik yapıları etkileyebilmektedir. Leptinin vücut ağırlığını düzenlediği konusundaki doğrulama bu gende meydana gelen hata yani obezite ile ortaya koyulmuştur. Leptin eksikliğinden kaynaklanan durum ilk kez C57BL/6 olarak adlandırılan farelerde (ob/ob) tanımlandı. Leptin eksikliği görülen bu farelerin her iki cinsiyetinin de infertil olduğu ortaya koyulmuştur. Leptin reseptöründe meydana gelen bozukluk ise C57BL/KsJ olarak adlandırılan farelerde (db/db) ortaya koyulmuş ve leptin reseptöründeki bozukluk dolayısıyla ortaya çıkan bu durumdaki hayvanların da infertil olduğu gözlendi (Boden ve ark., 1996b). İkisi arasındaki fark ise leptin reseptörü bozukluğundan ortaya çıkan üreme ve açlık durumu db/db farelerde leptin uygulanması düzeltilemedi.

Yapılan çalışmalarda leptin geninde ve reseptöründe meydan gelen herhangi bir bozukluk çocuklarda obeziteye, yetişkinlerde ise morbid obeziteye ve hipogonadizme neden olur (Chehab ve ark., 1997; Strobel ve ark., 1998). İnsan ve farelerde ya leptin ya da leptin reseptöründeki eksiklik hiperfajik obeziteye yol açarken, leptin eksikliği görülen insan ve farelere leptin uygulanması bu fenotipi tersine çevirmiştir (Coll ve ark., 2007). Bunlara ek olarak aç olan farelere leptin uygulanmasının açlıktan kaynaklanan birçok nöroendokrin bozuklukları ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (Ahima ve ark., 1996).

Metabolik hemostazda leptin hormonun başlıca işlevi vücut yağ oranı hakkında hipotalamusa bilgi göndermektedir, dolayısıyla MSS' inde düzenleme yaparak besin alımı

ve enerji dengesini düzenler. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda vücut ağırlığı kaybı leptin seviyesinde azalmaya neden olurken vücut ağırlığı kazancı leptin seviyesinde artışa neden olur (Considine ve ark., 1997). Ayrıca leptin üretimindeki azalmanın vücut ağırlığı kaybından kaynaklandığı gösterilmiştir (Ahima ve ark., 1997). C57BL/6 farelere leptin eksikliğinden kaynaklanan vücut ağırlığındaki azalmanın oksijen tüketiminde, lokomotor aktivitede ve vücut sıcaklığındaki artıştan ve besin alımındaki azalmadan kaynaklandığı gösterilmiştir. İntraserebroventriküler kanül yardımıyla direk olarak lateral ventriküle leptin uygulanması besin alınımını inhibe etmiştir (Campfield ve ark., 1995).

Leptin uygulanması insanlarda (Heymsfield ve ark.,1999), kemirgenlerde, pirimatlarda (Tang-Christensen ve ark.,1999) ve koyunda besin alınımını düşürmüştür (Halaas ve ark.1995).

Leptin üreme üzerine de etkilidir. Üreme sisteminin gelişimi normal ve *ob/ob* hayvanlarda leptin uygulanması ile uyarılabilir. Bu durum hipotalamik–hipofizer-gonadal eksen ve leptin hormonu arasındaki ilişki ile ortaya koyulmuştur. C57BL/6 farelerde üreme ile ilgili birçok morfolojik ve fizyolojik anormal durumlar ortaya çıkar. Testis ağırlığında düşme, seminifer tübüllerde sperm sayısında ve leyding hücrelerinde azalma görülür (Chehab ve ark., 1997). Dişilerde ise uterusta olgunlaşmama ve yabani türle kıyaslandığında yumurtalıktaki folikül sayısında azalma görülmüştür. Ayrıca bu hayvanlarda lüteinize edici hormon (LH) seviyesinde azalma folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyesinde artma görülmüştür. Ancak vücutta dolaşan LH ve FSH seviyesinde azalma görülmüştür. Leptin hormonunun sadece üremeyi değil aynı zamanda püberteye giriş zamanını etkilediği hakkında da birçok çalışma ortaya koyulmuştur. Düşük seviyede leptin uygulanması, dişilerde püberteye giriş zamanını etkilemiş ve prepübertal dönemde dişilerde leptin uygulanması gonatotropin salgılanmasını arttırarak püberteye girişi hızlandırmıştır (Almog ve ark., 2001). Diğer bir çalışmada ise leptin uygulanması besin alınımını düşürürken püberteye girişi etkilememiştir (Cheung ve ark., 2001).

Günlük leptin salınım ritmi insanlarda ve kemirgenlerde farklılık göstermektedir. Sıçanlarda serum leptin konsantrasyonu aydınlık fazda düşerken karanlık fazda artar (Ahima ve ark., 1998). Leptin insanlarda gün ortasında en düşük seviyede iken gece pik yaparak en yüksek seviyeye ulaşır. Ancak Suriye hamsterı gibi kemirgen türünde gün ortasında en yüksek seviyesine ulaştığı gösterilmiştir ve bu durumun melatonin hormonundan kaynaklandığı söylenmiştir. Çünkü melatonin gece fazında en yüksek

seviyesine ulaşırken leptin gündüz fazında en yüksek seviyeye ulaşmıştır (Gündüz, 2002). SCN lezyonu yapılan Suriye hamsterlarında 24 saatlik periyotta leptin salınımda meydana gelen farklılığın ortadan kalktığı gösterilmiştir (Karakaş ve Gündüz, 2006). Koyunlarda ise leptin hormonunun sirkadiyen olarak salındığı belirlenememiştir (Tokuda ve ark., 2000). Obez ve normal insanlarda leptin yarılanma ömrü 29±4.4 dakikadır. İnsanlarda dişilerde erkeklere göre daha yüksek seviyede leptin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca dişi yavruların kordon kanında bile leptinin yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir. Dişilerde yüksek leptin seviyesinin fazla yağ dokusundan kaynaklandığı düşünülmüştür (McConway ve ark., 2000).

Leptin hormonunun salınımı sirkadiyen bir ritim gösterir. Leptin düzeyi vücut kitle indeksi (VKİ) veya vücut yağ endeksi tarafından belirlenmektedir (Frederich ve ark., 1995; Ma ve ark., 1996), fakat serum leptin seviyesini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. İnsülin (Cusin ve ark., 1995), glukokortikoidler (Slieker ve ark., 1996) ve prolaktin (Gualillo ve ark., 1999) leptin salınımını uyarırken; tiroid hormonları (Escobar-Morreale ve ark., 1997), büyüme hormonu (Florkowski ve ark., 1996), somatostain (Donahoo ve ark., 1997), serbest yağ asitleri (Rentsch ve Chiesi, 1996), uzun süreli soğuğa maruz kalma (Trayhurn ve ark., 1995) ve katekolaminler (Scriba ve ark., 2000) leptin salınımını baskılar. Bazı durumlarda ise leptin miktarı yeterli seviyede olsa bile "leptin direnci" denen bir durum söz konusudur (El-Haschimi ve ark., 2000). Bunun sebebi leptin reseptörlerindeki ya da post-reseptörlerdeki bozukluklardır. Leptinin hipotalamusa etki edebilmesi için KBB'ni aşması gerekmektedir. Bu geçişi sağlayan bir takım fizyolojik bozukluklar yine leptin direncine sebep olabilmektedir. Ob/ob farelerde (leptinden yoksun) leptin hormonunun periferik olarak verilmesi sonucu beklenen leptin etkisi gözlenmezken, sentral olarak verilmesiyle ob/ob farelerin kilo kaybettiği gözlenmiştir (Meier ve ark., 2002; Ziylan, 2003).

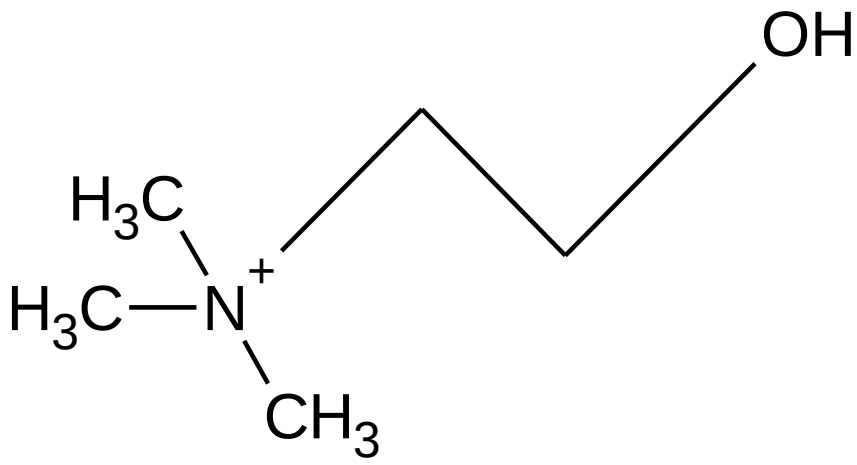
Diğer taraftan Suriye hamsterlerinde leptin seviyesinde benzer şekilde bir diurnal değişim vardır ve beyindeki pineal bezi kandaki leptin konsantrasyonunu salgıladığı melatonin hormonu üzerinden düzenleyici bir etki göstermektedir (Gündüz, 2002). Fotoperiyodun kısalması melatonin salınımını arttırır ve bu artış yağ depolama ve vücut ağırlık artışı için bir sinyal görevi görür. Yağ dokuda depolanan yağ miktarı mevcut enerji miktarını leptin yoluyla beyne iletir. Leptin kemirgenlerde ve insanlarda ritmik değişimler gösterir (Ahima ve ark., 1996; Sinha ve ark., 1996). Ancak Sibirya hamsterleri serum leptin konsantrasyonlarında diurnal bir ritim göstermezler. 16 saat ışıkta (16L) ya da 8 saat

ışıkta (8L) tutulan erkek Sibirya hamsterlerinde serum leptin konsantrasyonu 24 saatlik periyot boyunca değişiklik göstermemiştir (Drazen ve ark., 2000). İnsanlarda ise serum leptin konsantrasyonu gece yarısı ve sabah erken saatlerde en yüksek iken; öğle ve ikindinin erken saatleri arasında en düşüktür (Schoeller ve ark., 1997; Flier, 1998; Wolthers ve ark.,1999).

1.5. Metilleyici Maddeler

1.5.1. Kolin

Kolin, ilk kez 19. yüzyılın ikinci yarısında safradan (Yunanca; chole) elde edildi (Strecker, 1862), yüz yıl kadar sonra da (1966) sentez edildi (Şekil 1.1). Yirminci yüzyılın ilk yarısında 1930lu yıllarda başlayarak diyetteki kolinin önemli olduğu ve kolinin karaciğer yağlanmasının ve pankreası çıkarılmış köpeklerde ölümün önlenmesinde gerekli olduğu keşfedildi (Best ve ark., 1932). 1998 yılında ise, kolin yaşam için "esansiyel" bir madde olarak değerlendirilmiş ve ABD Tıp Enstitüsünün Gıda ve Beslenme Kurul'u [the Food and Nutrition Board (FNB)] tarafından "günlük referans gıda alım" miktarları belirlenmiştir.



Şekil 1.1. Kolinin kimyasal yapısı

Kolin, hayvansal ve bitkisel hücrelerde serbest halde veya lesitin biçiminde bağlanmış durumda bulunur. Karaciğer unu, balık unu, yumurta sarısı, soya fasulyesi küspesi, yonca türleri, bazı tane yemlerde mevcuttur. Kolin; nötral yağların taşınma formu olan lesitinin yapısında yer alır. Karaciğerde patolojik yağ birikmesini önlediği ve yağ, kolestrolün metabolizması üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Ayrıca organik

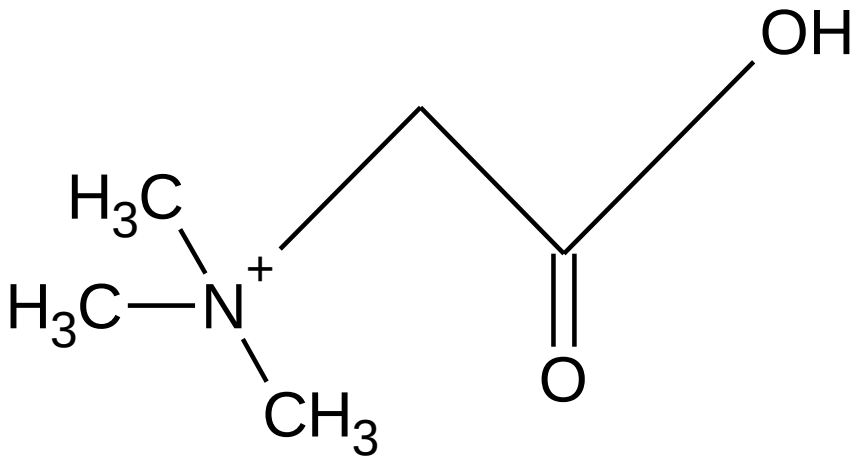
bileşiklere nakledilebilen aktif üç metil kökü kapsar. Kolin gibi değişken metil kökü içeren biyotin, metiyonin, folasin ve vitamin B_{12} arasında metabolik ilişkiler vardır. Ancak metabolizmada bu bileşikler kolinin yerini alamaz.

Kolinin vücutta birçok işlevi bulunmaktadır. Kolin nörotransmitter asetilkolinin sentezinde ve hücre zarının temel yapı taşı olan bazı temel fosfolipidlerin (fosfotidil kolin ve sifingomyelin gibi) sentezinde de öncül madde olarak görev alır. Yüksek dozlarda da asetilkolin reseptörleri ile doğrudan etkileşir. Kolin ayrıca vücutta genel bir metil verici molekül olarak da görev görür ve bu yolla da çok önemli işlevler görür.

1.5.2. Betain

19. yüzyılda şeker pancarı ve ıspanaktan elde edilen betain, trimetilglisin olarak da isimlendirilir (Şekil 1.2). Betain bağırsağın duedonum kısmından emilir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda yemek tüketiminden 1-2 saat sonra serumda pik bir artış göstererek hızlı bir emilim ve dağılımı olduğu belirlenmiştir. Betainin sindirim kanalında emildiğini ancak sindirim kanalı hücre içi seviyede ¾'ü kadarının kalabileceği bildirilmiştir (Weigand ve Kirchgeessner, 1981). Hücre içi birikimi aktif ve pasif taşıma sistemi yoluyla meydana gelmektedir.

Betain karaciğer ve böbrek hücrelerinin mitokondrilerinde oluşan bir dizi enzim reaksiyonu (transmetilasyon) yoluyla katabolize edilir ve atılma yoluyla değil metabolize edilerek elimine edilir. Öncelikli fizyolojik görevi metil donörü (transmetilasyon) ve osmolit olarak hareket etmektir. Bir osmolit olarak (dipolar zvitteryon özellikleri) hücre içi su tutulmasını artırarak hücre içi enzimleri korur. Bir metil donörü olarak ise betain; metiyonin döngüsüne katılır (başlıca karaciğerde olmak üzere) ve daha ileride karnitin ve kreatin gibi esansiyel maddelerin sentezi için transmetilasyon reaksiyonlarında kullanılır (Kidd ve ark., 1997). Ayrıca betainin atletizim yapan kişilerin performanslarını iyileştirdiği ve onları korumak için diğer iç organlarda (mide, karaciğer, böbrek ve kalp) biriktiği görülmüştür.



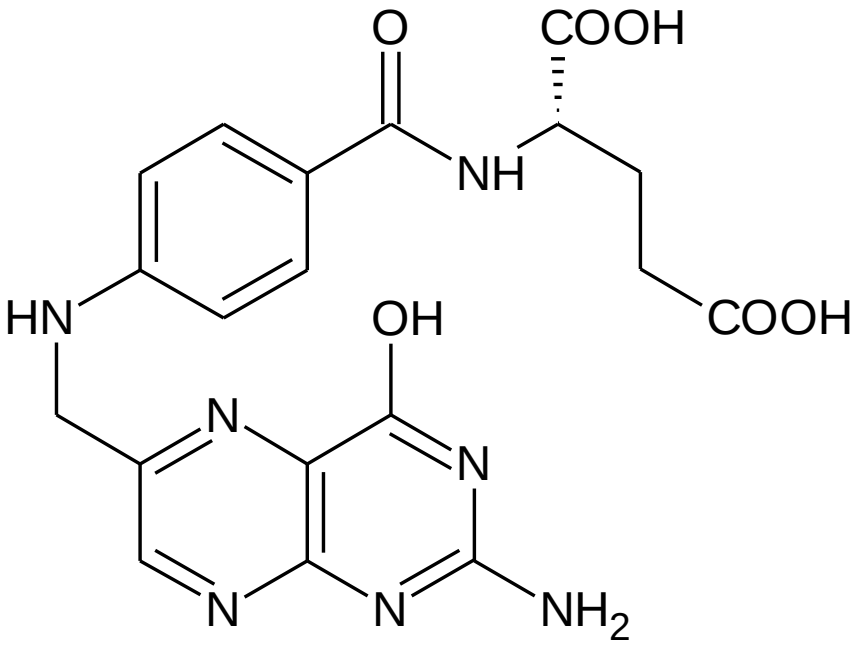
Şekil 1.2. Betainin kimyasal yapısı

1.5.3. Folik asit

B grubundan olan bu vitamin B_9, ıspanak yapraklarından keşfedildi. Latincede *folum* yaprak manasındadır. Yeşil yapraklarda yaygın olarak bulunduğundan bu ad verilmiştir (Mitchell ve ark., 1941). Özellikle yeşil sebzelerde ve ıspanak yapraklarında çok bulunan bu vitaminin adı Folium'da yani yaprakta bulunan asit anlamına gelmektedir. Diğer B kompleksi vitaminlerinde olduğu gibi folik asit mayada da bol miktarda bulunur. Sarı renkte kristal halde bir maddedir, suda çok az erir, alkali ortamlarda kolay çözünür. Folik asitin yapısı başlıca üç organik maddenin birleşmesinden meydana gelir. Bunlar Pteridin, *p*-Aminobenzoik-asit ve glutamik asitlerdir (Şekil 1.3).

Folik asit, hücre yapı taşlarının ve dokularının oluşumunda etkilidir. Özellikle hücre bölünmesinde ve hücrenin genetik yapısının oluşmasında önemli rol oynar. Bu nedenle gebeliğin erken evrelerinde, bebeğin merkezi sinir sisteminin gelişimi için mutlaka gerekli olan bir maddedir. Embriyo, gebeliğin 2. ve 12. haftaları arasında yeterli folik asit alamazsa beyin ve omurilik ile ilgili anormallikler (nöral tüp defektleri) başta olmak üzere doğumsal gelişim bozukluklarının görülme riski artar (Bower ve Stanley, 1989).

Günlük olarak önerilen folik asit alımı 400 μg'dır. Daha az alımlar yetersizlikle sonuçlanırken, yüksek miktarlarda alımlar toksik etki yapmaktadır (Ferguson, 2006).

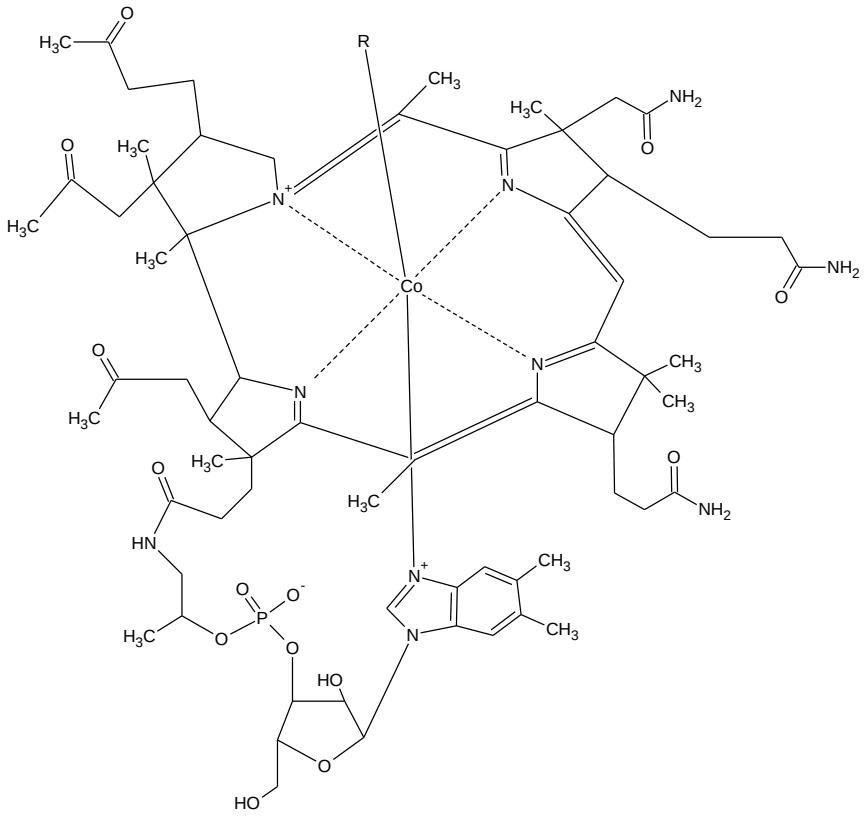


Şekil 1.3. Folik asit kimyasal yapısı

Folik asit; histidin, serin, metiyonin ve pürin gibi metabolitlere çeşitli karbon gruplarının katılması ya da çıkartılmasında koenzim olarak rol oynar. Tiamin, adenin, guanin sentezi için gereklidir. Bunun yanında bazı amino asitlerin (serin), kolinin ve nükleik asitlerin yapısında bulunur. Folik asit, biotin ve vitamin B_{12}'nin yanında eritrosit ve lökosit oluşumunda rol oynar. Folik asit ve/veya vitamin B_{12} alımı yetersizliğinde DNA metilasyonu bozulur, DNA yapısına urasil girişi artar, serum ve dokularda homosistein ve S-adenozilhomosistein düzeyleri artar (Bottiglieri, 2005; Abou-Saleh ve Coppen, 2006).

1.5.4. Vitamin B_{12}

Vitamin B_{12}, ilk olarak 1948 yılında izole edildi ve pernisiyöz anemiyi durduran vitamin olarak tanımlandı (Rickes ve ark., 1948). B_{12} vitamini kobalt içerdiği için parlak kırmızı kristal yapısındadır (Şekil 1.4). B_{12} vitamini, DNA sentezi, eritrosit üretimi ve miyelin kılıf sentezi gibi birçok olayda folik asitle birlikte çalışmaktadır. Miyelin kılıfı sinir hücrelerinin dışını sarar ve sinir hücreleri boyunca sinyal iletimini hızlandırır. Besinlerdeki B_{12} vitamininin emilebilmesi için mideden intrensek faktör salgılanır. Bu da ince barsaktan B_{12} emilimini arttırır (Watkins ve ark., 2009).



Şekil 1.4. Vitamin B_{12} kimyasal yapısı

B_{12} vitamini sadece hayvansal gıdalarda bulunur. En zengin kaynaklar; karaciğer ve dalaktır. Ayrıca, böbrek, midye, süt, yumurta, balık (uskumru, sardalya, dil balığı), peynir ve et de B_{12} açısından zengindir. Vejeteryanların diyetine, B_{12} vitamini eklemesi önerilir. B_{12} vitamini karaciğer, böbrek ve diğer dokularda depolanabilmektedir.

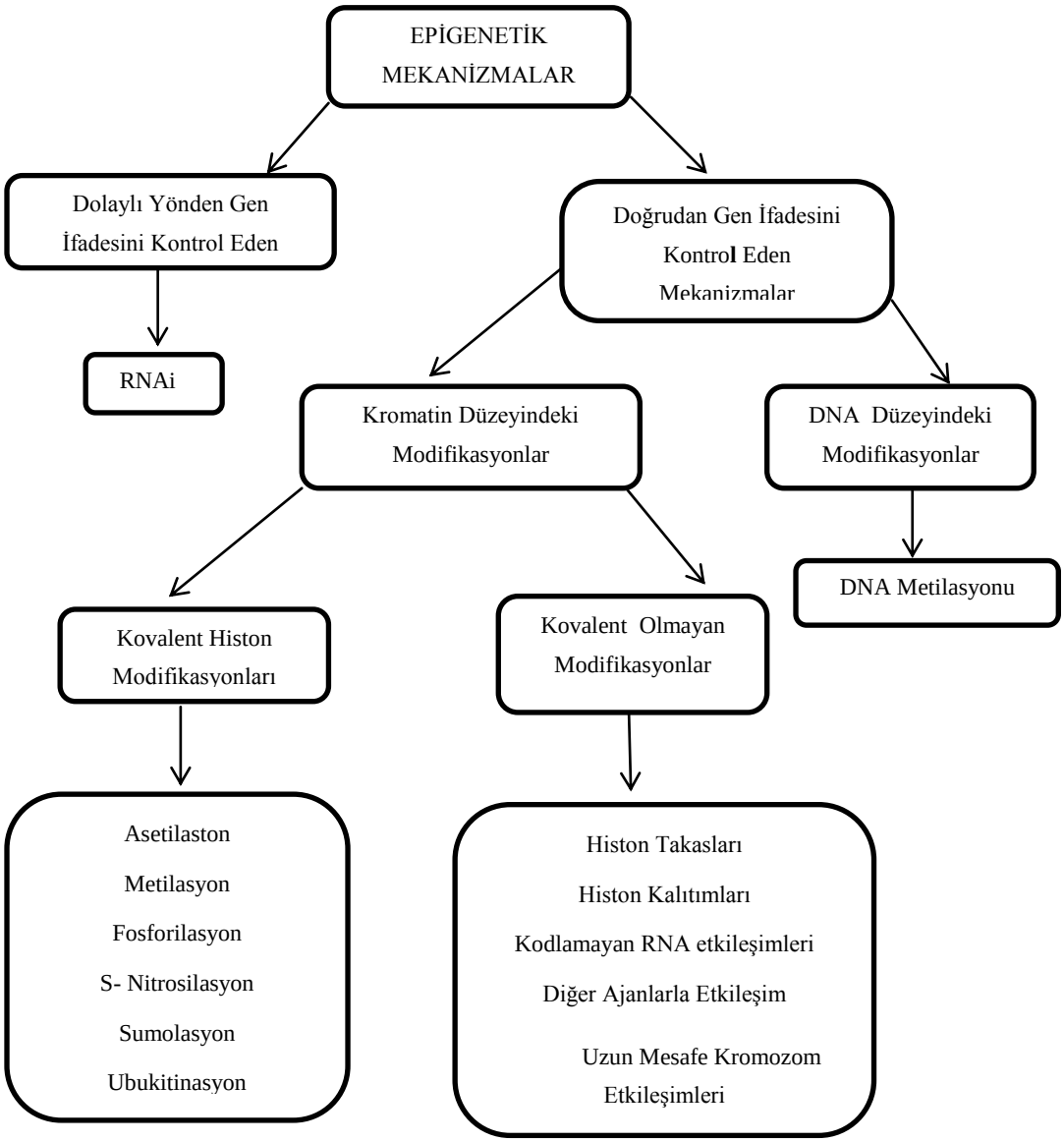
B_{12} vitamini folik asit gibi metil grubu vericisidir. Homosistein metabolizmasında, enerji metabolizmasında, bağışıklıkta ve sinir sisteminde önemli fonksiyonları vardır. Homosistein hem aterosklerozda hem de osteoporozda rol alan önemli bir bileşiktir. Homosistein artışı kalp krizi için bağımsız bir risk faktörüdür. Kalp krizi geçirenlerin % 20-40'ında homosistein seviyesi yüksektir. Homosisteinin zararsız hale dönebilmesi için folik asit, B_{12} ve B_6 vitaminine gereksinim vardır. Folik asit ancak, yeterli düzeyde B_{12} ve B_6 vitamini olduğu zaman, homosistein seviyesini düşürebilmektedir. Bu yüzden, bu üç vitamini birlikte almak en mantıklı olandır (Abou-Saleh ve Coppen, 2006).

Kimyasal reaksiyonlarda B_{12} vitamini, folik asidi tekrar aktive etmekle görevlidir. Sınırda folat eksikliği olanlarda, B_{12} eksikliği, folat yetmezliğine yol açabilir (Eren ve ark., 2007). Yüksek doz folik asit alımı, B_{12} eksikliğini gizleyebilir. Çünkü folik asit;

eritrositteki değişikleri önleyebilirken, beyindeki B_{12} eksikliğini düzeltemez (Bottiglieri T., 2005).

1.6. Epigenetik Değişiklikler

Epigenetik tanımı ilk kez 1942 yılında Conrad Waddington tarafından ekspresyon değişiklikleri olarak tanımlanmıştır (Bird ve ark., 1985; Egger ve ark., 2004). Epigenetik; genotipik değişikliklerden kaynaklanmayan gen ekspresyonundaki farklılıkları inceleyen bilim dalıdır (Holliday, 2006; Martin ve Zhang, 2007). Epigenetik mekanizmalar doğrudan ve dolaylı olarak kendi içinde gruplandırılır (Şekil 1.5).

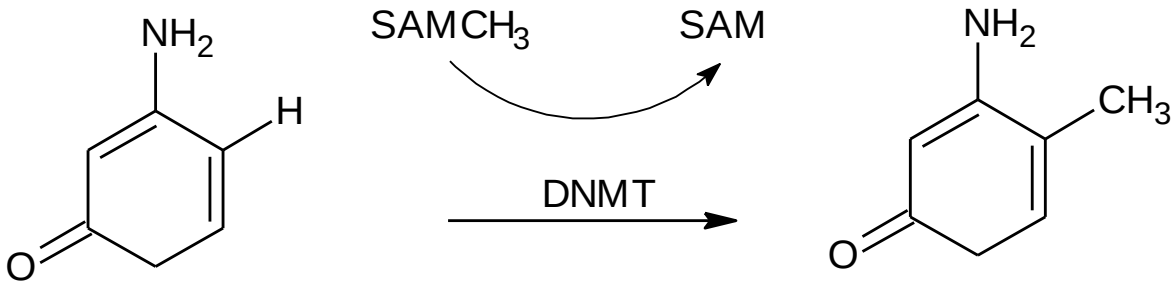


Şekil 1.5. Epigenetik mekanizmalar

1.6.1. DNA metilasyonu

Metilasyon, memeli genomunda yalnızca CpG dinükloidlerinde guanozine göre 5' lokalizasyon gösteren sitozin bazlarında meydana gelir (Strathdee ve Brown, 2002). Sitozin bazının 5. Karbonuna metil grubu (-CH3) eklenmesiyle, 5-metilsitozin (5-MeC) oluşur (Jones ve Takai, 2001). Memeli genomda tüm sitozinlerin % 3-4'ü metile halde bulunmaktadır. Transkripsiyon faktörleri metile olan bu bölgelere bağlanmadıklarından, DNA metilasyonu doğrudan Mrna transkripsiyonun baskılanmasına neden olur. Memeli dışındaki canlılarda metilasyon düşük oranlarda CpNG, CC (a/t)GG, CpA ve CpT dizilerinde de meydana gelir. Ayrıca, *Escherichia coli* bakterisinde sitozinin dışında adenin de metillenir (Novik ve ark., 2002). Memeli genomunda sitozin metilasyonunun önemli olduğu bölgeler CpG adaları, G+C izokorları ve CpG sıcak noktalarıdır.

DNA modifikasyonlarının en çok bilineni ve işlevsel olanı DNA metilasyonudur. (Waterland ve ark, 2007). Omurgalılarda tipik olarak CpG bölgelerine DNA metiltransferaz enzimi ile bir metil grubunun bağlanması sonucunda gerçekleşir (Şekil 1.6). Metil grubu DNA'nın sitozin bazının pirimidin halkasının 5 numaralı karbonuna eklenir. Metil vericisi olarak S-Adenozil Metiyonin (SAM) görev yapar. Erişkin somatik dokularda DNA metilasyonu tipik olarak CG dinükleotit dizilerinde meydana gelir. CpG dışı metilasyon embriyonik kök hücrelerde hakimdir (Bond ve Finnegan, 2007; Waterland ve ark, 2007). Metilasyon DNA'nın inaktive olmasına neden olarak protein ekspresyonunu engelleyen bir sistemdir (Cummings ve Klug, 2002).



Sitozin 5' - Metilsitozin

Şekil 1.6. DNA metilasyonu reaksiyonu

1.6.1.1. DNA metilasyonunun fonksiyonu

DNA metilasyonunun bilinen iki önemli fonksiyonu bulunur:

1. Gen ifadesinin baskılanması

2. Genom güvenliği ve yapısal bütünlüğünün korunması

Gen ifadesinin baskılanması; 5-MeC'deki metil grubu baz eşleşmesini, yani DNA replikasyonunu etkilemez; fakat, DNA'nın büyük oluğuna çıkıntı yaptığından dolayı protein-DNA etkileşmesini etkiler (Robertson ve Wolfee., 2000; Jones ve Takai, 2001). Bu nedenle, omurgalı genomundaki metilasyonun transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını engelleyerek, bu yolla transkripsiyonun susturulmasına yol açar.

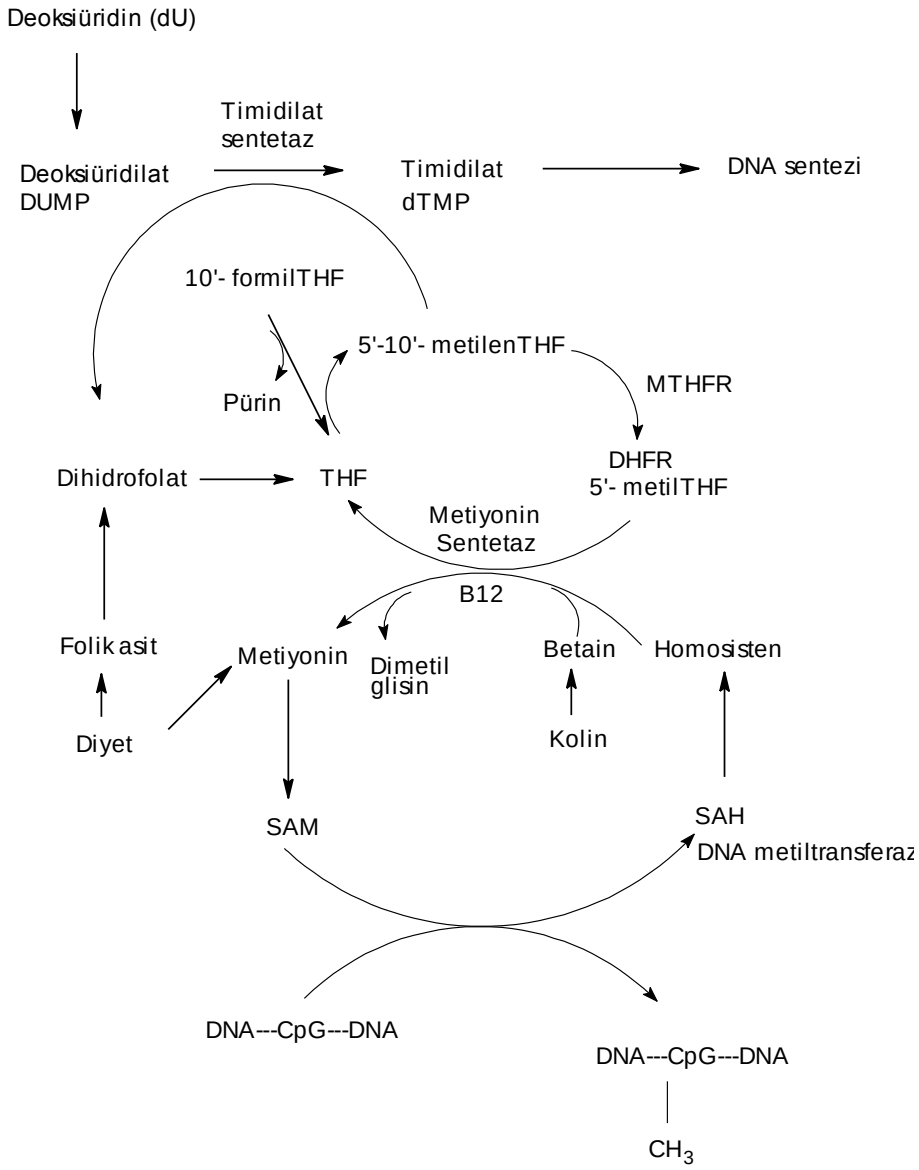
Metilasyon kanserin erken teşhisi, sınıflandırılması, prognozu ve tedavisiyle ilgili önemli bilgiler verdiğinden, son yıllarda kanser araştırmalarında da önemli bir yer tutmaktadır.

1.7. Metil Donör Beslenme

DNA metilasyonu C-5 pozisyonunda DNA nın CpG dinükleotidleri (sitozin-fosfat-guanin) içerisinde sitozine kovalent bağla bağlanmış metil gruplarının bulunmasıdır. Metillenmiş CpG bölgelerini tanıyan metile duyarlı proteinler bu bölgelere bağlandığında gen ekspresyonu ve transkripsiyon bozulur. Hipermetilasyon hücre açısından çok önemli olmayan proteinlerle ilgili genleri baskılarken, tümör baskılayıcı genlerin promotor bögelerindeki anormal hipermetilasyon çeşitli kanserlerin ortaya çıkmasına neden olur. Global hipometilasyon ise baskılanmış durumdaki protoonkogenleri aktive ettiğinden kanser ile ilişkilidir. Kontrollu metabolik beslenme çalışmalarında orta derecede düşük folat alımı ile global hipometilasyon bulunmuş olup diyet, metilasyon ve kanser ilişkisine işaret etmektedir. CpG bölgelerindeki metilasyon gen ekspresyonunu etkilediği gibi bölgesel kromatin katlantılarını etkileyebilmektedir. Kromatin ne denli sıkı katlandı ise genin eksprese olma şansı da o denli azalmaktadır (Kauwell, 2005).

Metilasyonun gen ekspresyonunu etkilemesi ve bunun nesilden nesile aktarılıyor olması dolayısı ile besinlerin gen düzenlenmesi üzerinde çeşitli etkileri olabilir. Örneğin folat, vitamin B_{12}, kolin, betain ve metiyonin metil gruplarını sağlamada donör olabilir. Agouti farelerine metil donörce zengin diyet (folik asit, vitamin B_{12}, kolin, betain) verildiğinde yavrularının fenotipinin etkilendiği gösterilmişir (Wolff ve ark., 1998). Hamilelik öncesi, hamilelik süresi ve laktasyon döneminde bu şekilde beslenen farelerin yavruları kahverengi kürkle, bu şekilde beslenmeyen farelerin yavruları ise sarı kürkle doğmaktadır. Hücre düzeyinde yapılan çalışmalarda agouti geninin dizisinde değişiklik olmadığı, kürk rengi değişikliğinin CpG bölgelerindeki metilasyon artışına bağlı olduğu ortaya konulmuştur. Agouti proteini obezite, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile birlikte

olduğundan artmış metilasyon bu gen ekspresyonunu düzenleyerek yavru farelerin sağlığı üzerinde olumlu etki yapar (Kauwell, 2005; Trujillo ve ark., 2006). Histon proteinlerinin uç kısımları ametile, metile veya fosforile olabilir. Bu modifikasyonlar kromatin yapısını etkiler ve böylece yakın komşuluğundaki genlerin aktivasyonu etkilenir (Kauwell, 2005).



Şekil 1.7. DNA sentezi ve metilasyon ilişkili basitleştirilmiş folat metabolizması yolağı (5-metiltetrahidrofolat şeklindeki folat, aralarında DNA'nın da olduğu birçok biyolojik metilasyon reaksiyonunda metil grup donörü olan SAM sentezi için homositeinin metiyonine dönüşümünde rol oynar. B12: vitamin B12, DHFR: dihidrofolat redüktaz, CH_3: metil grubu, CpG: sitozin guanin dinükleotid dizilimi, MTHFR: metilentrahidrofolat redüktaz, SAH: S- adenozilhomosistein, SAM: S-adenozilmetiyonin, THF: tetrahidrofolat).

Epigenetik olaylar besin gibi çevresel faktörlerin biyolojik süreci ve fenotipi nasıl etkilediğini açıklama yollarından biridir. Metilasyonun derecesi ortamda metil donörü ve metil transferaz bulunmasına bağımlıdır. Kanserde DNA hipometilasyonu sıklıkla saptanan bir bulgudur. Sıçanlara kronik olarak metiyoninsiz ve kolin içermeyen diyet verildiğinde karaciğerde tümör gelişmektedir. Diyete ilişkin çeşitli faktörler S-adenozil metiyonin aktivitesi için gerekli metil gruplarının sağlanması ile ilişkilidir. Diyet DNA metiltransferaz aktivitesini modifiye edebilir. DNA demetilasyon aktivitesinde artma olabilir. DNA'nın metilasyon durumu normal ve kanserli hücrelerde çeşitli besin ögelerine yanıtı değiştirebilir. Agouti fare modelinde anneye kolin, betain, folik asit, vitamin B12, çinko, metiyoninden zengin diyet verildiğinde DNA metilasyonu arttırılabilmekte ve yavruların kürk rengi değişmektedir. Bu değişiklik obesite, kanser ve diyabet riskinin azalması ile birliktedir. Bu gözlem intrauterin yaşamda bazı diyetsel yaklaşımların sadece embriyonun gelişimini değil ileri yaşlardaki bazı hastalık risklerini de etkileyebildiğini göstermektedir (Yajnik ve Deshmukh, 2008).

Epigenetik ekspresyonun üçüncü mekanizması genomik imprinting'tir. Normalde aynı genin bir kopyası anneden bir kopyası da babadan alınır ve aynı derecede eksprese olurlar. Genomik imprinting'de ya babadan ya da anneden gelen genler somatik hücrelerde ekspresyon açısından diğerlerine üstünlük sağlar. Diğer bir deyişle bir allel diğerine göre ya tamamen ya da kısmen sessiz kalır. Genomik imprinting'teki bozukluklar her iki allelin ekspresyonu veya sessiz kalması ile sonuçlanır. Örneğin Prader Willi ve Angelman sendromunda genomik imprinting'e uğramış genlerin farklı metilasyonlarının rolü vardır (Kauwell, 2005).

Gen ekspresyon kalıpları canlılarda fiziksel ve gözlenen özellikleri temsil eden bir fenotip ortaya çıkarır (saç rengi, ağırlık, hastalık bulunup bulunmaması gibi). Fenotipik özelliklerin tek başına genler tarafından ortaya çıkarıldığı düşünülmemelidir. Fenotipik ekspresyon beslenme tarafından etkilenebilir. Örneğin diyet kolesterol düzeyi ve dağılımını, homosistein düzeylerini ve obesiteyi etkilediği ve bu yanıtların bir bireyden diğerine farklılıklar gösterdiği bulunmuştur. Nutrigenomik bilinen beslenme yaklaşımlarından farkı diyete yanıt veya fenotipi incelemesi ve diğer bireylerle karşılaştırmasıdır. Oysa ki klasik beslenme anlayışında her bireyin genetik olarak benzer olduğu varsayılmıştır (Fogg-Johnson ve Kaput, 2003).

1.8. Maternal Transfer

Memelilerde; maternal faktörler; plasenta yoluyla, ağız sütüyle ve normal emzirme süresinde verilen sütle anneden yavruya transfer edildiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Glezen, 2003; Lemke ve ark., 2004). Diğer omurgalılardan kuşlarda, sürüngenlerde ve balıklarda, maternal etkiler yavrulara yumurtlama yoluyla aktarılır (Bly ve ark., 1986; Schumacher ve ark., 1999; Grindstaff ve ark.,2003).

Fotoperiyodik bilginin anneden yavruya maternal olarak aktarıldığını gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Fetüse fotoperiyodik bilginin maternal transferi ilk kez dağ sıçanında *(Microtus montanus)* gösterilmiştir (Horton, 1984). Daha sonra Sibirya hamsterı *(Phodopus sungorus)* (Stetson ve ark., 1986) ve çayır sıçanında (*Microtus pennsylvania*) (Lee ve Zucker., 1988) gösterilmiştir. Dağ sıçanının üreme sisteminin gelişimi doğum öncesi fotoperiyodun değiştirilmesiyle ve yeni doğan yavruların farklı gün uzunluğuna (14L) aktarmasıyla farklılık göstermiştir (Horton, 1984). Ayrıca 16Lden 14L' e transfer edilen erkekler gonadal küçülme gösterirken, 12L fotoperiyodundan 14L'ye transfer edilen erkeklerde gonadal büyüme daha hızlı olur. Benzer olarak 10Lve 12L fotoperiyodunda doğan yavrular 14L'e transfer edildiklerinde testis büyüklüğü artarken, 16Lden 12L ve 10L'e transfer edilen yavrularda testis gelişiminin inhibe olduğu yapılan çalışma ile ortaya konulmuştur (Horton, 1985).

Sibirya hamsterları ve dağ sıçanından farklı olarak Golden hamsterlarda doğum öncesi gonadal gelişim maternal etkilerden bağımsızdır (Davis ve Menaker., 1980). Benzer olarak Türkiye hamsterlarında doğumdan önce fotoperiyodik bilginin alımı önemli değildir. Bunun yerine emzirme sonrası fotoperiyod uzunluğuna bağlı olarak gonadal olgunlaşma ortaya çıkar (Gündüz ve Stetson, 1998).

Fotoperiyodik bilginin maternal olarak aktarıldığını kesin olarak ortaya çıkarmak için pineal bezi ortadan kaldırılmış ya da işlevi bozulmuştur. Bunun sonucunda yavruda bilgi aktarımının engellendiği gösterilmiştir (Elliott ve Goldman, 1989).

Hamilelik süresince dişilerde leptin konsantrasyonu hamileliğin ilk gününden doğuma kadar artar, en yüksek konsantrasyona doğurduğu gün ulaşır. Doğumdan sonra bu dişilerde leptin konsantrasyonu laktasyon süresince azalır (Kawai ve ark, 1997). Ayrıca anneye uygulanan besin diyetine bağlı olarak yavrularda serum leptin değerlerinin değiştiği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre normal beslenen anneden doğan yavrularda leptin konsantrasyonu besin kısıtlaması yapılmamış hamile annelerden doğan

yavrulara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. En yüksek leptin konsantrasyonu hamilelikte besin kısıtlaması yapılıp laktasyon süresinde normal beslenen erkek yavrularda görülürken dişilerde görülmemiştir (Zambrano ve ark., 2006). Annede besin diyetine bağlı olarak yavrulardaki vücut ağırlığı değişimi laktasyon süresince besin kısıtlaması yapılan annelerden doğan yavrularda daha düşük olduğu gözlenmiştir (Zambrano ve ark., 2006). Sonuç olarak laktasyon süresi hamilelik süresine göre maternal bilginin aktarılmasında daha önemlidir.

1.9. Suriye Hamsteri

Suriye hamsteri (*Mesocricetus auratus*) (Cricetidae) (Waterhouse, 1839) gün ışığına etkili şekilde cevap veren fotoperiyodik karakteri nedeniyle deneysel olarak tercih edilen bir hayvan modelidir. Plasentalı memelilerden olan Suriye hamsteri kısa gebelik süresine sahiptir. 14 aylık hayvanlarda gebelik süresi 402 saat iken, bir aylık hayvanlarda 373 saattir. Katı genetik kontrol altındaki prepubertal zamanlama beslenme, sıcaklık, yüksek ses gibi birçok etkili uyarıların alındığı çevresel faktörden etkilenir. Fotoperiyot birçok erişkin memelide yıllık üreme döngülerinde, seksüel olgunlaşmada oldukça önemli rol oynar. Suriye hamsterlerinde 12,5 saatten az ışık süresi gonadal atrofiye neden olurken, uzun ışık süresi gonadal gelişmeyi uyarır (Hoffmann, 1979). Ancak puberte öncesi gonadal gelişim ve vücut ağırlığı bu türlerde çevresel fotoperiyottan bağımsızdır (Gaston ve Menaker, 1967)

Güçlü fotoperiyodik özellik gösteren Suriye hamsterlerinde vücut ağırlığı ve yağ içeriği fotoperiyot tarafından kontrol edilir. Yaz ya da ilkbahar aylarında, gün uzunluğunda doğan hayvanlar kısa gün uzunluğunda doğanlara nazaran daha hızlı gelişmişlerdir (Czyba, 1968). Kısa fotoperiyot etkili obezite bu türlerde görülen önemli bir özelliktir (Bartness ve Wade, 1984).

1.10. Çalışmanın Amacı

Bu çalışma ile hamile annelerin metil donör beslenmesiyle, doğan yavrularda lokomotor aktivite, vücut ağırlığı, günlük besin tüketimi ve leptin hormonunda meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Anneden yavruya bilgi aktarımı maternal transfer yoluyla gerçekleşir. Maternal etkiler; annelerin yavrularına sağladığı genetik olmayan faktörlerle; hormonlar, besinler, antikorlarla yavru vücudunda önemli etkiler yapabilirler (Mousseau ve Fox, 1998).

Hamile annenin maruz kaldığı çevresel faktörlerle yavrularında oluşan etkiler fizyolojik olarak da gözlemlenebilmektedir. Hamile annenin maruz kaldığı çevresel faktörlerden bazıları; ışık, ısı, beslenme gibi faktörler olarak sıralanabilir. Fotoperiyodik bilginin maternal transfer ile anneden yavruya iletimi çalışılan bir konudur. Annenin maruz kaldığı fotoperiyodik bilginin yavrunun vücut ağırlığı, testis büyüklüğü gibi parametrelere etkisi incelenmiştir (Karakaş ve Gündüz, 2007).

Daha önce fareler üzerinde yapılan bir çalışmada metil donörle beslenen ve hasta annelerden doğan yavruların sağlıklı olduğu gösterilmiştir (Wolff ve ark., 1998). Bu çalışmanın dışında metil donörle beslenen hamile bireylerden doğan yavruların hormonal ve sirkadyen parametrelerindeki değişimleri gösteren çalışmalar mevcut değildir. Yapılan bu tez çalışmasında maternal transfer aracılığıyla anne ile yavru arasında besinsel iletime bağlı olarak yavruda meydana gelen çeşitli fizyolojik parametreler (vücut ağırlığı, lokomotor aktivite, leptin hormonunda meydana gelen değişimler gib) ele alınmıştır.

Bu çalışma ile metil donör besin grubuyla gebelik dönemi boyunca beslenen annelerden doğan yavrularda leptin hormonunun nasıl salınım göstereceği ortaya çıkarılmıştır. Aynı zamanda yavruların vücut ağırlık değişiminin ve lokomotor aktivitede meydana gelen değişimleri de ilk kez açıklanmıştır.

BÖLÜM 2
ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Hamilelik fizyolojik bir strestir ve bu strese adaptasyon maternal fizyolojik durumun senkronize olmasıyla mümkündür. Dolayısıyla anne sadece enerji, sıvı ve elektrolit dengesini değil hızlı büyüyen organizmanın tüm gereksinimlerini de karşılamalıdır. Maternal-fetal denge kurulmadıkça yetersiz uterusiçi çevre oluşur ve bu da uzun dönem etkileri olan sağlık sorunları yaratır. Bundan dolayı genetik yapı, çevresel faktörler, toksik ajanlar ve beslenme hem annenin sağlık durumunu hem de yavrunun vücut ağırlığını etkiler.

Yaşamın erken dönemlerindeki kritik evrelerde hormonlar, metabolitler ve nörotransmitterlerin uzun dönemde sağlığı etkileyici özellikleri vardır. Fetüsün gelişimi sırasında annenin karşılaştığı olumsuz çevre şartları ve yetersiz beslenme koşulları düşük doğum ağırlığıyla doğan bebeğin ileride Tip II Diyabete yakalanma riskini arttırdığı, dolayısıyla obeziteye yatkınlığı olduğu gösterilmiştir (Hales ve Barker, 1992).

Fetal programlama hipotezine göre uterusiçi, çevre fetusun yaşam ve gelişimine etki eden bir program yaratır. Bu durum yapı ve fonksiyonu etkiler. Aynı zamanda büyümeyi de etkileyen bu programlama vücut yağ dağılımı (adipozite), beta hücre fonksiyonu, hormonlara doku yanıtı ve damarsal esneklik ve reaktiviteyi etkiler. Eğer daha ileri yaşamda çevresel faktörler programlama ile örtüşmezse erişkin hastalıklar oluşur. Programlama uyarısı sadece beslenme faktörleri ile değil, metabolik durum, hormonlar, enfeksiyonlar ve inflamasyonla da belirlenir. Ayrıca doğumdan önceki zorlu çevre şartlarının, yavru bireyde insülin direnci oluşmasına neden olduğu gösterilmiş ve bireyin beslenme davranışının değişimi ile birlikte -yüksek kalorili gıdalara yönelim sonucu- obezite gelişimi açıklanarak ‘Tutumlu Fenotip Hipotezi’ desteklenmiştir (Watve ve Yajnik, 2007). Bu bilgilere ek olarak; epigenetik konusunda yapılan yeni araştırmalar bu fenotipte görülen tutumluluk özelliklerinin kalıtımsal olarak nesiller boyunca aktarılabildiğini öngörmektedir (Stöger, 2008). Bu alanda yapılan kontrollü deneylerden de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yakın geçmişte fareler üzerinde yapılan bir deneyde kronik olarak yüksek yağ oranlı diyetle beslenip obez olan erkek farelerin dişi yavrularında da obezite görülmüştür (Ng ve ark., 2010).

Columbia Ünivesitesi Tıp Merkezi'nden Oded Rechabi, "En belirgin örnek 2. Dünya Savaşı sırasında Hollanda'da yaşanan kıtlık sırasında uzun süre açken doğum yapan kadınların çocukları ve torunları obezite ve diğer metabolik bozukluklara daha yatkın olduğunu söylemiştir.

Bir besin maddesi ağızdan alındıktan sonra metabolize edilerek dolaşıma geçer ve bu besinlerin içinde bulunan mikrobesin ögelerinden folat, kolin gibi maddeler hücre içine girerek metil grubu olarak DNA üzerindeki özel bölgelere yerleşir. Bu metil grubu taşıyan bölgeler gen ekspresyonunu duraklatarak hücre bölünmesini baskılar. Bireylerin yaşamında, hastalıkların gelişiminde; hem genetik hem de epigenetik faktörler sorumludur. Yaş, çevre, ebeveynlerin epigenotipi ve bireyin DNA genotipi birlikte iletişime geçerek hastalıkları oluşturabilir. Çevresel ve besinsel sinyallerle kritik genlerde, kromatin yapısında oluşan epigenetik modifikasyondur. Bu da çevresel ve besinsel sinyaller sonucu değişiklikler gösterir. Konuya ilişkin en iyi bilinen örneklerden biri obeziteye neden olan agouti genini taşıyan anne fareler verilebilir. Bu anneler gebelikleri süresince bazı besin ögeleri ile (metiyonin, betain, folat, vitamin B_{12} gibi) desteklenirse agouti geni baskılanır ve obez fare oluşmaz (Wolff ve ark., 1998).

Ayrıca annenin laktasyon sırasında aşırı yağlı besinlerle beslenmesi yavrularda pre-gestasyonel metabolik anormalliklere ve hiperinsülinemiya yol açmaktadır. Laktasyonda yağlı beslenen annelerin yavruları, laktasyondan sonra normal besinlerle beslenseler de metabolik hastalıklara daha yatkındırlar (Vogt ve ark., 2014).

Annenin gebelik öncesi ve sırasında beslenmesi, vücut ölçüleri ve fiziksel aktivitesi fetusu etkilediği bilinmektedir. Doğum öncesi ve gebelik sırasındaki maternal özellikler, bebeğin yaşam süresini, büyümesini, ölçülerini, vücut kompozisyonunu ve farklı sistemlerin fonksiyonunu etkiler. Gebelik gelişmeden önce ve gebelik sırasında annenin kötü beslenmesi hem embriyo gelişimi ve büyümesini hem de geç gebelik döneminde hipotalamo- pituiter- adrenal aksın hiperaktivasyonuna yol açar. Bunun sonucunda da erişkin yaşta obesite, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve böbrek hastalıkları gelişimine neden olan bir programlayıcı etki yapar (Bouret, 2009).

Annenin makro besin ögelerini alması ile bebeğin ölçüleri arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir. Ama yeşil lifli sebze, meyve ve süt gibi mikrobesin ögelerinden zengin besin alımı yenidoğanın ölçülerini etkiler yani mikronütrient alımı fetal ölçüler ile kuvvetle ilişkilidir. Annenin homosistein yüksekliği ile beraber düşük vitamin B_{12} ve folik

asit düzeylerinin olması da intrauterin büyüme geriliği yapmaktadır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde opteoporoz için bir risk vardır. Gebeliğinde vitamin D ve kalsiyum ile desteklenen annelerin bebeğinde artmış kemik kitlesi ve iskelet büyümesi vardır. Dolayısıyla gebeyken yüksek kalsiyum içeren besinler (süt, süt ürünleri, et, yeşil yapraklı sebze ve meyve) tüketen annelerin bebeğinde toplam kemik mineral dansitesi artmıştır. Benzer olarak folat da aynı şekilde etki yapmaktadır. Annenin folat düzeyi yüksekse, yeşil yapraklı sebze ve süt ürünleri ile fazla beslenmişse bebekte adipozite artar. Yine annenin vitamin B_{12} si düşükse bebekte de düşük vitamin B_{12}, yüksek folat ve artmış insülin direnci saptanır. Sonuçta annenin vücut ölçüleri, metabolizması ve beslenmesi fetal beslenme ve büyümeyi etkiler, doğum ağırlığı ve vücut kompozisyonu da bebeklik ve çocukluk çağında büyümeye etkilidir (Yajnik ve Deshmukh, 2008).

Yağ dokudan salınan leptin hormonu enerji dengesi, enerji korunması ve besin alımıyla ilgili düzenlemelerden sorumludur. Leptin hormonun normal beslenme koşullarında insanlarda ve ratlarda diurnal ritme sahip olduğu yani gece yüksek gündüz ise düşük seviyede olduğu gösterilmiştir (Sinha ve ark., 1996; Ahima ve ark., 1998). Ancak kısa sureli (24-36 saat) açlık durumunda leptin seviyesi düşmüş ve besin alımına kadar düşük seviyede konsantrasyon göstermiştir (Sinha ve ark., 1996). Leptin seviyesinde düşme metabolizmadaki azalma ile birlikte açlık durumunda daha fazla hayatta kalmayı sağlar (Flier, 1998).

Leptin hormonu yalnızca yağ dokundan salgılanmayıp az miktarlarda plesantadan da sentezlenmektedir (Hoggard ve ark., 1997). Leptin reseptörlerinin leyding hücrelerinde, plasenta ve yumurtalıklarda, ön hipofizde bulunan gonadotropik hücrelerde eksprese (ifade) olması leptin ve üreme arasındaki etkinin önemini gösteren bulgulardır (Karlsson ve ark., 1997). Leptin hormonu insanlarda da, kemirgenlerde de açlıkla birlikte bir düşüş göstermektedir (Ahima ve ark., 1996). Bu enerji metabolizmasındaki rolünü gösterir. Besin kısıtlaması ile geciktirilen puberte zamanı tekrar normal beslenme ile normal zamanına çevrilmiştir (Foster ve Olster, 1985). Bu da puberte üzerindeki rolünü gösterir.

Leptin hormonunun keşfinden bu yana enerji dengesi üzerine hipotalamik kontrolün anlaşılması üzerinde yapılan araştırmalarda çok fazla artış gözlenmiştir. Son çalışmalarda birkaç yeni nöropeptid saptandı; bunlar enerji dengesi ve besin alımına etkisi olan nöropeptidlerdir. Bu moleküller ve nöronal sistemleri –reseptör ve ilişkileri- hipotalamik

efektör yol ve adipogenik periferal sistemler arasındaki ilişkileri aydınlatmaya yönelik çalışmalar bulunmaktadır (Catherine ve ark., 2001).

Yüksek yağ ve karbonhidrat ile beslenme, aşırı besin alınımı gece fazında leptin konsantarsyonunu arttırmış ancak gündüz salınım miktarını etkilememiştir (Havel ve ark., 1999). Bunun yanında besin alım zamanındaki gecikme aynı şekilde leptin salınımında da gecikmeye neden olduğu gösterilmiştir (Schoeller ve ark., 1997). Bu durum leptin salınımının besin çeşitliliğinden ve beslenme zamanında etkilendiğini ortaya koymaktadır.

Bazı hayvanlar aktivitelerini düzenlemede çevresel ışığı ve besin varlığını kullanırlar. Besine yönelme yeme zamanı öncesi aktivitedeki artış olarak karakterize edilir. Yapılan bir çalışmada besin beklenti aktivitesi üzerine yaş ve fotoperiyodun etkileri araştırılmıştır (Karakaş, 2011). Fotoperiyodik bilginin maternal olarak aktarıldığı konusunda yapılan çalışmalarda, Sibirya hamsterları ve dağ sıçanından farklı olarak Golden hamsterlarda doğum öncesi gonadal gelişim maternal etkilerden bağımsız olduğu gösterilmiştir (Takahashi ve Menaker, 1980). Benzer olarak Türkiye hamsterlarında doğumdan önce fotoperiyodik bilginin alımı önemli değildir. Bunun yerine emzirme sonrası fotoperiyod uzunluğuna bağlı olarak gonadal olgunlaşma ortaya çıkar (Gündüz ve Stetson, 1998). Fotoperiyodik bilginin maternal olarak aktarıldığını kesin olarak ortaya çıkarmak için ise pineal bezi ortadan kaldırılmış ya da işlevi bozulmuştur. Bunun sonucunda yavruda bilgi aktarımının engellendiği gösterilmiştir (Elliott ve Goldman, 1989).

Kolin veya metabolitlerinin hücre membranında ve yapısal bütünlük için gerekli olduğu ve direk olarak kolinerik sinir iletimi transmembran sinyalinde ve lipit metabolizmasını etkilediği bilinmektedir (Zeisel ve Blusztajn, 1994). Kolin ayrıca diyette metil gruplarının temel kaynağını oluşturmaktadır. Diyetle alınan kolinin nöral tübün oluşmasında hipokampüs gelişiminde karaciğer hücrelerinde ve nöronlarda kanser oluşmasını engellediği daha once yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur (Zeisel, 2000). Daha önce yapılan çalışmalarda kadınlarda 425 mg/ gün; erkeklerde 550mg/gün kolinin alınması gerektiğini göstermiştir (Institute of Medicine, National Academy of Science ,1998). Yapılan diğer bir çalışmada ise yetişkin insanlarda günlük kolin ihtiyacının yetişkin erkeklerde en fazla daha sonra menopozdan sonraki kadınlarda en düşük ise hamilelik geçirmemiş kadınlarda olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaya paralel olarak hamile ratlarda kolin ihtiyacının daha fazla olduğu bulunmuştur. İhtiyacın fazla olması fetusun gelişmesi

için ihtiyaç olduğu ortaya konulmuştur (Zeisel ve ark., 1995). Bu çalışmaya ek olarak ise gelişme sırasında kolin serum konsantrasyonu hamilelerde düştüğü görülmüştür. Ancak fetüs ve yenidoğanlarda serum kolin konsantrasyonunun 6- 7 kat fazla olduğu bulunmuştur (Zeisel ve ark., 1980; Zeisel ve Wurtman, 1981; McMahon ve Farrell, 1985).

Perinatal periyot boyunca ise kolinin kanda arttığı ve beyinde kolin metabolitlerinin konsantrasyonunun yükseldiği bulunmuştur (Garner ve ark., 1995). Ayrıca laktasyon süresinde düşük kolin diyetiyle beslenen dişilerde sütte kolin miktarının normal beslenenlere göre düşük olduğu tespit edilmiştir (Zeisel ve ark., 1982). Bu meydana gelen değişikliklik ise sütte fosfokolin içeriğinde değişmeye neden olmuştur (Zeisel ve ark., 1986; Holmes ve ark., 1996). Ayrıca kolin takviyesinin perinatal periyotta etkili olduğu davranış çalışmalarında kullanılan Morris Su Labirenti ile yapılan çalışmalarda hafıza üzerine etkili olduğu bulunmuştur (Ricceri ve Berger-Sweeney, 1998).

İnsan sütünde bulunan kolinin ise laktasyon süresinin başında en yüksek doğum sonrasında 30 gün boyunca ise düşük olduğu tespit edilmiştir (Zeisel ve ark., 1986). Tüm bunlar dikkate alındığında yenidoğanlarda kolinin orgnanların gelişmesi için gerekli olduğu bulunmuştur (Zeisel, 1992).

Kolin neonatal periyot boyunca ise beyin gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir. Daha önce yapılan çalışmalarda rat yavrularında ekstra kolin takviyesi verildiğinde beyin fonksiyonlarının değiştiği ve bu durumun hafızayı güçlendirdiği bulunmuştur (Meck ve ark., 1988, 1989; Loy ve ark., 1991; Meck ve Williams, 1997).

Embriyo oluşması sırasında nöronların hareketi ve çoğalması üzerine kolinin etkili olduğu gösterilmiştir (Oppenheim, 1991; Thompson, 1995; Merry ve Korsmeyer, 1997). Kolin, metil- folat ve homosistein birbirleri ile yakın ilişkili metabolizmaya sahiptir. Bu metabolizmada metil donör etkili bir maddenin ortadan kalkması diğer metilleyici maddeler üzerine etkili olduğu bulunmuştur. Yapılan bir çalışmaya göre kolin eksik diyetle beslenen ratlarda dokularda total folik asit miktarının ve SAM'ın miktarının (Zeisel ve ark., 1989) azaldığı bulunmuştur (Selhub ve ark., 1991; Varela-Moreiras ve ark., 1992).

Ayrıca anti folat uygulan ratlarda karaciğerde kolin metabolizmasının azaldığı bulunmuştur (Pomfret ve ark., 1990; Selhub ve ark., 1991; Varela – Moreires ve ark., 1992).

Folat bakımından düşük beslenen yetişkin ratların beyninde fosfatidilkolin miktarında düşme olduğu bulunmuştur (Akesson ve ark., 1982). Bundan dolayı hamilelik ve laktasyon süresinde kolin bakımından düşük dişilerde folat homosistein mekanizmasının etkilendiği ortaya konulmuştur. Ayrıca diyette folik asitin fetal ratlarda ön beyinde telencephalon bölgesinde apoptoz ve hücre bölünmesi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Hamilelik boyunca kolinin değerinin düşük folik asitin ise sınırlı değerde olduğu bulunmuştur. (Willoughby ve Jewell, 1968; Qvist ve ark., 1986).

Kolin ve folik asitin beyin üzerinde benzer etkiye sahip olduğundan dolayı metil donör etkili mekanizmada aynı yolu paylaşabileceği gösterir.

Betainin temel fizyolojik görevi osmolite ve metil donör etkili olmasıdır. Osmalite etkili olarak betain, hücreleri, proteinleri, enzimleri çevresel streslerden (yüksek tuzluluk, aşırı sıcak, düşük su) koruduğu (Virtanen; 1995), metil donör olarak ise karaciğer ve böbrekte metiyonin döngüsüne katılldığı yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur.

İnsanda yapılan çalışmalarda betain alındıktan 1 2 saat sonra hızlı bir şekilde serum betain seviyesinin arttığı tespit edilmiştir bu da betainin hızlı bir şekilde emilim özelliği olduğunu göstermektedir (Frontiere ve ark., 1994; Schwahn ve ark., 2003a). Betainin yüksek konsantrasyonu insanlarda ve yeni doğanlarda kolin metabolizması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Davies ve ark., 1998) Betain sağlıklı bireylerde metiyonin oksidasyonu, homosistein remetilasyonu, transmetilasyon ve serum metiyonin seviyesini arttırır. Betain enjekte edilen hayvanlarda kırmızı kan hücrelerinde SAM seviyesini arttığı gösterilmiştir (Niculescu ve Zeisel., 2002).

Betain lipotropik özelliğe sahiptir yani karaciğerde yağlanmayı önler. Sağlıklı ve diyabetik hayvanlarda yapılan çalışmada yüksek yağ içeriği ile beslenen sağlıklı ve diyabetik hayvanlarda kolin ve betainin hepatic steatosisi önlediği bulunmuştur (Best ve Hunstman, 1932; Best ve ark., 1933; Best, 1934). Betainin ayrıca ratlarda sirozu önlediği ve karaciğer kolestrolünü dengelediği gösterilmiştir (Webster, 1942; Best ve ark., 1969). Karaciğer metbolizması ile ilişkili olan betain, rat karaciğerini toksik maddelerden örneği; kloroform (Kim ve ark., 1998; Kim ve Kim, 1998; Kim ve ark., 2003) lipopolisakkarit, (Kim ve Kim, 2002) metotreksat (Barak ve Kemmy, 1982; Barak ve ark., 1982), karbontetraklorit (Junnila ve ark., 1998; Murakami ve ark., 1998; Junnila ve ark., 2000) gibi koruduğu bulunmuştur. Ayrıca hepatik lipidozis ve nekrozisi önlediği bulunmuş, granüllü endoplazmik retikulum, golgi kompleksi, nükleer DNA yapısınının oluşmasında

görev görev aldığı bilinmektedir. Betainin bunların yanında SAM'i arttırdığı ve alanin aminotransferazı düşürdüğü, apopdozisi önlediği gösterilmiştir (Graf ve ark., 2002).

Alkol alımı hayvanlarda metiyonin sentez aktivitesini düşürmede görev alan birçok karaciğer enzimlerinin aktivitesinde görev alır (Finkelstein ve ark., 1974; Barak ve ark., 1993; Barak ve ark., 1996). SAMin normal aktivitesini korumada görevli BHMT aktivitesini arttırır. Betain alımı alkol tüketen hayvanlarda alkole bağlı karaciğer yağlanmasını önlediği hemosisteini düşürdüğü gösterilmiştir (Barak ve ark., 1993; Barak ve ark., 1994; Barak ve ark., 1997). Kalp hastalıkları, felç, alzaimer, nöral tüp hasarları ve diğer metabolik hastalıklara neden olan homosistein birikiminin betain ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Schwahn ve ark., 2003b). Ayrıca betaince zengin diyetle beslenen sağlıklı insanlarda kardiovasküler hastalıklara yakalanma oranı düşük olduğu görülmüştür (Olthof ve ark., 2003).

DNA metilasyonunun kusurlu olması genetik kararsızlığa, yaşlılığa ve kansere neden olur (Newberne ve Rogers, 1986; Cooney, 1993; Blount ve ark., 1997). Betain içeren uygun metilasyon diyeti bu gibi durumları önlediği görülmüştür (Van den Veyver, 2002).

Rasyona betain ilavesi metiyonin ve kolin gibi diğer metil donörüne olan gereksinimi azaltabilir (Siljander- Rasi ve ark., 2003). Ancak bu teorik uygulama pratikte uygulamaya konulmadan önce önemli analizlere bağlı olmalıdır (Matthews ve ark., 2001; Zhan ve ark., 2006). Metiyonin ve kolinin bu idareli etkisi kanatlılarda tüm yönleriyle domuzlarda ise kısmen araştırılmıştır (Pesti ve ark., 1979). Rasyona betain ve metiyonin ilavesinin broyler civcivlerinde birbirlerinin yerine geçebileceğini göstermişlerdir (Florou-Paneri ve ark., 1997).

Alzheimer hastalarıyla yapılmış bir çalışmada, folat ve B_{12} vitamininin kan düzeylerinin düşük olduğu ve beraberinde plazma homosistein düzeyinin yüksek seyrettiği bulunmuştur (Eren ve ark., 2007; Çiftçi ve ark., 2008). Ayrıca, Alzheimer hastalarında folat düzeyinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (Eren ve ark., 2007).

B_{12} eksikliği, anormal lipidlerin birikimine neden olur. Bu anormal lipidlerin, sinir sisteminde birikiminin; B_{12} eksikliğine bağlı nörolojik etkilerden sorumlu olabileceği belirtilmektedir (Burtis ve Ashwood, 1994). B_{12} vitamini eksikliği sonucu sık olmamakla birlikte; ajitasyon, irritabilite, negativizm, yönelim bozukluğu, bellek kaybı, konsantrasyon bozukluğu, dikkat eksikliği, apati, uykusuzluk, kişilik değişiklikleri, halüsinasyon, şiddete meyil, paranoya gibi psikiyatrik belirtiler görülürken; depresyon, bipolar bozukluk, psikoz,

fobi, kronik yorgunluk sendromu, gibi psikiyatrik bozukluklar da gelişebilmektedir (Demet ve ark., 2006).

B_{12} vitamini ve folik asit, merkezi sinir sistemi fonksiyonları için gerekli olan ve çeşitli mekanizmalarla duygu durumunu düzenleyen vitaminlerdir (Bodnar ve Wisner, 2005; Demet ve ark., 2006). B_{12} ve folik asidin eksikliğinin yaşla arttığı, ancak gençlerde de oldukça yaygın olduğu bunun sonucunda da; depresif rahatsızlıklar, bilişsel bozukluklar ve mental konfüzyon, hafıza değişiklikleri, bilişsel yavaşlama, duygulanım bozuklukları, şiddete eğilim, yorgunluk, delirium ve paranoid psikoz gibi nöropsikiyatrik bozuklukların patogenezine neden olduğu birçok araştırıcı tarafından tanımlanmıştır (Dikmen, 2004; Bottiglieri, 2005).

B_{12} vitamini ve folik asit, metabolizmaları birbirleriyle ilişkilidir. Her biri merkezi sinir sistemindeki çeşitli metabolik yollar için gerekli olan vitaminlerdir (Bottiglieri, 2005). Folik asit ve B_{12} eksikliği metilasyonun reaksiyonlarının inhibe olmasına neden olur. Metilasyonun inhibe olması; nöronal membranlardaki fosfolipidlerin metilasyonunun azalmasına ve nöron hücre membranlarının stabilitesinin bozulmasına neden olur. Ayrıca; dopamin, serotonin, nörepinefrin gibi nörotransmitterlerin metilasyonunu da etkileyerek, bunların sentezini ve düzeylerini de etkilediği bilinmektedir (Marengoni ve ark., 2004; Bottiglieri, 2005; Karaman, 2006; Demet ve ark., 2006).

Tüm bunlar dikkate alındığında bu tez çalışmasında; hamilelik öncesi, hamilelik döneminde ve laktasyom boyunca metil donör besinlerle (kolin betain, folik asit ve vitamin B_{12}) beslenen annelerden doğan yavrularda meydana gelen lokomotor aktivite, serum leptin değişimleri, günlük besin tüketim miktarları ve vücut ağırlıklarında meydana gelen değişimler tespit edilmiştir.

BÖLÜM 3
MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Deneylerde kullanılan dişi yetişkin Suriye hamsterleri *(Mesocricetus auratus)* Üniversitemiz Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezine (ÇOMÜDAM) bağlı Hamster ve Gerbil ünitesindeki Suriye hamsteri kolonisinden temin edilmiştir. Çalışmamız 11.01.2013 tarihli 2013/02-19 sayılı etik kurul kararı ile yapılmıştır. Yetişkin olarak ağırlıkları birbirlerine en yakın (100-120 gr) en az 3 aylık dişi ve erkek hayvanlar kullanılmıştır. Çalışmamızda kullanılan hayvanlar plastik kafesler içinde talaş kullanılarak bakılmıştır. Hayvanlar duruma göre 16×31×42 cm boyutlarındaki kafeslere konmuştur. Besin ve su ihtiyacı standartlar içerisinde karşılanmıştır. Odalarda sıcaklık 22 ± 2 ºC olacak şeklide standardize edilmiştir. Hayvanlar fotoperiyot odalarında aydınlık periyotta 200 lüks beyaz florasan ışık altında tutulmuşlardır. Uzun fotoperiyot olarak 14L (14 saat ışık, 10 saat karanlık; ışıklar saat 21:00 – 07:00 arası kapalı) siklusu kullanılmıştır. Hayvan üretim kolonileri de uzun fotoperiyotta tutulmaktadır.

3.2. Deney Düzeneği

Uzun fotoperiyotta (14 saat ışık, 10 saat karanlık) tutulan dişi Suriye hamsterları (n=5) çiftleştirilmeden bir ay önce normal ve metil donör besinle beslendiler, daha sonra aynı fotoperiyotta çiftleştirildiler. Bu gruplardan doğan yavrular da laktasyon süresinden sonra lokomotor aktivite tekerleklerinde aynı besin türleriyle beslenmeye devam edildi. Her iki gruptan doğan yavrularda; lokomotor aktivite, günlük besin tüketimi, vücut ağırlığı ve leptin hormonunda meydana gelen meydana gelen değişimler ölçülmüştür. Çalışma toplam 2 gruptan oluşmaktadır (Çizelge 3.1). Her grup için doğan 10 yavru hayvan kullanılmıştır.

Çizelge 3.1. Deney grupları

Normal Besin İle Beslenen Anneler (n: 5)	**Metil Donör İle Beslenen Anneler (n: 5)**
(n: 10) Yavru	(n: 10) Yavru
Yavrular laktasyon süreci sonunda normal besin ile beslemeye devam edildi	Yavrular laktasyon süreci sonunda metil donör besin ile beslemeye devam edildi

3.2. 1. Grup 1 (Normal beslenme-kontrol grubu)

Kontrol grubunda yetişkin dişi hamsterlar normal besin ile beslenmişlerdir (Şekil 3.1). Günün her saatinde besine ulaşabildiler. Tek olarak kafeslerde barındırılan hayvanlar uzun fotoperiyotta (14L) tutuldular. Besinler ışıkların kapanmasından önce (2100) hayvanlara verildi ve sonraki gün yine ışıklar kapanmadan önce (2100) alındı. Bir günlük süre sonunda alınan besinlerle birlikte kafes içerisine düşmüş besin parçaları da hesaba katılarak günlük tüketimler ölçüldü. 4 hafta süre ile devam eden ölçümler sonucu günlük besin tüketimleri belirlendi. Aynı süre içerisinde haftada bir defa vücut ağırlıkları ölçüldü.

Temel Besin Maddeleri ve Diğer Özellikler		
Su	(% en çok)	12
Ham Protein	(% en az)	24
Ham Selüloz	(% en çok)	7
Ham Kül	(% en çok)	8
HCl'de Çözünmeyen Kül	(% en çok)	2
NaCl	(% en çok)	1
Metabolik Enerji	(en az kcal/ kg)	2650
Makro Elementler		
Kalsiyum	(% en az-en çok)	1,0-2,5
Fosfor	(% en az)	0,9
Sodyum	(% en az- en çok)	0,50-1,00
Mikro Elementler		
Mangan	(% en az)	10
Çinko	(% en az)	4

Şekil 3.1. Normal besin içeriği

3.2. 2. Grup 2 (Metil donör beslenme-deney grubu)

Deney grubunda yetişkin dişi hamsterlar normal besin içeriğine metilleyici maddeler eklenerek yapılan metil donör yemler ile beslenmişlerdir (Şekil 3.2). Günün her saatinde besine ulaşabildiler. Tek olarak kafeslerde barındırılan hayvanlar uzun fotoperiyotta (14L) tutuldular. Besinler ışıkların kapanmasından önce (2100) hayvanlara verildi ve sonraki gün yine ışıklar kapanmadan önce (2100) alındı. Bir günlük süre sonunda alınan besinlerle birlikte kafes içerisine düşmüş besin parçaları da hesaba katılarak günlük tüketimler ölçüldü. 4 hafta süre ile devam eden ölçümler sonucu günlük besin tüketimleri belirlendi. Aynı süre içerisinde haftada bir defa vücut ağırlıkları ölçüldü.

Metilleyici maddeler
5 g Kolin
5 g Betain
5mg Folik asit
0,5 mg B_{12} vitamin

Şekil 3.2. Metil donör besin içeriği (Bir kg normal besine eklenmiştir, (Wolff ve ark., 1998)).

3.3. Lokomotor Aktivite Ölçümü

Doğan hayvanlar aktivite tekerleklerinin bağlı olduğu kafeslere 4 haftalıkken her kafese bir hayvan gelecek şekilde konuldular. Tekerlekler üzerinde bulunan sayaçlar aracılığıyla aktivite ölçümleri otomatik olarak 30 dakika aralıklarla 30 gün boyunca (Lafayetta Instrument Acitiviy Wheel System; IN, USA) bilgisayara kayıt edildi. Aktivite verilerinin analizi AWM - Data Management (Microsoft Excel Add-In) ve Actogram software programları ile yapıldı.

3.4. Hormon Ölçümü

Kan örnekleri leptin hormonu ölçümü için her hayvandan haftada bir defa olmak üzere 1200-1300 ve 0000-0100 saatleri arasında gözün orbital sinüsünden mikro hematokrit tüp (ISOLAB, Herlev, Denmark) aracılığıyla yaklaşık olarak 1-1,5 ml miktarında alındı. Kanlar alınır alınmaz santrifüj (DAIHAN Scientific, Co., Ltd. Model

CF-10; Seul, Kore) yardımıyla serumlar elde edildi. Serumlar analiz zamanına kadar -20 ºC' de saklandı. Leptin hormonu analizi ELISA yöntemiyle yapıldı. Hormon kitleri (Rat Leptin Kit; EZRL-83-K, EMD Milipore Corporation, Billerica, USA) 450 nm dalga boyunda Mikroplate (Thermo Scientific, Multiskan FC Mikroplaka Okuyucu, USA) aracılığıyla okutuldu.

3.5. Vücut Ağırlığı Ölçümü

Normal ve metil donör besin ile beslenen yavrular laktasyon süresinden sonra annelerinden ayrılarak vücut ağırlığındaki değişimler deney süresince haftada bir olacak şekilde tespit edildi.

3.6. İstatistiksel Analizler

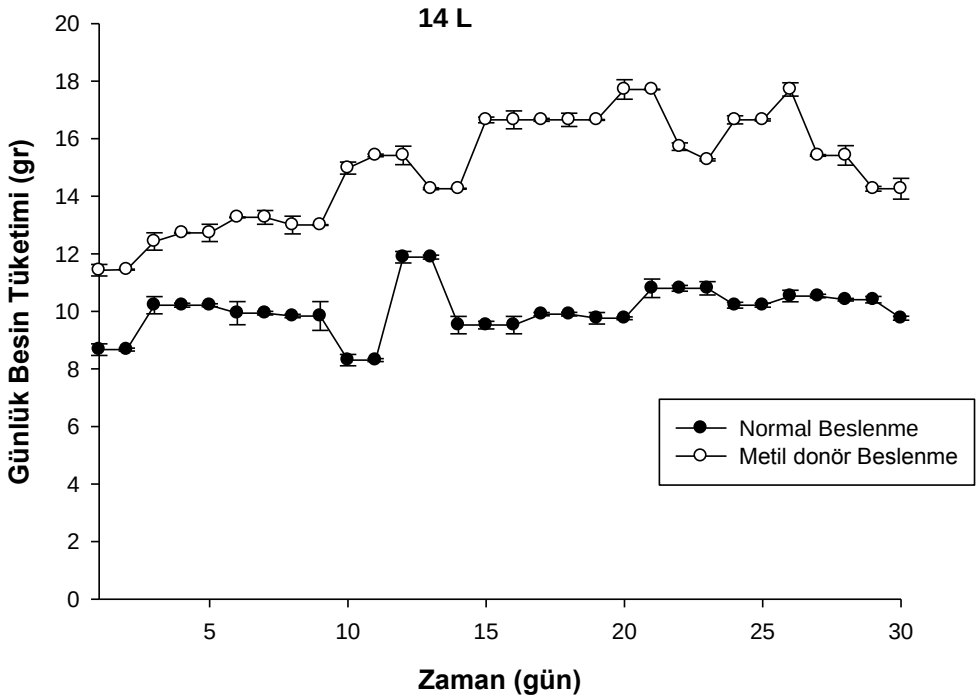
Elde edilen verilen SPSS (Statistic 18) ile analiz edildi. Günlük besin tüketimleri, haftalık vücut ağırlığı değişimleri ANOVA tekrarlı ölçüm testi ile değerlendirildi. Normal Beslenme ve metil donör beslenme grupları arasındaki fark ise t-testi ile tespit edildi. Veriler grafik olarak SigmaPlot 10.0 ile yapıldı. Tüm grafiklerdeki veriler ortalama±standart hata şeklinde ifade edilmiştir. α-anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

BÖLÜM 4
ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Araştırma Bulguları

4.1.1. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının günlük besin tüketim bulguları

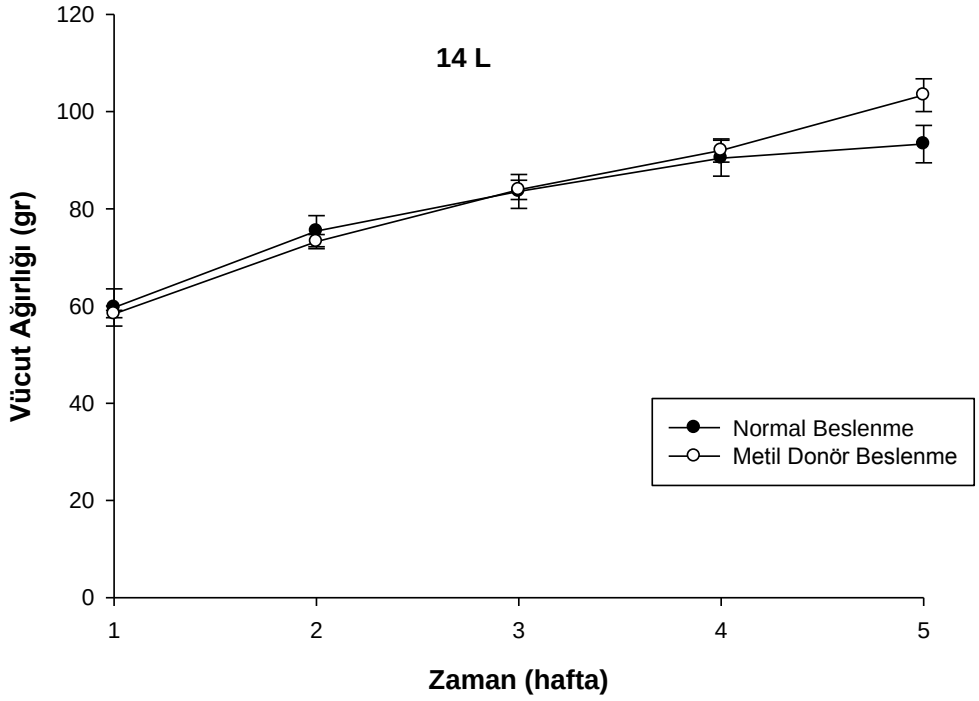
Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavrular bir ay boyunca gün içerisinde ilgili diyetle besinlendiler. Bu gruplara ait (n:10) günlük ortalama besin tüketim miktarları tespit edildi (Şekil 4.1). Normal ve metil donörle beslenen grupların besin tüketimleri arasında önemli bir fark vardır ($p<0,05$).



Şekil 4.1. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının günlük besin tüketim grafiği

4.1.2. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının vücut ağırlığı bulguları

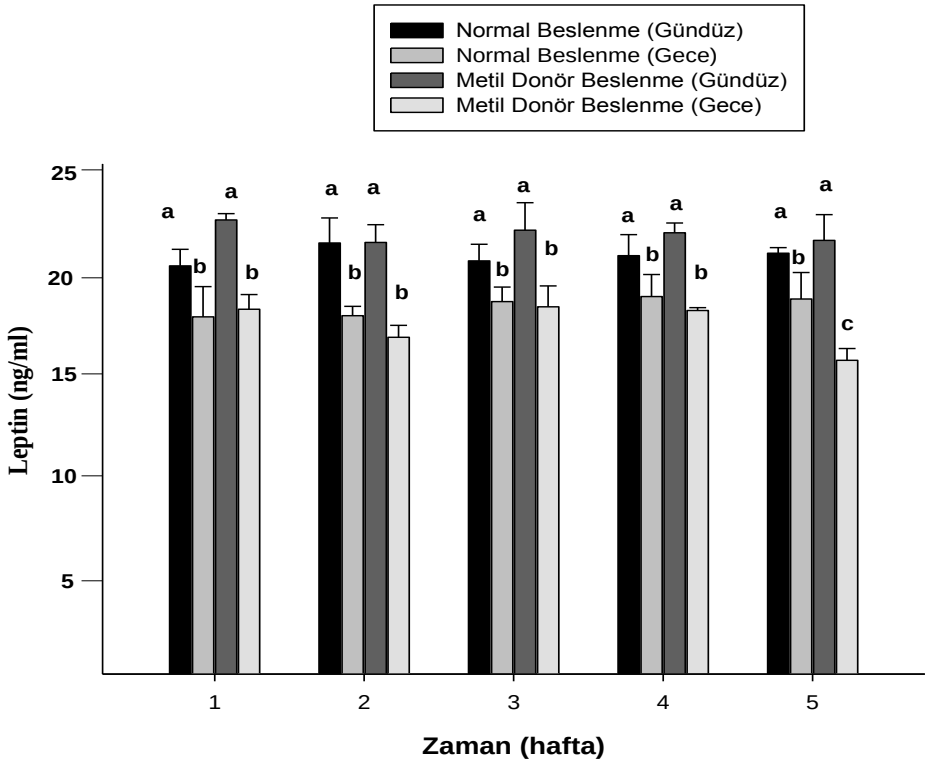
Normal ve metil donör beslenme diyeti uygulanan hamile hamster dişilerden doğan yavruların vücut ağırlığındaki değişimleri haftalık olarak ölçülmüştür (Şekil 4.2). Bu iki grup (n:10) arasındaki haftalık olarak vücut ağırlığı değişiminde önemli bir fark görülmemiştir (p>0,05).



Şekil 4.2. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının vücut ağırlığı grafiği

4.1.3. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının serum leptin bulguları

Normal ve metil donör beslenme diyeti uygulanan hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının (n:10) serum leptin konsantrasyon değerleri haftalık olarak gece-gündüz fazlarında ölçülmüştür (Şekil 4.3). Normal besinle beslenen yavrularda haftalık olarak serum leptin konsantrasyonu gece düşük gündüz ise yüksek bulunmuştur. Metil donör ile beslenen yavrularda serum leptin konsantrasyonu gece düşük gündüz ise yüksek bulunmuştur (p<0,05).

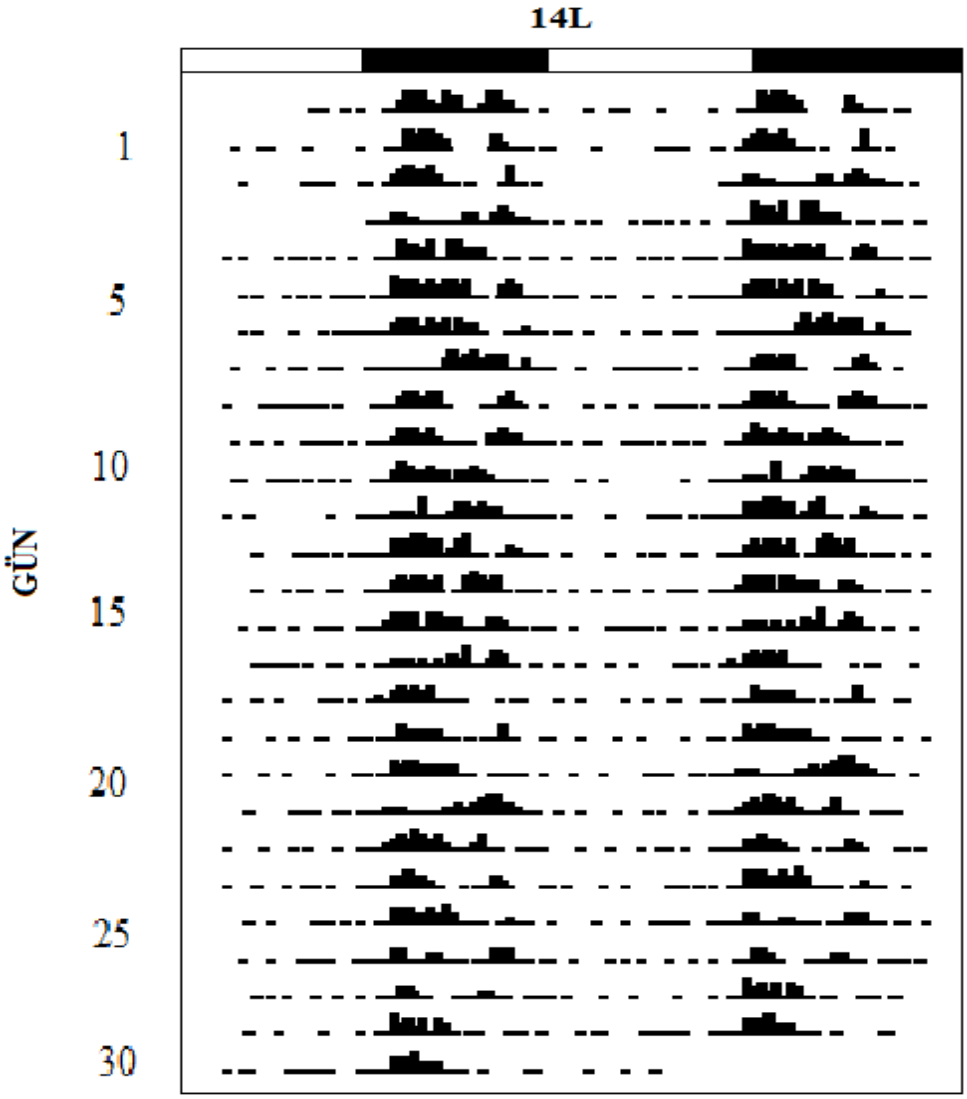


Aynı harfler istatistiksel olarak benzer grupları göstermektedir (p>0,05).

Şekil 4.3. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının serum leptin grafiği

4.1.4. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının lokomotor aktivite bulguları

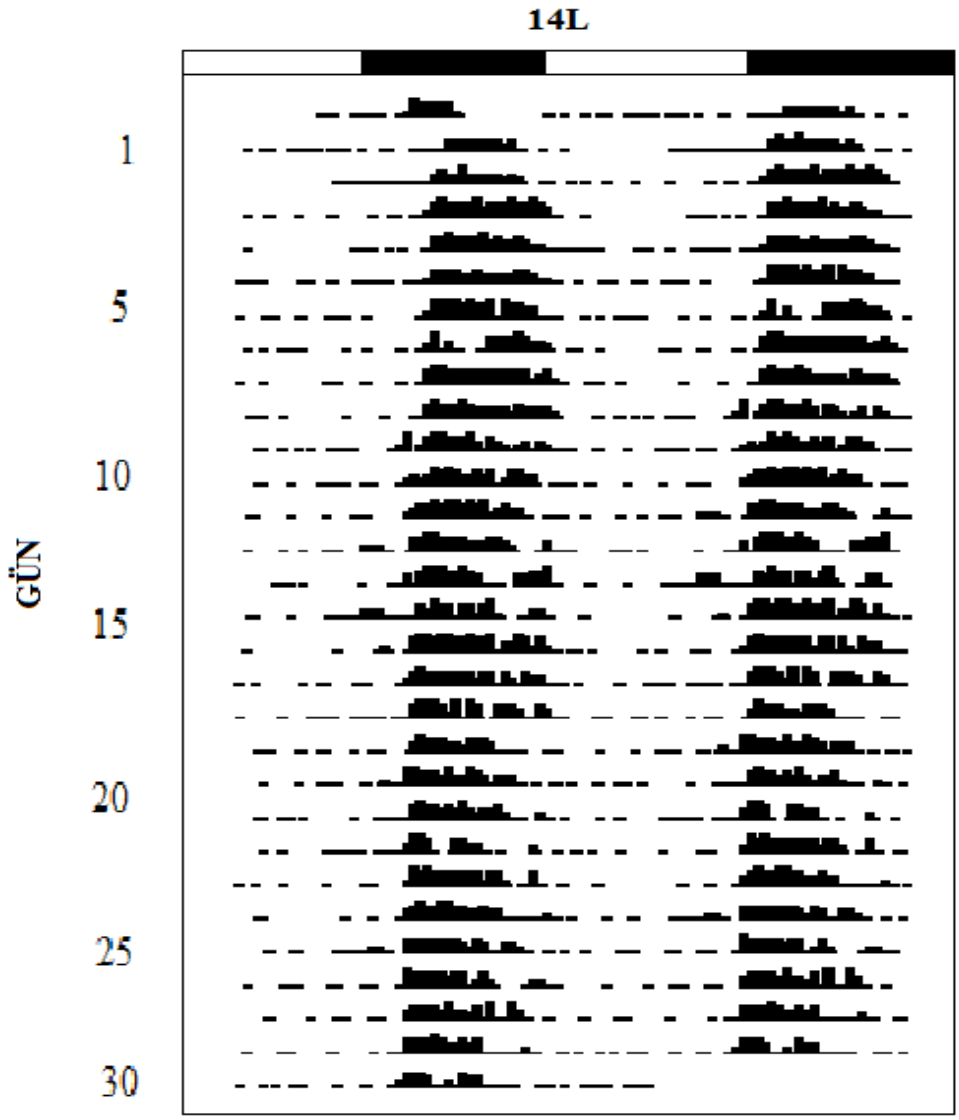
Normal ve metil donör beslenme diyeti uygulanan hamile hamster dişilerden doğan yavruların (n:10) bir ay boyunca lokomotor aktivite değerleri ölçülmüştür. Normal beslenen yavruların lokomotor aktivite değerleri double-plot aktogram olarak analiz edilmiştir (Şekil 4.4). Bu gruba ait yavrularda normal aktivite ritmi görülmüştür.



Şekildeki siyah bar karanlık periyodu, beyaz renkli bar ise aydınlık periyodu, Y ekseni günleri işaret eder (□-aydınlık periyot, ■-karanlık periyot).

Şekil 4.4. Grup 1 (Normal) beslenme diyeti uygulanan hamile hamster dişilerden doğan yavrulara ait double-plot aktogram aktivitesi

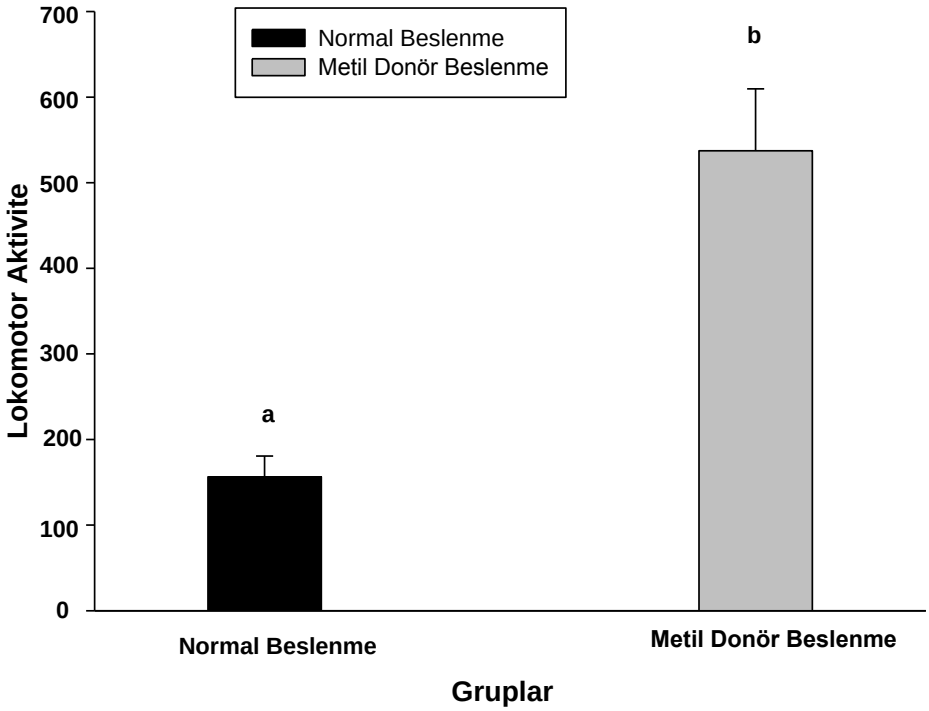
Metil donör beslenen yavruların lokomotor aktivite değerleri double-plot aktogram olarak analiz edilmiştir (Şekil 4.5). Bu gruba ait yavrularda aktivite ritminde artma görülmüştür.



Şekildeki siyah bar karanlık periyodu, beyaz renkli bar ise aydınlık periyodu, Y ekseni günleri işaret eder (□-aydınlık periyot, ■-karanlık periyot).

Şekil 4.5. Grup 2 (Metil donör) beslenme diyeti uygulanan hamile hamster dişilerden doğan yavrulara ait double-plot aktogram aktivitesi

Normal ve metil donör beslenen yavruların lokomotor aktivite değerleri gösterilmiştir (Şekil 4.6). Normal ve metil donör beslenme diyeti uygulanan hamile hamster dişilerden doğan yavruların (n:10) lokomotor aktivite miktarları ölçülmüştür. Metil donor beslenen yavruların lokomotor aktivite miktarlarında önemli bir artış görülmüştür ($p<0,05$)



Farklı harfler istatistiksel olarak gruplar arasında farklılığı göstermektedir ($p>0,05$).

Şekil 4.6. Normal ve metil donör beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavru gruplarının lokomotor aktivite değerleri

4.2. Tartışma

Anneden yavruya bilgi (homeostatik ve çevresel bilgiler) aktarımı maternal transfer yoluyla gerçekleşir. Maternal etkiler; annelerin yavrularına sağladığı genetik olmayan faktörlerle; hormonlar, besinler, antikorlarla yavru vücudunda önemli etkiler yapabilirler (Mousseau ve Fox, 1998). Hamile annenin maruz kaldığı çevresel faktörlerle yavrularında oluşan etkiler fizyolojik olarak da gözlemlenebilmektedir. Hamile annenin maruz kaldığı çevresel faktörlerden bazıları; ışık, ısı, beslenme gibi faktörler olarak sıralanabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda metil donörle beslenen hasta annelerden doğan yavruların sağlıklı olduğu gösterilmiştir (Wolff ve ark., 1998). Besin alımındaki ve vücut ağırlığındaki değişimler türden türe farklılık göstermektedir. Sibirya hamsterleri kış aylarında (kısa gün uzunluğu) vücut ağırlıklarını düşürürken (Stebbins, 1978; Dark ve Zucker, 1986; Reiter, 1993), Suriye hamsterleri bunun aksine vücut ağırlıklarını arttırmaktadır (Bartness ve Wade; 1984; Reiter, 1993). Ayrıca gerbillerin *M. crassus, G. dasyurus ve G. henleyi* türlerinde yapılan çalışmalarda kısa fotoperiyot vücut ağırlığında azalmalara sebep olmuştur. Bunun yanında vücut ağırlığı gelişiminin besin miktarı ile doğru orantılı olduğu ortaya konulmuştur (Karakaş ve ark., 2005). Biz de yaptığımız çalışmada metil donör beslenen hamile annelerden doğan yavrularda; maternal transfer aracılığıyla besinsel iletime bağlı olarak yavrularda meydana gelen çeşitli fizyolojik parametreleri (vücut ağırlığı, lokomotor aktivite, leptin hormonunda meydana gelen değişimler) inceledik. Bu tez çalışması ile metil donör beslenme koşullarında besin alımının normal beslenme koşullarına göre arttığı ancak vücut ağırlığında önemli bir artış olmadığı gösterilmiştir. Fotoperiyodik hayvanlardaki vücut ağırlığı düzenleme mekanizmaları net bir şekilde henüz aydınlatılamamıştır, ancak beyin ve melatonin, leptin gibi hormonların bu mekanizmada önemli rollerinin olduğu üzerinde önemli bulgular elde edilmektedir. Vücut ağırlığını kontrol eden beyin bölgesinin hipotalamustaki SCN ve ArC (arkuat nükleus) olduğu ve bu bölgeye etki eden faktörlerinde, özellikle melatonin ve leptin hormonları son zamanlarda öne çıkan hormonlardır, türe bağlı olarak vücut ağırlığında değişiklik meydana getirebilmektedir. Yağ dokudan salınan leptin hormonunun besin alınımından etkilendiği yani kısa süreli açlıkla seviyesinde düşme olduğu ve besin alımına kadar düşük seviyede kaldığı başka çalışmalarda gösterilmiştir (Sinha ve ark., 1996). Ayrıca vücut ağırlığı kaybının leptin seviyesinde azalmaya neden olduğu, vücut ağırlığı artışının leptin seviyesinde artışa neden olduğu ortaya konulmuştur (Considine ve Caro, 1997). Bazı türlerde de leptin üretimindeki azalmanın vücut ağırlığı kaybından kaynaklandığını gösterilmiştir (Ahima ve ark., 1997).

Besin alımı ile ilişkili olarak NPY/AgRP nöronlarının aktivitesi ArC'ta leptin tarafından düzenlendiği bilinmektedir (Kim ve ark., 2000). Metil donör beslenmeyle, besin alımında görülen artış, NPY/AgRP gen ifadesi üzerine değişiklik meydana getirebileceği düşündürür. Besin alımı ile NPY/AgRP seviyesinde meydana gelmesi beklenen artışla birlikte bunlarla zıt çalışan leptin hormonunun salınımın düşük olması beklenir. Ancak normal ve metil donör beslenme arasında serum leptin seviyesinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Bu çalışmada vücut ağırlıklarında herhangi bir değişimin olmaması ancak metil donörle beslenen gruplardaki besin alımındaki artışın, bir fizyolojik cevaptan dolayı olmadığı ancak besin içeriğindeki değişimden dolayı meydana geldiği yönündedir. Bu değişimden sorumlu olabilen metilleyici maddelerin, gelişen yavru beyninde büyük olasılıkla hipotalamik bölge üzerinde bir bağlantı yapamadığı, leptin reseptörlerinin henüz gelişim gösteremediği ya da leptin salınımından sorumlu mekanizmalara etki edemediğini göstermektedir. Bu durum leptin hormonunun ritminde herhangi bir değişim olmaması ile doğrulanmaktadır.

Biyolojik ritimler canlılarda tekrarlı olarak meydana gelen günlük ya da mevsimsel olabilen biyolojik aktivitelerdir (yemek yeme, uyuma, hibernasyon gibi). Günlük olarak meydana gelen sirkadiyen ritimlerde, canlı gündüz aktif ise diurnal, gece aktif ise nokturnal olarak adlandırılır. Birçok çevresel faktör ile fizyolojik ritimlerin sirkadiyen değişimi bozulabilir. Besine ulaşılabilirliğin lokomotor aktivitenin sirkadiyen kontrolünde etkili olduğu sıçanlarda yapılan çalışmada her gün besine ulaşmadan önce lokomotor aktivitedeki artış ile gözlemlenmiştir (Richter, 1922). Bu tezde metil donörle beslenen hamile hamster dişilerden doğan yavruların lokomotor aktivitesinde anlamlı şekilde artış olduğu gösterildi.

Sirkadiyen ritimler biçok gen ve transkripsiyon faktörü ile düzenlenmektedir. Bu genler iki transkripsiyon faktörü (CLOCK ve BMAL1) ve bunların direk hedefi olan *Period (Per1, Per2, Per3)* ve *Cryptochrome (Cry1 ve Cry2)* genlerinden oluşmuştur (Reppert ve Weaver, 2001). CLOCK (Circadian locomotor output cycles kaput) ve BMAL1 (Brain and muscle arly hydrocarbon receptor nuclear antigen 1) transkripsiyon faktörleri Per1, 2, 3 ve Cry 1, 2 gibi diğer saat genlerinin transkripsiyonunu sağlar. Gen ifadesinde değişikliğe neden olan metilleyici maddelerin sirkadiyen ritim genlerini etkileyerek lokomotor aktivitede artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında beslenme zamanıyla sirkadiyen ritimlerin düzenlendiği gösterilmiştir (Stephan, 1979). Gün içerisinde farklı zamanlarda verilen besinler sirkadiyen ritimlerde faz kaymasını meydana

getirir. Yani aktivitenin normal zamandan besin verilen zamana kaydığı görülmüştür. Bu çalışmamızda faz kayması görülmemesi sirkadiyen genlerin ifade zamanını değiştirmediği, ifade oranını arttırdığını düşündürmektedir.

Bu çalışma Suriye hamsterlarında metil donör beslenmenin sirkadiyen ritimler üzerine ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Bundan sonraki çalışmalarda sirkadiyen ritim gen aktiviteleri incelenerek metilleyici besin maddelerinin sirkadiyen ritim üzerine günün hangi zamanında ve hamileliğin hangi aşamasında etkili olduğu araştırılmalıdır.

BÖLÜM 5
SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak yapılan bu tez çalışmasında metil donör beslenen dişi Suriye hamsterlardan doğan yavrularda besin tüketimlerinin arttığı bulunmuştur. Ancak bu yavrular vücut ağırlıklarını arttırmamıştır, bu da vücut ağırlığının metil donör beslenme kompozisyonundan etkilenmediği gösterilmiştir. Diğer yandan ise metil donör beslenen hamile dişi Suriye hamsterlarından doğan yavruların ritminin metil donör beslenme ile arttığı, ancak her hangi bir faz kayması olmadığı ilk kez açıklanmıştır. Bu da metilleyici maddelerin sirkadiyen genler üzerine de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Metilleyici maddeler canlılarda epigenetik özellikli olarak genler üzerine etkiyerek çeşitli hastalıkların (obezite, kanser vb.) ortadan kaldırılmasını sağlar. Daha önce yapılan çalışmalarda obez annelerin metil donör besinlerle beslenmesi koşullarında doğan yavruların sağlıklı olduğu gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmada metil donör beslenmenin normal beslenmeye göre besin alımının arttığını gösterdik. Beslenmenin günümüz koşullarında değişik hastalıklara sebebiyet vermesi besin içeriğinin ve rasyonlarının önemini gittikçe arttırmaktadır. Bu nedenle özellikle hamilelik periyodunda annenin tercih edeceği beslenme kompozisyonu oluşacak yavruların homeostatik dengesini etkileyecektir. Canlı sistemlerinde beslenme homeostatik dengenin en önemli unsuru olan sirkadiyan ritimleri etkilediği son zamanlarda tartışma konusu olmuştur. Sirkadiyan sistemin göstergesi olan lokomotor aktivite ve besin tüketimi bu tür beslenmelerin sonuçlarını değerlendirme açısından önemlidir. Çalışmamızda metil donörlü beslenmenin günlük besin tüketimini ve lokomotor aktivite üzerine gösterdiği etkiler ilk olup daha sonraki çalışmalar açısından referans niteliğindedir. Sirkadiyen genlerin metilasyonu ileriki çalışmalarda incelenmesi önerilebilir.

KAYNAKLAR

Abou-Saleh M.T., Coppen A., 2006. Folic Acid and the Treatment of the Depression. *Journal of Psychosomatic Research*, 61: 285-287.

Ahima R.S., Dushay J., Flier S.N., Prabakaran D., Flier J.S., 1997. Leptin Accelerates The Onset of Puberty in Normal Female Mice. *J. Clin. Invest.*, 99: 391-395.

Ahima R.S., Prabakaran D., Flier J.S., 1998. Postnatal Leptin Range and Regulation of Circadian Rhythm of Leptin by Feeding. İmplications for Energy Homeostasis and Neuroendocrine Function. *J. Clin. Invest.*, 101: 1020-1027.

Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C., Qu D., Lowell B., Maratos-Flier E., Flier J.S., 1996. Role of leptin in the Neuroendocrine Response to Fasting. *Nature,* 382:250–252.

Akesson B., Fehling C., Jagerstadt M., 1982. Effect of Experimental Folate Deficiency on Lipid Metabolism in Liver and Brain. *Brit J Nutr*., 47: 505–520.

Akşit A.A., 1991. Beslenmeye Giriş. Eskişehir. T.C. Anadolu Üniversitesi Yayınları.

Allison D.B., Barnes S., Garvey W T., 2004. *Nutrition*, 20:1.

Almog B., Gold R., Tajima K., Dantes A., Salim K., Rubinstein M., Barkan D., Homburg R., Lessing J.B., Nevo N., Gertler A., Amsterdam A., 2001. Leptin Attenuates Follicular Apoptosis and Accelerates the Onset of Puberty in Immature Rats. *Mol Cell Endocrinol*., 183:179–191.

Avwerx J., Stads B., 1998. Leptin. *Lancet*, 351: 737.

Barak A.J., Beckenhauer H.C., Badakhsh S., Tuma D.J., 1997. The Effect of Betaine in Reversing Alcoholic Steatosis. *Alcohol Clin Exp Res*., 21: 1100–1102.

Barak A.J., Beckenhauer H.C., Junnila M., Tuma D.J., 1993. Dietary Betaine Promotes Generation of Hepatic S-adenosylmethionine and Protects the Liver from Ethanol-Induced Fatty Infiltration. *Alcohol Clin Exp Res.,* 17:552–555.

Barak A.J., Beckenhauer H.C., Tuma D.J., 1994. S-adenosylmethionine Generation and Pevention of Alcoholic Fatty Liver by Betaine. *Alcohol,* 11:501–503.

Barak A.J., Beckenhauer H.C., Tuma D.J., 1996. Betaine Effects on Hepatic Methionine Metabolism Elicited by Short-Term Ethanol Feeding. *Alcohol*, 13: 483–486.

Barak A.J., Kemmy R. J., 1982. Methotrexate Effects on Hepatic Betaine Levels in Choline-Supplemented and Choline-Deficient Rats. *Drug Nutr Interact.,* 1:275–278.

Barak A.J., Kemmy R.J., Tuma D.J., 1982. The Effect of Methotrexate on Homocysteine Methylating Agents in Rat Liver. *Drug Nutr Interact.,* 1: 303–306.

Bartness T.J., Bittman E.L., Wade G.N., 1985. Paraventricular Nucleus Lesions Exaggerate Dietary Obesity but Block Photoperiod-Induced Weight Gains and Suspension of Estrous Cyclicity in Syrian Hamsters, *Brain Res Bull.,* 14: 427–430.

Bartness T.J., Wade G.N., 1984. Photoperiodic Control of Body Weight and Energy Metabolism in Syrian Hamsters (*Mesocricetus auratus*), Role of Pineal Gland, Melatonin, Gonads and Diet. *Endocrinology*, 114: 492–498.

Bartness T.J., Wade G.N., 1985. Body Weight, Food Intake and Energy Regulation in Exercising and Melatonin-Treated Siberian Hamsters. *Physiol Behav*., 35: 805–808.

Best C.H., Huntsman M.E., 1932. The Effect of the Components of Lecithine upon Deposition of Fat in the Liver. *J Physiol.*, 75: 405-412.

Best C.H., 1934. The Role of the Liver in the Metabolism of Carbohydrate and Fat. *Lancet*, 226:1274–1277.

Best C.H., Ferguson G.C., Hershey J.M., 1933. Choline and Liver Fat in Diabetic Dogs. *J Physiol.*, 79:94–102.

Best C.H., Ridout J.H., Lucas C.C., 1969. Alleviation of Dietary Cirrhosis with Betaine and Other Lipotropic Agents. *Can J Physiol Pharmacol,* 47: 73–79.

Bewick G.A., Gardiner J.V., Dhillo W.S., Kent A.S., White N.E., Webster Z., Ghatei M.A., Bloom S.R., 2005. Post-Embryonic Ablation of *AgRP* Neurons in Mice Leads to A Lean, Hypophagic Phenotype. *FASEB J*., 19: 1680–1682.

Bird A., Taggart M., Frommer M., 1985. A Fraction of the Mouse Genome that is Derived from Islands of Nonmethylated, CpG-rich DNA. *Cell,* 40:91-99.

Bittman E.L., 1984. Melatonin and Photoperiodic Time Measurement: Evidence From Rodents and Ruminants, *Raven Press, New York*. 37p.

Blount B.C., Mack M.M., Wehr C.M., 1997. Folate Deficiency Causes Uracil Misin Corporation into Human DNA and Chromosome Breakage: Implications for Cancer and Neuronal Damage. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 94: 3290–3295.

Bly J.E., Grimm A.S., Morris I.G., 1986. Transfer of Passive Immunity from Mother to Young in a Teleost Fish: Haemagglutinating Activity in the Serum and Eggs of Plaice, *Pleuronectes platessa* L.Comp. *Biochem. Physiol. A.,* 84: 309–313.

Boden G., Chen X., Mozzoli M., Ryan I., 1996a. Effect of Fasting on Serum Leptin in Normal Human Subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab*., 81: 3419-3423.

Boden G., Chen X., Urbain J.L., 1996b. Evidence for A Circadian Rhythm of İnsulin Sensitivity in Patients with NIDDM Caused by Cyclic Changes in Hepatic Glucose Production. *Diabetes,* 45: 1044–1050.

Bodnar L.M., Wisner L.K., 2005. Nutrition and Depression: Implications for Improving Mental Health Among Childbearing-Aged Women. *Biol Psychiatry,* 58: 679-85.

Bond D.M., Finnegan E.J., 2007. Passing the Message on: Inheritance of Epigenetic Traits. *Trends Plant Sci,* 12(5):211-216.

Bottiglieri T., 2005. Homocysteine and Folate Metabolism in Depression. *Progress in Neuro- Psycopharmocology and Biological Psychiatry*, 29: 1103-1112.

Bouret S.G., 2009. Early Life Origin of Obesity: Role of of Hypothalamic Programming. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr,* 48: 31-38.

Bower C., Stanley F. J., 1989. Dietary Folate as A Risk Factor for Neural- Tube Defects: Evidence from A Case- Control Study in Western Australia, *Med J,* 150:613-619.

Brabant G., Horn R., Mayr M., Wurster U., Schnabel D., Heidenreich F., 2000. Free and Protein Bound Leptin are Distinct and Independently Controlled Factors in Energy Regulation. *Diabetologia*, 43: 438-442.

Brand S., Abramsky Z., 1987. Body Masses of Gerbilinae Rodents in Sandy Habitats of Israel. *J. Arid. Environ.*, 12: 247-253.

Brobeck J.R., 1965. Exchange, Control, and Regulation, in *Physiologilatical Controls and Regulations,* Yamamoto W.S. and Brobeck J.R., Eds., W.B SaundersPhiladelphia,p.1.

Broberger C., Hokfelt T., 2001. Hypothalamic and Vagal Neuropeptide Circuitries Regulating Food Intake. *Physiol. Behav.,* 74: 669–682.

Burtis A.C., Ashwood R.E., 1994. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Second Edicition. *W.B. Saunders Company,* 2046-2054.

Burton H., Stewart A., 2005. Nutrigenomics: Report of A Workshop Hosted by the Nuffield Trust and Organized by the Public Health Genetics Unit on 5 February. London: *The Nuffield Trust,* 1-26.

Campfield L.A., Smith F.J., Guisez Y., Devos R., Burn P., 1995. Recombinant Mouse Ob Protein: Evidence for a Peripheral Signal Linking Adiposity and Central Neural Networks. *Science,* 269: 546-549.

Canon W.B., 1929. Organization for Physiological Homeostasis. *Physiol. Rev*., 9, 399.

Catherine A.L., Peter E.C., Stephen M.S., 2001. The Acute Leptin Response to GH. The *Journal of Clinical Endocrinoloji and Metabolizm.* 86(9): 4412-4415.

Chehab F.F., Mounzih K., Lu R., Lim M.C., 1997. Early Onset of Reproductive Function in Normal Female Mice Treated with Leptin. *Science,* 275: 88-90.

Cheung C.C., Thornton J.E., Nurani S.D., Clifton D.K., Steiner R.A., 2001. A Reassessment of Leptin's Role in Triggering the Onset of Puberty in the Rat and Mouse. *Neuroendocrinology,* 74: 12–21.

Chung W.K., Power-Keohe L., Chua M., Leibel R.L., 1996. Mapping of the Ob Receptor to 1p in A Region of Nonconserved Gene Order From Mouse and Rat to Human. *Genome Res.,* 6: 431-438.

Coll A.P., Farooqi I.S., O'Rahilly S., 2007. The Hormonal Control of Food İntake. *Cell,* 129: 251–262.

Considine R.V., Caro J.F., 1997. Leptin and the Regulation of Body Weight. *Int J Biochem Cell Biol,* 29: 255-1272.

Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Bauer T.L. ve Caro J.F., 1995. Serum Immunoreactive Leptin Concentrations in Normal Weight and Obese Humans. *N. Engl. J. Med.,* 834: 292-295.

Cooney C.A., 1993. Are Somatic Cells Inherently Deficient in Methylation Metabolism? A Proposed Mechanism for DNA Methylation Loss, Senescence and Aging. *Growth Dev Aging,* 57:261–73. 261.

Coşkun T., 2007. Nutrition and Metabolism Unit, Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey. Nutritional genomics. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* : 50: 00-00.

Cowley M.A., Smart J.L., Rubinstein M., Cerdan M.G., Diano S., Horvath T.L., Cone R.D., Low M.J., 2001. Leptin Activates Anorexigenic POMC Neurons Through a Neural Network in the Arcuate Nucleus. *Nature*, 411: 480–484.

Cummings M.R., Klug, W.S., 2002. Genetik, 6. baskı, Palme Yayın, Ankara, 816.

Cusin I., Sainsbury A., Doyle P., Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B., 1995. The Ob Gene and Insulin, a Relationship Leading to Clues to the Understanding of Obesity. *Diabetes*, 44: 1467-1470.

Czyba J.C., 1968. Les Fluctutations De La Fecondite Chez Le Hamster Dore (*Mesocricetus auratus*) Au Cours De L'annee. *C.R. Seances Soc. Biol. Ses Fil.,* 162: 113-115.

Çiftçi H., Yıldız E., Mercanlıgil S.M., 2008. Depresyon ve beslenme tedavisi. Türkiye Klinikleri. *J Med Sci.,* 28: 369-377.

Dark J., Zucker I., 1986. Photoperiodic Regulation of Body-Mass and Fat Resreves in the Meadow Vole. *Physiology & Behaviour*, 38: 851-854.

Davies S.E., Chalmers R.A., Randall E.W., Iles R.A., 1998. Betaine Metabolismin Humanne Onatesand Developing Rats. *ClinChimActa.,* 178:241–249.

Davis F.C., Menaker M., 1980. Hamsters through Time's Window: Temporal Structure of Hamster Locomotor Rhythmicity. *Am. J. Physiol,.* 8: 49-55.

Degen A.A., 2000. Body Mass and Environment: A Study in Negev Rodents. *Israel J. Zool.*, 46: 1-13.

Demet D., Telci Ş., Dilbaz N., Okay İ.T., 2006. B_{12} Vitamini Eksikliğine Bağlı Psikotik Bozukluk. *Klinik Psikofarmakoloji Bülten,*. 16: 109-113.

Dikmen M., 2004. Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla ilişkisi. Türkiye Klinikleri *J Med Sci.*, 24: 645-652.

Donahoo W.T., Jensen D.R., Yost T.J., Eckel R.H:, 1997. Isoproterenol and Somatostatin Decrease Plasma Leptin in Humans: A Novel Mechanism Regulating Leptin Secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82: 4139-4143.

Drazen D.L., Kriegsfeld L.J., Schneider J.E. ve Nelson R.J., 2000. Leptin, but not Immune Function, ıs Linked to Reproductive Responsiveness to Photoperiod. *Am. J. Physiol.*, 278: R1401-R1407.

Duncan M.J., Goldman B.D., Di Pinto M.N., Stetson M.H., 1985. Testicular Function and Pelage Color have Different Critical Day Lengths in the Djungarian Hamster (*Phodopus sungorus sungorus). Endocrinology*, 116: 424-430.

Egger G., Liang G., Aparicio A., Jones P.A., 2004. Epigenetics in Human Disease and Prospects for Epigenetic Therapy. *Nature*, 429:457-463.

El-Haschimi K., Pierroz W.M., Hileman S.M., Bjobaek C. ve Flier J.S., 2000. Two Deffects Contribute to Hypotalamic Leptin Resistance in Mice with Diet-Induced Obesity. *J. Clin. Invest.*, 105: 1827.

Elliott J.A, Goldman B.D., 1989. Reception of Photoperiodic Information by Fetal Siberian Hamsters: Role of the Mother's Pineal Gland. *J Exp Zool.*, 252: 237–244.

Elmquist J.K., Ahima R.S., Elias C.F., Flier J.S., Saper C.B., 1998. Leptin Activates Distinct Projections from the Dorsomedial and Ventromedial Hypothalamic Nuclei. *Proc. Natl. Acad. Sci*., 95: 741–746.

Emilson V., Liu Y.L., Cawthorne M.A., Morton N.M., Daventport M., 1997. Expression of the Functional Leptin Reseptor mRNA in Pancreatic Islet and Direct Inhibitory Action of Leptin on Insulin Secretion. *Diabetes*, 46: 313.

Enriori P.J., Evans A.E., Sinnayah P., Cowley M.A., 2006. Leptin Resistance and Obesity. *Obesity*, 14: 254S-258S.

Eren İ., Sütçü R., İnanlı Ç.İ., Özcankaya R., Delibaş N., 2007. Alzheimer Hastalarında Kan B_{12} Vitamini, Folat ve Homosistein Seviyeleri. *Psychiatry in Türkiye* 9 (3): 154-159.

Escobar-Morreale H.F., Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G., 1997. Thyroid Hormones Influence Serum Leptin Concentrations in the Rat. *Endocrinology*, 138: 4485-4488.

Ferguson L. 2006. Nutrigenomics. Integrating genomic approaches into nutrition research. *Mol Diag Ther.*, 10: 101-108.

Finkelstein J.D., Cello J.P., Kyle W.E., 1974. Ethanol-Induced Changes in Methionine Metabolism in Rat Liver. *Biochem.Biophys.Res.Commun*., 61: 525–531.

Flier J.S., 1998. Clinical Review 94: What's in a Name? In Search of Leptin's Physiologic Role. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83: 1407-1413.

Florkowski C.M., Collier G.R., Zimmet P.Z., Livesey J.H., Espiner E.A., Donald R.A., 1996. Low-Dose Growth Hormone Replacement Lowers Plasma Leptin and Fat Stores without Affecting Body Mass Index in Adults with Growth Hormone Deficiency. *Clin. Endocrinol.*, 45: 769-773.

Florou-Paneri, P., Kufidis D., Vassilopoulos V., Spais A.B., 1997. Performance of Broiler Chicks Fed on Low Methionine Diets Supplemented with Betaine. *Bulletin Hellenic Vet. Med. Soc.*, 45:303-311.

Fogg- Johnson N., Kaput J., 2003. Nutrigenomics: an Emerging Scientific Discipline. *Food Technol*., 57:60-67.

Foster D.L., Olster D.H., 1985. Effects of Restricted Nutrition on Puberty in the Lamb: Patterns of Tonic Luteinizing Hormone (LH) Secretion and Competency of the LH Surge System. *Endocrinology*, 116: 375-381.

Frederich R.C., Hamann A., Anderson S., Löllmann B., Lowell B.B., Flier J.S., 1995. Leptin Levels Reflect Body Lipid Content in Mice: Evidence for Diet-Induced Resistance to Leptin Action. *Nat. Med.*, 1: 1311-1314.

Friedman J.M., 1997. Role of Leptin and Its Receptors in the Control of Body Weight. In: (Blum W.F., Kiess W. ve Rascher W.) Leptin the Voice of Adipose Tissue. *Johann. Ambrosius Barth Verlag.*, 3-22.

Frontiera M.S, Stabler S.P, Kolhouse J.F, Allen R.H., 1994. Regulation of Methionine Metabolism: Effects of Nitrous Oxide and Excess Dietary Methionine. *J Nutr Biochem*., 5:28–38.

Garner S.C., Mar M.H., Zeisel S.H., 1995. Choline Distribution and Metabolism in Pregnant Rats and Fetuses are Influenced by the Choline Content of the Maternal Diet. *J Nutr.*, 125: 2851-2858.

Gaston S., Menaker M., 1967. Photoperiodic Control of Hamster Testis. *Science,* 158: 925-928.

Glezen P., 2003. 2003. Effect of Maternal Antibodies on the Infant Immune Response.*Vaccin*e, 21: 3389–3392

Gower A.M., Myers G., Kent M., Foukes M.E., 1994. Relationships between Macro Invertebrate Communities and Environmental Variables in Metal-Contaminated Streams in South-West England. *Freshwater Biol.*, 32: 1991-2221.

Graf D., Kurz A.K., Reinehr R., Fischer R., Kircheis G., Haussinger D., 2002. Prevention of Bileacid–Induce Dapoptosis by Betaine in Rat Liver. *Hepatology,* 36:829–839.

Green E.D., Maffei M., Braden V.V., Proenca R., DeSilva U., Zhang Y., Chua S.C. Jr., Leibel R.L., Weissenbach J., Friedmann J.M., 1995. The Human Obese (Ob) Gene. RNA Expression Pattern and Mapping on the Physical, Cytogenetic and Genetic Maps of Chromosome 7. *Genome Res.*, 5: 5-12.

Grindstaff J.L., Brodie E.D., Ketterson E.D., 2003. Immune Function Across Generations: Integrating Mechanism and Evolutionary Process in Maternal Antibody Transfer. *Proc. R. Soc. B.*, 270: 2309–2319.

Gualillo O., Lago F., Garcia M., Menendez C., Senaris N., Casanueva F.F., Dieguez C., 1999. Prolactin Stimulates Leptin Secretion by Rat White Adipose Tissue. *Endocrinology*, 140: 5149-5153.

Gündüz B., 2002. Daily Rhythm in Serum Melatonin and Leptin Levels in the Syrian Hamster (*Mesocricetus auratus*). *Comparative Biochemistry and Physiology*, 132: 393-401.

Gündüz B., Stetson M.H., 1998. The Impact of Photoperiods and Melatonin on Gonadal Development in Juvenile Turkish Hamsters *(Mesocricetus brandti). J. Pineal Res.*, 25: 193-200.

Halaas, J.L., Gajiwala, K.S., Maffei, M., 1995. Weight-Reducing Effects on the Plasma Protein Encoded by the Obese Gene. *Science*, 269: 543–546.

Haldar C., Pandey R., 1988. Effects of Pinealectomy and Photoperiod on Testis and Thyroid Glands of the Indian Tropical Palm-Squiral (*Funambulus pennanti*). *Indian J. Exp. Biol.*, 26: 516-519.

Hales C.N., Barker D.J., 1992. Type 2 (Non-Insulindependent) Diabetes Mellitus: The Thrifty Phenotype Hypothesis. *Diabetologia*, 35: 595-601.

Havel P.J., Tang-Christensen M Jacobs R.R., Larsen P.J. ve Cameron J.L., 1999. Central Administration of Leptin Inhibits Food Intake and Activates the Sympathetic Nervous System in Rhesus Macaques. *J Clin Endocrinol Metab.*, 84: 711–717.

Heldmaier G., Steinlechner S., 1981. Seasonal Control of Energy Requirements For Thermoregulation in the Djungarian Hamster (*Phodopus sungorus*), Living in Natural Photoperiod. *J. Comp. Physiol.*, 142: 429-437.

Hesketh J., Wybranska I., Dommels Y., 2006. Nutrient- Gene Interactions in Benefit-Risk Analysis. *Br. J NutR.., 95:* 1232-1236.

Heymsfield S.B., Greenberg A.S., Fujioka K., Dixon R.M., Kushner R., Hunt T., Lubina J.A., Patane J., Self B., Hunt P. ve McCamish M., 1999. Recombinant Leptin for Weight Loss in Obese and Lean Adults: A Randomized, Controlled, Dose-Escalation Trial. *JAMA*, 282: 1568–1575.

Hoffmann K., 1979. Photoperiod, Pineal and Reproduction in Hamsters. *Progress in Brain Research*, 52: 397–415.

Hofmeyr J.-H.S., Cornish- Bowden A., 1991. Quantitative Assessment of Regulation in Metabolic Systems. *Eur. J. Biochem.*, 200-223.

Hoggard N., Haggarty P., Thomas L., Lea R.G., 2001. Leptin Expression in Placental and Fetal Tissue: Does Leptin Have A Functional Role? *Biochem. Soc. Trans.*, 29: 57-63.

Hoggard N., Hunter L., Duncan J., Williams L.M., Trayhurn P.,Mercer J.G., 1997. Leptin and Leptin Receptor mRNA and Protein Expression in the Murine Fetus and Placenta. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 94: 11 073–11 078.

Holliday R. 2006. Epigenetics: *A Historical Overview*. *Epigenetics,* 1(2):76-80.

Holmes-McNary M., Cheng W.L., Mar M.H., Fussell S., Zeisel S.H., 1996. Choline and Choline Esters in Human and Rat Milk and Infant Formulas. *Am J Clin Nutr.,* 64: 572–576.

Hong S.M., Rollag M.H., Stetson M.H., 1986. Maintenance of Testicular Function in Turkish Hamster: Interaction of Photoperiod and the Pineal Gland. *Biol. Reprod.,* 41: 924-939.

Horton T.H., 1984. Growth and Reproductive Development of Male *Microtus montanus* is Affected by the Prenatal Photoperiod. *Biol Reprod*., 31: 499–504.

Horton T.H., 1985. Cross-Fostering of Voles Demonstrates in Utero Effect of Photoperiod. *Biol Reprod.,* 33: 934-939.

Houseknecht K.L., Portocarrero C.P., 1998. Leptin and Its Reseptors: Regulators of Whole-Body Energy Homeostasis. *Domestic Animal Endocrinology*, 15: 457.

Hue L., 2000. From Control to Regulation: A New Prospect for Metabolic Control Analysis, in *Technological and Medical Implications of Metabolic Control Analysis*, Cornish-Bowden, A., Cardenas, M.L., Eds., Kluwer Academic Publishers, Dordrectht p.329.

Institute of Medicine, National Academy of Science, USA. 1998. Choline, in: Dietary Reference Intakes for Folate, Thiamine, Riboflavin, Niacin, Vitamin B12, Panthothenic Acid, Biotin, and Choline, *Natl. Acad. Press, Washington DC.* Pages: 390-422

Jones P.A., Takai D., 2001. The Role of DNA Methylation in Mammalian Epigenetics. *Science,* 293:1068-1070.

Junnila M., Barak A.J., Beckenhauer H.C., Rahko T., 1998. Betaine Reduces Hepatic Lipidosis Induced by Carbon Tetrachloride In Sprague-Dawley Rats. *Vet Hum Toxicol*., 40: 263–266.

Junnila M., Rahko T., Sukura A., Lindberg L.A., 2000. Reduction of Carbon Tetrachloride–Induced Hepatotoxic Effects by Oral Administration of Betaine in Male Han-Wistar Rats: A Morphometric Histological Study. *Vet Pathol*., 37: 231–238.

Kamohara S., Burceline R., Halas J.L., Friedman J.M., Charron M.J., 1997. Acute Stimulation of Glucose Metabolism in Mice by Leptin Treatment. *Nature,* 389: 374.

Kaput J., Ordovas J M., Ferguson L., 2005. The Case for Strategic International Alliances to Harness Nutrional Genomics for Public and Person Health. *Br J Nutr*, 94:623-632.

Kaput J., Rodrigues R L., 2004. Nutrional Genomics: The Next Frontier in the Postgenomic Era. *Physiol Genomics*, 16:166-177.

Karakaş A and Gündüz B., 2006. Relationship between the suprachiasmatic nucleus and leptin hormone release in Syrian hamsters. Chronobiology International, 23(1&2):225-236.

Karakaş A., 2011. The Effects of Photoperiod and Age on Food Anticipatory Activity in Mongolian Gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Biological Rhythm Research,* 42 (1): 53-65.

Karakaş A., Çamsarı Ç., Serin E., Gündüz B., 2005. Effects of Photoperiod and Food Availability on Growth, Leptin, Sexual Maturation and Maintenance in the Mongolian Gerbils (*Meriones unguiculatus)*. *Zoological Science,* 22(6): 665-670.

Karakaş A., Gündüz B., 2002a. Effect of Different Photoperiods on Gonadal Maintenance and Development in Mongolian gerbils *(Meriones unguiculatus*). *Zool Sci.* 19:233–239.

Karakaş A., Gündüz B., 2002b. Testicular Status in Pinealectomized Adult Mongolian Gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Israel Journal of Zoology*, 48: 189-196.

Karakaş A., Gündüz B., 2007. Maternal Transfer of Photoperiodic Information Regulates the Postnatal Reproductive System Development of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Turk J Biol,* 31: 87-93.

Karaman Y., 2006. Plasma Homosistein, Folate and B_{12} Vitamin Levels in Alzheimer Disease, Vascular Dementia and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Neurological Sciences*, 3: 175-184.

Karlsson C., Lindell K., Svensson E., Bergh C., Lind P., Billig H., Carlsson L.M., Carlsson B., 1997. Expression of Functional Leptin Receptors in the Human Ovary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 82: 4144-4148.

Kauwell G.P.A., 2005. Emerging Concepts in Nutrigenomics: A Preview of What is to Come. *Nutr Clin Pract.,* 20: 75-87.

Kawai M., Yamaguchi M., Murakami T., 1997. The Placenta is not the Main Source of Leptin Production in Pregrant Rat; Gestational Profile of Leptin in Plasma and Adipose Tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun*., 240: 798-802.

Khokhlova I.S., Kam M., Gonen S., Degen A.A., 2000. Level of Energy Intake Affects the Östrus-Cycle in Sundevall's Jird (*Meriones crassus). Physiol. Biochem. Zool.,* 73: 257-263.

Kidd M.T., Ferket P.R.,Garlich J.D., 1997. Nutritional and Osmoregulatory Functions of Betaine. *Worlds Poult Sci J*., 53: 125–139.

Kim M.S., Rossi M., Abusnana S., Sunter D., Morgan D.G., Small C.J., Edwards C.M., Heath M.M., Stanley S.A., Seal L.J., Bhatti J.R., Smith D.M., Ghatei M.A. ve Bloom S.R., 2000. Hypothalamic Localization of the Feeding Effect of Agouti Related Peptide and Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone. *Diabetes,* 49: 177-182.

Kim S.K., Choi K.H., Kim Y.C., 2003. Effect of Acute Betaine Administration on Hepatic Metabolism of S-amino Acids in Rats and Mice. *Biochem Pharmacol,* 65:1565–1574.

Kim S.K., Kim S.Y., Kim Y.C., 1998. Effect of Betaine Administration on Metabolism of Hepatic Glutathione in Rats. *Arch Pharm Res*., 21: 790–792.

Kim S.K., Kim Y.C., 1998. Effects of Singly Administered Betaine on Hepatotoxicity of Chloroform in Mice. *Food Chem Toxicol*., 36: 655–661.

Kim S.K., KimY.C., 2002. Attenuation of Bacterial Lipopolysaccharide-Induced Hepatotoxicity by Betaine or Taurine in Rats. *Food Chem Toxicol.,* 40: 545–549.

Kim M.S., Rossi M., Abusnana S., Sunter D., Morgan D.G., Small C.J., Edwards C.M., Heath M.M., Stanley S.A., Seal L.J., Bhatti J.R., Smith D.M., Ghatei M.A., Bloom S.R., 2000. Hypothalamic Localization of the Feeding Effect of Agouti Related Peptide and Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone. *Diabetes*, 49: 177-182.

Korn H., 1989. The Annual Cycle in Body Weight of Small Mammals From the Trasvaal South Africa, As an Adaptation to a Subtropical Seasonal Environment. *J. Zool. Lond.*, 218: 223-231.

Kratzsch J., Lammert A., Bottner A., 2002. Circulating Soluble Leptin Receptor and Free Leptin Index During Childhood, Puberty and Adolescence. *J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 87: 4587.

Kussmann M., Raymond F., Affolter M., 2006. OMICS-Dirven Biomarker Discovery in Nutrition and Healt. *J Biotechnol.,* 124:758-787.

Lee T.M., Zucker I., 1988. Vole Infant Development If Influenced Perinatally by Maternal Photoperiodic History. *Am. J. Physiol.,* 255: 831-838.

Lemke H., Coutinho A., Lange H., 2004. Lamarckian İnheritance by Somatically Acquired Maternal IgG Phenotypes.*Trends Immunol.,* 25: 180–186.

Levitsky D.L., 2005. The Non-Regulation of Food Intake in Humans: Hope for Reversing the Epidemic of Obesity. *Physiol. Behaviour,* V86,623.

Loy R., Heyer D., Williams C.L., Meck W.H., 1991. Choline-Induced Spatial Memory Facilitation Correlates with Altered Distribution and Morphology of Septal Neurons. *Adv Exp Med Biol.*, 295: 373-382.

Ma Z., Gingerich R.L., Santiago J.V., Klein S., Smith C.H., Landt M., 1996. Radioimmunoassay of Leptin in Human Plasma. *Clin. Chem.*, 42: 942-946.

Magomedov M.R.D., 1989. Dependence of Feeding and The State of Jerboa (Dipodidae) Populations on the Dynamics of Forage Resources. *Zh. Obshch. Biol.*, 50: 824-835.

Marengoni A., Cossi S., Martinis M.D., Calabrese P.A., Orini S., Grassi V., 2004. Homocysteine and Disability in Hospitalized Geriatric Patients. *Metabolism,* 8: 1016-1020.

Martin C., Zhang Y., 2007. Mechanisms of Epigenetic Inheritance. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19(3):266-272.

Matthews J.O., Southern L.L., Higbie A.D., Persica M.A., Bidner T.D., 2001. Effects of Betaine on Growth, Carcass Characteristics, Pork Quality, and Plasma Metabolites of Finishing Pigs. *J.Anim. Sci.,* 79:722-728.

McConway M.G., Johnson D., Kelly A., Griffin D., Smith J., Wallace A.M., 2000., Differences in Circulating Concentrations of Total, Free and Bound Leptin Relate to Gender and Body Composition in Adult Humans. *Ann Clin Biochem*., 37(5): 717–723.

McMahon K.E., Farrell P.M., 1985. Measurement of Free Choline Concentrations in Maternal and Neonatal Blood by Micropyrolysis Gas Chromatography. *Clin Chim Acta,*. 149: 1–12.

Meck W., Williams C., 1997. Simultaneous Temporal Processing is Sensitive to Prenatal Choline Availability in Mature and Aged Rats. *Neuroreport,* 8: 3045–3051.

Meck W.H., Smith R.A., Williams C.L., 1988. Pre- and Postnatal Choline Supplementation Produces Long-Term Facilitation of Spatial Memory. *Dev Psychobiol.,* 21:.339–353.

Meck W.H., Smith R.A., Williams C.L., 1989. Organizational Changes in Cholinergic Activity and Enhanced Visuospatial Memory as A Function of Choline Administered Prenatally or Postnatally or Both. *Behav Neurosci*., 103: 1234–1241.

Meier A.C., Bobbioni E., Gabay C., Golay A., Dayer J.M., 2002. IL-I Receptor Antagonist Serum Levels are Increased in Human Obesity: A Possible Link to the Resistance to Leptin? *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 87: 1184.

Meier U., Gressner A.M., 2004. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Clin. Chem.*, 50: 1511-1525.

Mercer J.G., Moar K.M., Rayner D.V., Trayhurn P., Hoggard N., 1997. Regulation of Leptin Receptor and NPY Gene Expression in Hypotalamus of Leptin Treated Obese and Cold Exposed Lean Mice. *FEBS Letters*, 402: 185.

Merry D., Korsmeyer S., 1997. Bcl-2 Gene Family in the Nervous System. *Annu Rev Neurosci.,* 20: 245–267.

Mitchell H.K., SneU E.E., Williams R.J., 1941. The Concentration of Folic Acid. *J. Am. Chem Soc.*, 22: 63-84.

Moran T.H., Schulkin J., 2000. Curt Richter and Regulatory Physiology. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.,* 279, R357.

Morton M.L., 1975. Seasonal Cycles of Body Weights and Lipids in Belding Ground Squirrels. *Bull S Calif Acad Sci*, 4: 128-143.

Mousseau, T.A., Fox, C.W., 1998. Maternal Effects as Adaptations (A Symposium organized for the 1996 Annual Meetings of the Society for the Study of Evolution, Washington University, St. Louis MI, USA), Oxford University Press.

Murakami T., Nagamura Y., Hirano K., 1998. The Recovering Effect of Betaine on Carbon Tetrachloride–Induced Liver Injury. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).*, 44: 249–255.

Mutch D M., Wahli W., Williamson G., 2005. Nutrigenomics and Nutrigenetics : The Emerging Faces of Nutrition. *FASEB J,* 19:1602-1616

Neal B.R., 1991. Seasonal Changes in Reproduction and Diet of the Bushveld Gerbil, *Tetera leucaster*. *Z. Saeugetierkd*, 56: 101-111.

Newberne P.M., Rogers A.E., 1986. Labile Methyl Groups and the Promotion of Cancer. *Annu Rev Nutr.,* 6:407–432.

Ng S-fang., Lin RCY., Laybutt D.R., Barres R., Owens J.A., Morris M.J., 2010. Choronic High-Fat Diet in Fathers Programs Beta-Cell Dysfunction in Female Rat Offspring. *Nature,* 467(7318): 966-963.

Niculescu M.D, Zeisel S.H., 2002. Diet, Methyl Donors and DNA Methylation: Interactions between Dietary Folate, Methionine and Choline. *J Nutr.,* 132:2333S–5S.

Novik K.L., Nimmrich I., Genc B., 2002. Epigenomics: Genome-Wide Study of Methylation Phenomena. *Curr Issues Mol Biol.*, 4:111-128.

Olthof M.R., van Vliet T., Boelsma E., Verhoef P., 2003. Low Dose Betaine Supplementation Leads to Immediate and Long Term Lowering of Plasma Homocysteine in Healthy Men and Women. *J Nutr*., 133:4135–4138.

Oppenheim R.W., 1991. Cell Death During the Development of the Nervous System. *Ann Rev Neurosci.*, 14: 453–501.

Ordovas J.M., Corella D., 2004. Nutritional Genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 5:71-118.

Ostlund R.E., Yang J.W., Klein S., Gingerich R., 1996. Relation Between Plasma Leptin Concentration and Body Fat, Gender, Diet, Age and Metabolic Covariates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81: 3909-3913.

Özata M., 2003. Obezite Tanı ve Tedavisi. *GATA Basımevi*, 2003/6.

Pelleymounter M.A., Cullen M.J., Baker M.B., Hecht R., Winters D., Boone T., Colins F., 1995. Effects of the Obese Gene Product on Body Weight Regulation in ob/ob Mice. *Science*, 269: 540-543.

Pesti G.M., Harper A.E., Sunde M.L. 1979. Sulfur Amino Acid and Methyl Donor Status of Corn-Soy Diets Fed to Starting Broiler Chicks and Poults. *Poultry Science* 58: 1541-1547.

Pomfret E.A., da Costa K., Zeisel S.H., 1990. Effects of Choline Deficiency and Methotrexate Treatment upon Rat Liver. *J Nutr Biochem*., 1: 533–541.

Pospichal M.W., Karp J.D., Power J.B., 1991. Influence of Daylength on Male Hamster Sexual Behaviour: Masking Effects of Testesterone. *Physiol. Behav.*, 49: 243-250.

Qvist I., Abdulla M., Jagerstad M., Svensson S., 1986. Iron, Zinc and Folate Status During Pregnancy and Two Months After Delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*., 65: 15–22.

Reiter R.J. 1993. The Melatonin Rhythm-Both A Clock and A Calendar. *Experientia,* 49: 654-664.

Reiter R.J., 1974. Circannual Reproductive Rhythms in Mammals Related to Photoperiod and Pineal Function: A Review. *Choronobiologia,* 1: 365-395.

Rentsch J., Chiesi M., 1996. Regulation of Ob Gene mRNA Levels in Cultured Adipocytes. *FEBS Lett.*, 379: 55-59.

Reppert S.M. ve Weaver D.R., 2001. Molecular Analysis of Mammalian Circadian Rhythms. *Annu. Rev. Physiol.,* 63: 647–676.

Ricceri L., Berger-Sweeney J., 1998. Postnatal Choline Supplementation in Preweanling Mice: Sexually Dimorphic Behavioral and Neurochemical Effects. *Behav Neurosci.*, 112: 1387–1392.

Richter C.P., 1922. A Behavioristic Study of the Activity of the Rat. *Comp. Psychol. Monogr*., 1: 1-54.

Rickes E. L., Brink N.G., Koniuszy F.R., Wood T.R., Folkers K., 1948. Crystalline vitamin B12, *Science*, 107:396-397.

Robertson K.D., Wolffe A.P., 2000. DNA Methylation in Health and Disease. *Nat Rev Genet.,* 1:11-19.

Rossi M., Kim M.S., Morgan D.G., Small C.J., Edwards C.M., Sunter D., 1998. A C-Terminal Fragment of Agouti-Related Protein Increases Feeding and Antagonizes the Effect of Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone In Vivo. *Endocrinology,* 139: 4428–4431.

Ruf T., Stieglitz A., Steinlechner S., Blank J.L. ve Heldmaier G., 1993. Cold-Exposure and Food Restriction Facilitate Physiological-Response to Short Photoperiod in Djungarian Hamsters (*Phodopus sungorus*). *J. Exp. Zol.*, 267: 104-112.

Schilatt S., Niklowitz P., Hoffmann K. ve Nieschlag E., 1993. Influence of Short Photoperiods on Reproductive Organs and Eustrus Cycles of Normal and Pinealectomised Female Djungarian Hamsters (*Phodopus sungorus). Biol. Reprod.*, 49: 243-250.

Schoeller D.A:, Cella V.K., Sinha M.K., Caro J.F., 1997. Entrainment of the Diurnal Rhythm of Plasma Leptin to Meal Timing. *J. Clin. Invest.,* 7: 1882-1887.

Schumacher I.M., Rostal D.C., Yates R.A., Brown D.R., Jacobson E.R., Klein P.A., 1999. Persistence of Maternal Antibodies Against *Mycoplasma agassizii*'in Desert Tortoise Hatchlings. *Am. J. Vet. Res*., 60: 826–883.

Schwahn B.C., Chen Z., Laryea M.D., 2003b. Homocysteine-Betaine Inter-Actionsinamurinemodelof5,10-methylenetetrahydrofolatereductase Deficiency. *FASEB J*, 17:512–514.

Schwahn B.C., Hafner D., Hohlfeld T., Balkenhol N.,Laryea M.D.,Wendel U., 2003a. Pharmacokinetics of Oral Betaine in Healthy Subjects and Patients with Homocystinuria. *Br J Clin* Pharmacol., 55:6–13.

Scriba D., Aprath-Husmann I., Blum W.F., Hauner H., 2000. Catecholamines Supress Leptin Release From in Vitro Differentiated Subcutaneous Humanadipocytes in Primary Culture Via β1- and β-2 Adrenergicreceptors. *Eur. J. Endocrinol.*, 143: 439-445.

Selhub J., Seyoum E., Pomfret E.A., Zeisel S.H., 1991. Effects of Choline Deficiency and Methotrexate Treatment upon Liver Folate Content and Distribution. *Cancer Res* 51: 16–21.

Siljander-Rasi H., Peuranen S., Tiihonen K., 2003. Effect of Equimolar Dietary Betaine and Choline Addition on Performance, Carcass Quality and Physiological Parameters of Pigs. *J Anim Sci*., 76: 55–62.

Simopoulos A P., 2002. Genetic Variation and Dietary Responce: Nutrigenetics/Nutrigenomics. *Asia Pacific J Clin Nutr.*, 11:S117-S128.

Sinha M.K., Opentanova J.P., Kolaczynski J.W., Heiman M.L. ve Hale J., 1996. Evidence of Free and Bound Leptin in Human Circulation. *J. Clin. Invest.*, 98: 1277-1282.

Sinhasane S.V., Joshi B.N., 1997. Melatonin and Exposure to Constant Light/Darkness Affects Ovarian Follicular Kinetics and Östrus Cycle in Indian Desert Gerbil (*Meriones hurrianae*). *General and Comparative Endocrinology*, 108: (3) 352-357.

Slieker L.J., Sloop K.W., Surface P.L., Kriauciunas A., LaQuier F., Manetta J., Bue-Valleskey J., Stephens T.W., 1996. Regulation of Expression of Ob mRNA and Protein by Glucocorticoids and cAMP. *J. Biol. Chem.*, 271: 5301-5304.

Stebbins L.L., 1978. Some Aspects of Overwintering in *Peromyscus maniculatus. Canad. J. Zool.*, 56: 386-390.

Stephan F.K., Schwann J.M., ve Sisk C.L., 1979. Entrainment of Circadian Rhythms by Feeding Schedules in Rats with Suprachiasmatic Lesions. *Behav Neural Biol.,* 25: 545–554.

Stetson M.H., Elliott J.A., Goldman B.D., 1986. Maternal Transfer of Photoperiodic Information Influences the Photoperiodic Response of Prepubertal Djungarian hamsters *(Phodopus sungorus sungorus). Biology of Reproduction.,* 34: 664–669.

Stöger R., 2008. The Thrifty Epigenotype : An Acquired and Heritable Predisposition for Obesity and Diabetes? *BioEssays,* 166-156. DOI:10.1002/bies.20700.

Strathdee G, Brown R., 2002. Aberrant DNA Methylation in Cancer: Potential Clinical Interventions. *Expert Rev Mol Me.,* 4:1-17.

Strecker A., 1862. Uber Eingige Neue Bestandtheile der Schweingalle. *Ann Chem Pharmacie,* 183: 964-965.

Strobel A., Issad T., Camoin L., Ozata M., Strosberg A.D., 1998. A Leptin Missense Mutation Associated with Hypogonadism and Morbid Obesity. *Nature Genet*., 18: 213-215.

Takahashi J.S, Menaker M., 1980. Interaction of Estradiol and Progesterone: Effects on Circadian Locomotor Rhythm of Female Golden Hamsters. *Am J Physiol.,* 239:R497–R504.

Tang-Christensen M., Havel P.J., Jacobs R.R., Larsen P.J., Cameron J.L., 1999. Central Administration of Leptin Inhibits Food Intake and Activates the Sympathetic Nervous System in Rhesus Macaques. *J Clin Endocrinol Metab.,* 84: 711–717.

Tartaglia L.A., 1997. The Leptin Receptor. *J. Biol. Chem.*, 272: 6093-6096.

Thomas B.B., Oommen M.M., Shadevi A., 2001. Constant Light and Blinding Effects on Reproduction of Male South Indian Gerbils. *J. Experimental Zoology*, 289: 59-65.

Thompson C.B., 1995. Apoptosis in the Pathogenesis and Treatment of Disease. *Science,* 267: 1456–1462.

Tokuda T., Matsui T., Yano H., 2000. Effects of Light and Food on Plasma Leptin concentrations in ewes. *Anim. Sci*,. 71: 235-242.

Trayhurn P., Duncan J.S., Rayner D.V., 1995. Acute Cold-Induced Suppression of Ob (Obese) Gene Expression in White Adipose Tissue of Mice: Mediation by the Sympathetic System. *Biochem. J.*, 311: 729-733.

Trayhurn P., Hoggard N., Mercer J.G., Rayner D.V., 1999. Leptin: Fundamental Aspects. *Int. J. Obesity and Related Metabolic Disorders*, 23: 22.

Treolar V., 2005. Nutrigenomics. *Arch Dermatol*, 141: 1469-1470.

Trujillo E., Davis C., Milner J., 2006. Nutrigenomics, Proteomics, Metabolomics, and the Practice of Dietetics. *J Am Diet Assoc*., 106: 403-413.

Van den Veyver I.B., 2002. Genetic Effects of Methylation Diets. *Annu Rev Nutr.,* 22:255–282.

Varela-Moreiras G., Selhub J., da Costa K., Zeisel S.H., 1992. Effect of Chronic Choline Deficiency in Rats on Liver Folate Content and Distribution. *J Nutr Biochem*., 3: 519–522.

Virtanen E., 1995. Piecing together the Betaine Puzzle. *FeedMix.,* 3: 12–17.

Vogt M.C., Paeger L., Hess S., Steculorum S.M., Hampel B., Neupert S., Nicholls H.T., Mauer J., Hausen A.C., Predel R., Kloppenburg P., Horvath T.L., 2014. Neonatal Insulin Action Impairs Hypothalamic Neurocircuit Formation in Response to Maternal High-Fat Feeding. *Cell,* Vol 156(3): 495-509.

Wade G.N., 1982. Obesity without Overeating in Golden hamsters. *Physiol Behav.*, 29: 701–707.

Waterhouse G.R. April 9, 1839. Proceedings of Learned Societies, Zoological Society, *Ann. Mag. Nat. Hist*., 4:445-446

Waterland R.A, Michels K.B., Epigenetic Epidemiology of the Developmental Origins Hypothesis. *Annu Rev Nutr* 2007; 27:363-388.

Watkins D., Li F., Rosenblatt D.S., 2009. Vitamin B12 and birth defects. *Mol Genet Metab*., 98: 166–172.

Watve M.G., Yajnik C.S., 2007. Evolutionary Origins of Insulin Resistance : A Behavioral Switch Hypothesis. BMC *Evolutionary Biology.,* 13:13-1. DOI:10.1186/1471-2148-7-61.

Webster G.T., 1942. Cirrhosis of the Liver among Rats Receiving Diets Poor in Protein and Rich in Fat. *J Clin Invest.,* 21:385–392.

Weigand E., Kirchgessner W., 1981. Betaine and Glutamine Acid Contribution to Nitrogen Digestion and Balance during Feeding of Vinasse to Growing Pigs. *Archives of Animal Nutrition*, 31: 335–343.

Weigle D.S., Duell P.B., Connor W.E., Steiner R.A., Soules M.R., Kuijper J.L., 1997. Effect of Fasting, Refeeding and Dietary Fat Restriction on Plasma Leptin Levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82: 561-565.

White J.D., Kershaw M., 1990. Increased Hypothalamic Neuropeptide Y Expression Following Food Deprivation. *Mol. Cell. Neurosci.*, 1: 41–48.

Willis L., 2006. Individualized Nutrition. Experience Life Magazine September/October 2002, Volume 4, Issue 5. http://www. Lifetimefitness.com/magazine/Index.cfm?strWebAction=article_detail&intArticleI.

Willoughby M., Jewell F., 1968. Folate Status throughout Pregnancy and in Postpartum Period. *Brit Med J*., 4: 356.

Wolff G.L., Kodell R.L., Moore S.R., Cooney C.A., 1998. Maternal Epigenetics and Methyl Supplements Affect Agouti Gene Expression in Avy/a Mice. *FASEB J.* 12:949–957.

Wolthers O.D., Heuck C., Skjaerbaek C., 1999. Diurnal Rhythm in Serum Leptin. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 12: 863-866.

Woods S.C., Seeley R.J., Porte D. Jr., Schwartz M.W., 1998. Signals that Regulate Food Intake and Energy Homeostasis. *Science,* 280: 1378-1383.

Wunder B.A., Dobkin D.S., Gettinger R.D., 1977. Shifts of Thermogenesis in Prairie vole (*Microtus ochrogaster*) *Strategies for Survvial in a Seasonal Environment, Oecologia*, 29:11-26.

Yajnik C.S., Deshmukh U.S., 2008. Maternal Nutrition, Intrauterine Programming, and Consequential Risks in the Offspring. *Rev Endocr Metab Disord*., 9: 203-211.

Zambrano E, Bautista C.J, Deás M., Martinez-Samayoa P.M, Gonzalez- Zamorano M, Ledesma H, Morales J., Larrea F., Nathanielsz P.W., 2006. A Low Maternal Protein Diet during Pregnancy and Lactation has Sex- and Window of Exposure-Specific Effects on Offspring Growth and Food Intake, Glucose Metabolism and Serum Leptin in the Rat. *J Physiol*., 571(1):221-230

Zeisel S.H., Zola T., da Costa K., Pomfret E.A., 1989. Effect of Choline Deficiency on S-adenosylmethionine and Methionine Concentrations in Rat Liver. *Biochem J*., 259: 725–729.

Zeisel S.H., 1992. Choline: An Important Nutrient in Brain Development, Liver Function and Carcinogenesis. *J Am Coll Nutr.*, 11: 473–481.

Zeisel S.H., 2000. Choline: An Essential Nutrient for Humans. *Nutrition*, 16: 669–671.

Zeisel S.H., Blusztajn J.K., 1994. Choline and Human Nutrition. *Ann Rev. Nutr.,* 14: 269–296.

Zeisel S.H., Char D., Sheard N.F., 1986. Choline, Phosphatidylcholine and Sphingomyelin in Human and Bovine Milk and Infant Formulas. *J Nutr.,* 116: 50–58.

Zeisel S.H., Epstein M.F., Wurtman R.J., 1980. Elevated Choline Concentration in Neonatal Plasma. *Life Sci.,* 26: 1827-1831.

Zeisel S.H., Mar M.H., Zhou Z.W., da Costa K.A., 1995. Pregnancy and Lactation are Associated with Diminished Concentrations of Choline and Its Metabolites in Rat Liver. *J Nutr.,* 125: 3049–3054.

Zeisel S.H., Stanbury J.B., Wurtman R.J., Brigida M., Fierro B.R., 1982.:Choline Content of Mothers' Milk in Ecuador and Boston. New Engl *J Med.,* 306: 175–176.

Zeisel S.H., Wurtman R.J., 1981. Developmental Changes in Rat Blood Choline Concentration. *Biochem J.,* 198: 565–570.

Zhan X.A., JX. Li, ZR. X.U., Zhao R.Q., 2006. Effects of Methione and Betaine Supplementation on Growth Performance, CorCASE Composition and Metabolizm

of Lipids iN Male Broilers. *Br. Poult. Sci*., 47(5): 576-580; DOI: 10.1080/00716606009634 38.

Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M., 1994. Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and Its Human Homologue. *Nature*, 372: 425-432.

Zhang Y., Scarpace P.J., 2006. The Role of Leptin in Leptin Resistance and Obesity. *Physiology and Behavior*, 88: 249-256.

Ziylan Z., 2003. Sinir Sistemindeki Leptin Transportu. *Genel Tıp Dergisi*, 13.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Seval Moroğlu

Doğum Yeri :İstanbul

Doğum Tarihi : 20.02.1988

EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü-2011

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

a) Katıldığı Projeler :

1	Melatonin Enjeksiyonu ve Pinealektomi Yapılmış Suriye Hamsterlerinde (*Mesocricetus auratus)* Obezite İlişkili Hipotalamik NPY ve AgRP Gen Anlatımlarındaki Fotoperiyodik Değişimlerin Moleküler Düzeyde Aydınlatılması-113Z559 (Bursiyer)	2013

İLETİŞİM

E-posta Adresi : morogluseval@gmail.com