T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MOĞOLİSTAN GERBİLLERİNDE (*Meriones unguiculatus*) BESİN KISITLAMASI SONUCU ÖSTRUS SİKLUSUNDA VE LEPTİN HORMONUNDAKİ DEĞİŞİMLER

Gözde GÜLŞİN

Biyoloji Anabilim Dalı

Tezin Sunulduğu Tarih: **23/01/2014**

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ

ÇANAKKALE

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

GÖZDE GÜLŞİN tarafından **PROF. DR. BÜLENT GÜNDÜZ** yönetiminde hazırlanan "**MOĞOLİSTAN GERBİLLERİNDE (*Meriones unguiculatus*) BESİN KISITLAMASI SONUCU ÖSTRUS SİKLUSUNDA VE LEPTİN HORMONUNDAKİ DEĞİŞİMLER"** başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ

Danışman

Prof. Dr. Akın PALA

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Sibel HAYRETDAĞ

Jüri Üyesi

Sıra No:

Tez Savunma Tarihi: 23/01/2014

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.

Gözde GÜLŞİN

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasını gerçekleştirirken benden yardımlarını esirgemeyen saygı değer danışman hocam Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ'e, çalışma süresi boyunca yanımda olan arkadaşlarım Zübeyde GÜNEŞ ve Nursel HASANOĞLU'na, çalışmam ve hayatımın her evresinde bana dayanak olan en değerli varlığım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gözde GÜLŞİN

SİMGELER VE KISALTMALAR

GH	Büyüme Hormonu
LH	Lüteinleştirici Hormon
KBB	Kan-Beyin Bariyeri
NPY	Nöropeptit Y
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
PVN	Paraventriküler Nükleus
VHM	Ventromedial Hipotalamus
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
AgRP	Agouti İlişkili Peptid
ARC	Arkuat Nükleus

ÖZET

MOĞOLİSTAN GERBİLLERİNDE (*Meriones unguiculatus*) BESİN KISITLAMASI SONUCU ÖSTRUS SİKLUSUNDA VE LEPTİN HORMONUNDAKİ DEĞİŞİMLER

Gözde GÜLŞİN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Danışman : Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ

23/01/2014, 74

Moğolistan gerbillerinde üreme aktivitesi fotoperiyot tarafından düzenlenirken vücut ağırlığı fotoperiyottan bağımsız olarak kontrol edilir. Besin alımının ise üreme üzerine etkileri bulunmaktadır ve Moğolistan gerbilleri besin alımına oldukça duyarlıdır. Leptin hormonu besin alımı ve vücut yağ depolanması ile ilgili mekanizmaları düzenlerken aynı zamanda leptinin üreme fonksiyonları ve beslenme davranışları ile ilişkisi olduğuna işaret eden çalışmalar bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında besin alımının *ad libitum*, sadece karanlık fazda ve sadece aydınlık fazda olduğu üç grup bulunmaktadır. Günlük besin tüketimleri ve haftalık vücut ağırlığı değişimleri hesaplanmıştır. Östrus siklusları vajinal simir yöntemiyle hergün düzenli olarak takip edilmiş ve preparatlar fotoğraflanmıştır. Leptin ölçümü östrus siklusunun her bir fazında ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Besin tüketimi açısından bütün gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubunun (*ad libitum*) günlük besin tüketimlerinin diğer gruplara göre daha fazla olduğu (~6.34g/gün), ancak diğer grupların ise günlük tüketimlerinin benzer olduğu (~4.53g/gün) görülmüştür. Vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında her üç grubun ağırlık değişimlerinin benzer oldukları görülmüştür. Leptin hormon değerlerinde meydana gelen profile bakıldığında diöstrus evresinde besin kısıtlaması uygulanan her iki gruptaki değer, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (~24ng/ml; $p<0.05$). Proöstrus evresindeki değerler benzer olup ($p>0.05$), östrus evresinde ise karanlık fazda beslenme uygulanan gruptaki leptin değeri diğer gruplara göre daha yüksek çıkmıştır (~32ng/ml; $p<0.05$). Metaöstrus evresindeki leptin değerleri aydınlık fazda beslenen grupta daha düşüktür (~7ng/ml; $p<0.05$). Kontrol grubunda 4 gün süren östrus siklusu, besin kısıtlaması uygulanan gruplarda uzamıştır (~7-8gün). Sonuç olarak beslenme davranışı gerek leptin ve gerekse

östrus siklusunda değişimlere sebep olmaktadır. Beslenme ve leptin hormonu arasındaki ilişki son yıllarda özellikle obezite açısında önemli olduğundan, beslenme ritminde meydana gelebilecek değişimler, görülmektedir ki canlının üreme sistemi üzerinde direkt etkili olabilmektedir.

Anahtar sözcükler: Besin tüketimi, Leptin hormonu, Östrus siklusu, Moğolistan gerbili.

ABSTRACT

EFFECTS OF FOOD RESTRICTION ON ESTROUS CYCLE AND LEPTIN HORMONE IN MONGOLIAN GERBILS (*Meriones unguiculatus*)

Gözde GÜLŞİN

Çanakkale Onsekiz Mart University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Master of Science Thesis in Biological Science

Advisor : Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ

23/01/2014, 74

Reproductive system of the Mongolian gerbils are controlled by the photoperiod but body weight is independent of photoperiod. Food intake has an effect on reproduction and gerbils are very sensitive about food intake. Leptin hormone has controls on both food intake and body weight. Finding a link between changes in feeding behavior and reproductive activity in relation to obesity-related issues will play an important role. Three groups were established; a) food was introduced as ad libitum, b) food was introduced only dark period, c) food was introduced only light period. Daily food consumption and weekly body weights were calculated. Estrus cycles has been observed by means of vaginal smears every day and preparations were photographed. Leptin measurement at each phase of the estrus cycle phases was evaluated separately. When all groups were compared in terms of food consumption, the control group was higher (~6.34g/day) than in other groups however, other groups were found to be similar (~4.53g/day). It was found that weight variations of the three groups to be similar. The leptin value in diestrus phase of both food-restiricted groups is higher (~24ng/ml; $p<0.05$) than the control. The values in proestrus stage are similar ($p>0.05$), but the values in estrus stage has higher leptin when the animals were fed in the dark phase (~32ng/ml; $p<0.05$). Leptin in metaestrus stage is lower in the group fed in the light phase but other groups have similar leptin values (~7ng/ml; $p<0.05$). 4-day estrus cycles of the control group was prolonged in food-restricted groups (~7-8gün). As a result, feeding behavior has led to changes both in leptin values and in the estrus cycle. Since the relationship between nutrition and leptin in recent years is important in terms of obesity, changes in feeding rhythm may directly affect on the organism's reproductive system.

Keywords: Food intake, leptin hormone, estrous cycle, Mongolian gerbil.

İÇERİK **Sayfa**

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU …… ii

İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI…… iii

TEŞEKKÜR …….. iv

SİMGELER VE KISALTMALAR……..……..……. v

ÖZET …… vi

ABSTRACT …….. viii

BÖLÜM 1 – GİRİŞ …….. 1

1. 1. Fotoperiyot ve Mevsimsel Vücut Ağırlığı Düzenlemesi……..... 1

1. 2. Beslenmenin Kontrolü…….……..……..... 2

1. 3. Fotoperiyot ve Mevsimsel Üreme Siklusunun Kontrolü……..... 3

1. 4. Leptin……..……..... 5

1. 4. 1. Leptinin yapısı ve salınımı…….……..... 5

1. 4. 2. Üreme ve besin alımı üzerine leptinin etkisi……..... 7

1. 5. Rodentlerde Üreme Sisteminin Yapısı…….……..... 11

1. 6. Östrus Siklusu…….……..... 12

1. 6. 1. Menstural döngü ve hormonal değişiklikler……..... 15

1. 6. 2. Siklus safhalarının saptanması…….……..... 17

1. 7. Moğolistan Gerbili…..……...……..... 22

BÖLÜM 2 – ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR …… 23

BÖLÜM 3 – MATERYAL VE YÖNTEM…… 28

3. 1. Hayvan Materyali……..……..... 28

3. 2. Hormon Ölçümü……..…….. 28

3. 3. Besin Tüketimi ve Vücut Ağırlığı Ölçümü ….....…….. 29

3. 4. Vajinal Simir Uygulaması…….……...…..…….. 29

3. 5. Deney Grupları……..…….……..…….. 29

3. 5. 1. Grup 1 (*Ad libitum* beslenme-Kontrol grubu)……..... 30

3. 5. 2. Grup 2 (Sadece karanlık fazda beslenme)..... 30

3. 5. 3. Grup 3 (Sadece aydınlık fazda beslenme)……..... 30

3. 6. İstatistiksel Analizler……..…….. 31

BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA…….. **32**

4. 1. Araştırma Bulguları…....…….……..…….. 32

4. 1. 1. Besin tüketim sonuçları…….……..... 32

4. 1. 1. 1. *Ad libitum* beslenme…….……..... 32

4. 1. 1. 2. Sadece karanlık fazda beslenme……... 32

4. 1. 1. 3. Sadece aydınlık fazda beslenme…… 33

4. 1. 1. 4. Besin tüketiminin gruplar arası karşılaştırması…..... 34

4. 1. 2. Haftalık vücut ağırlığı ölçümleri…….……..... 35

4. 1. 2. 1. *Ad libitum* beslenme…….……..... 35

4. 1. 2. 2. Sadece karanlık fazda beslenme……... 35

4. 1. 2. 3. Sadece aydınlık fazda beslenme…… 36

4. 1. 2. 4. Vücut ağırlığının gruplar arası karşılaştırması……..… 36

4. 1. 3. Leptin değerleri…….. 37

4. 1. 3. 1. *Ad libitum* beslenme…….…….... 37

4. 1. 3. 2. Sadece karanlık fazda beslenme……... 38

4. 1. 3. 3. Sadece aydınlık fazda beslenme…… 38

4. 1. 3. 4. Leptin değerlerinin gruplar arası karşılaştırması…….. 39

4. 1. 4. Östrus siklusu……..…….. 40

4. 1. 4. 1. *Ad libitum* beslenme…….…….... 40

4. 1. 4. 2. Sadece karanlık fazda beslenme……... 43

4. 1. 4. 3. Sadece aydınlık fazda beslenme…… 45

4. 2. Tartışma…….....…….……..…….. 48

BÖLÜM 5 – SONUÇ VE ÖNERİLER ……..…… 53

KAYNAKLAR..... 55

Çizelgeler..... I

Şekiller…….. II

Özgeçmiş……..……... III

BÖLÜM 1
GİRİŞ

1.1. Fotoperiyot ve Mevsimsel Vücut Ağırlığı Düzenlemesi

Fotoperiyot birçok türün, özellikle ılıman bölgelerde yaşayan ve kuvvetli fotoperiyodik özellik gösteren hayvanların üremesini, vücut ağırlığını ve enerji kullanımını düzenleyen bir faktördür (Reiter, 1974). Vücut ağırlığına verilen cevaplar o türün içinde bulunduğu mevsimsel şartları gösterir. Mevsimsel üreyen hayvanlar, vücut ağırlıklarının ve ilgili yapıların yıl içerisinde gerçekleşen döngülere uyumunu sağlamak için ışık bilgisini kullanırlar (Korn, 1989; Ellison ve ark., 1993). 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 auratıs*) (Bartness ve Wade, 1984; Wunder ve ark., 1977). 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 (Korn, 1989; Heldmaier ve Steinlechner, 1981; 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).

1.2. Beslenmenin Kontrolü

Canlılar temel besinlerini ve metabolik ihtiyaçlarını sağlamada ve kullanmada bir takım düzenleyici mekanizmalara sahiptirler. Canlı 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. Beslenmenin kontrolünden beyin 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-related protein (AgRP) peptidi ise başlıca ARC'da ifade edilir ve NPY/AgRP nöronlarından salınır (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 atışla 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 aracılığıya 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 Cocaine-and amphetamine-regulated transcript (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. Corticotropin releasing factor (CRF) ise beyinde yaygın şekilde ifade edildiği bilinen bir diğer besin alımını azaltıcı peptidtir (Özata, 2003).

1.3. Fotoperiyot ve Mevsimsel Üreme Siklusunun Kontrolü

Ilıman bölgede yaşayan türlerin bazılarında fizyolojik özelliklerin bir kısmı mevsimsel değişiklikler göstermektedir. Vücut ağırlığı, vücut ısısı, üreme ve enerji harcanması gibi fizyolojik parametreler; gün uzunluğu (fotoperiyot), sıcaklık, besin varlığı ve nem gibi çevresel dış faktörlerden etkilenir (Reiter, 1974; Stetson ve ark., 1975; Hoffmann, 1981). Besin varlığının ve diğer çevresel faktörlerin yıl içerisinde minimum düzeyde değiştiği yerlerde bulunan populasyonlar yıl boyunca üreme sergileyebilirler. Tropikal ve subtropikal bölgelerde (yıl içerisindeki çevresel faktörlerin en az değişim gösterdiği yerlerde) bulunan kimi kemirgenler ve ev fareleri gibi insanlar tarafından kendilerine yaşam alanları ve besin sürekliliği sağlanan hayvanlar bu duruma örnek gösterilebilir. Fakat daha ılıman bölgelerde bulunan kemirgenlerde üreme davranışı; sıcaklık, yağış, besin varlığı ya da çevresel fotoperiyot gibi faktörlerin yıl içerisindeki dalgalanmalarına da bağlıdır. Tüm bu faktörler bazı türlerde mevsimsel üreme döngüsü ile sonuçlanmaktadır. Mevsimsel ışık bilgisini vücuduna aktaran ve bu bilgiyi kullanan memeliler fotoperiyodik hayvanlar olarak tarif edilirler. 24 saatlik aydınlık ve karanlık döngüsü ritimsel olarak canlının homeostatik sistemleri ile uyum içerisinde senkronize edilmektedir. Fotoperiyot, hayvanların üreme zamanlarını belirlemede kullandığı en önemli çevresel faktördür (Beasley ve ark., 1981; Stetson ve Watson, 1984). Gün uzunluğunun mevsimsel değişimleri hemen her yıl sabit olup, hayvanlar bu fotoperiyodik bilgiyi üreme aktivitelerini zamanlamada kullanmaktadırlar. Bu şekilde yavruların doğacağı dönem, anne ve doğan yeni yavrular için besin miktarının en yeterli olduğu zaman olmaktadır.

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).

Fotoperiyodun bazı türlerde hayvanların gonadal gelişimlerini etkilediği gösterilmiştir (Johnson ve Zucker, 1980; Hoffmann, 1981). Dağ sıçanı, Sibirya hamsteri ve Moğolistan gerbili türlerinde kısa fotoperiyota maruz kalmanın, pubertal gelişimin baskılanmasına sebep olduğu görülmüştür (Lee ve Zucker, 1988; Karakaş ve Gündüz, 2002a). Suriye hamsterlerinde durum farklı olup prepubertal dönemde gonadal gelişim ve vücut ağırlığı fotoperiyottan bağımsız olarak düzenlenmektedir. Türk hamsterleri ise laktasyon dönemlerindeki fotoperiyodik iletiyi değerlendirerek üreme sistemlerini düzenlemektedirler (Gündüz ve Stetson, 1998). Fotoperiyota bağlı değişimler, enerji metabolizması gibi bazı önemli değişimlerin kontrolünde temel işaret olarak görülür. Kısa fotoperiyoda maruz kalma Sibirya hamsterlerinde vücut ağırlığında geri kazanılabilir bir azalmaya sebep olur. Bunun aksine Suriye hamsterlerinde vücut ağırlığını arttırır ve bu artış yağ kitlesindeki artışla ilişkilidir.

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

Protein yapıda bir hormon olup 167 aminoasitten oluşmaktadır (Avwert 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 (Friedman, 1997; Campfield ve ark., 1995). 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 Klas-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 (Weigle ve ark., 1997; Frederich ve ark., 1995); ağırlıklı olarak beyaz yağ dokudan, çok az miktarda da kahverengi yağ dokudan salgılanmaktadır. Etki merkezi hipotalamus olup iştahı (besin alımı) azaltmaktadır (Considine ve ark., 1996). 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).

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 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., 1996). 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).

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 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 (Flier, 1998; Wolthers ve ark.,1999; Schoeller ve ark., 1997).

1.4.2. Üreme ve besin alımı üzerine leptinin etkisi

Leptin hormonu vücuttaki birçok sistem üzerine etki göstermektedir. Üreme, immun sistem, gastrointestinal sistem, iskelet sistemi ve hematopoiezise kadar birçok sistemin düzenlenmesinde etkileri olduğu gösterilmiştir (Bado ve ark., 1998; Gainsford ve ark., 1996; Lord ve ark., 1998; Mantzoros ve ark., 1997; Matkovic ve ark., 1997).

Vücut ağırlığı üzerine etkisi olan leptin hormonu bu etkiyi besin alımını baskılayarak ve buna paralel olarak enerji tüketimini arttırarak gerçekleştirir (Considine ve ark., 1996; Mercer ve ark., 1997). Hipotalamus bölgesindeki ventromediyal çekirdeğin doyma merkezi üzerinde etkilidir ve aynı zamanda KBB'nden geçerek nöropeptid Y (NPY)' i baskılar. Böylece fazla besin tüketimini ve buna bağlı olarak da kilo artışını azaltır.

İnsanlarda vücut ağırlığını korumada esas olan enerji dengesidir; alınan enerji harcanan enerjiye eşit olmalıdır. Alınan enerji dengesi bozulduğunda obezite gibi kilo problemleri ortaya çıkabilir. Vücut ağırlığı, merkezi ve çevresel faktörleri de içeren kompleks bir sistem tarafından düzenlenir. Vücut ağırlığı ve besin alımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan iki hormon vardır; leptin ve ghrelin (Frederich ve ark., 1995; Sahu, 2004). Hipotalamusta leptin ve ghrelin reseptörlerinin aktivasyonu besin alımında değişimlere yol açan farklı sinyalleri başlatır (Sahu, 2004; Schwartz, 2001). Özellikle obezitede leptin salınım ya da üretim profilinde bozukluklar görülmektedir.

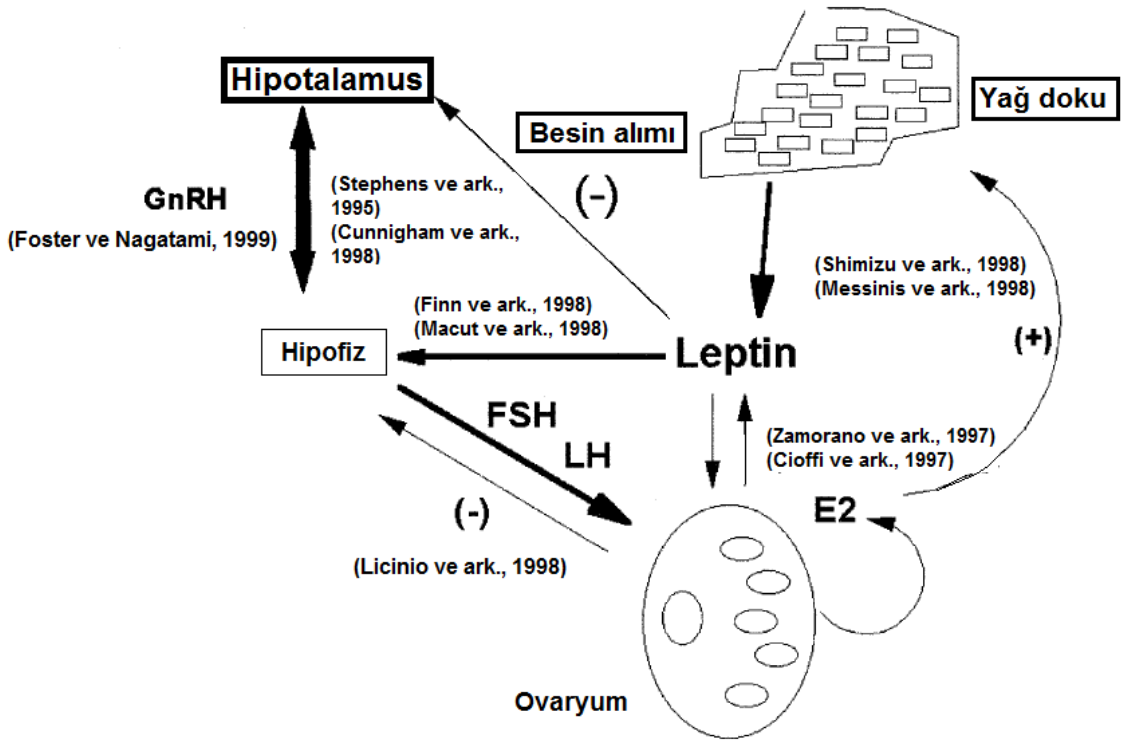
Leptin hormonu eksikliğinin obeziteyle sonuçlandığı günümüzde iyi bilinmektedir. ob/ob farelerdeki "nonsense" bir mutasyon artan besin tüketimi, obezite ve diyabetle sonuçlanmaktadır (Cusin ve ark.,1995). Yine bu farelerde leptin sentez ve salınımının

bozuk ve yeterli olmadığı saptanmıştır. db/db fareler ise obezdirler fakat leptine direnç gösterirler (Coleman, 1978). ob/ob farelerde olduğu gibi leptin fonksiyonel işlevini yeterli derecede gösterememektedir. Obez insanların leptin genlerinde farelerde olduğu gibi bir mutasyon saptanmamıştır. Fakat serum leptin konsantrasyonları vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksiyle ilişki içerisindedir (Considine ve ark., 1995; Maffei ve ark., 1995). ob/ob farelere leptin verilmesiyle vücut ağırlığı, besin alımı, insülin ve glukoz konsantrasyonlarının azaldığı gözlenmiştir. db/db farelere leptin verilmesiyle ise harhangi bir etki gözlenememiştir. Bu durum obezitedeki asıl problemin leptin eksikliğinden çok leptin direnci olabileceğini düşündürmektedir. Obez olan insanlarda serum leptin seviyesi yüksektir. Bu seviye kilo kaybı ile azalmaktadır (McConway ve ark., 2000). Obez insanlardaki serum leptin konsantrasyonu sağlıklı insanlara göre çok yüksek olsa bile, serebral sıvıda bulunan leptin konsantrasyonu daha az seyretmektedir (Lonnqfist ve Arner, 1995; Banks ve ark., 1996). Bu durum leptin direncini kolaylaştıran hız sınırlayıcı faktörün merkezi sinir sisteminde leptin transportundaki bozukluk olduğunu göstermektedir.

Yapılan araştırmaların çoğunda besin alımı ve üreme biyolojisi arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır (Brown, 1994; Randel, 1990). Son zamanlarda leptin hormonunun metabolik etkileriyle birlikte üreme sistemi üzerine olan etkileri de araştırılmaya başlanmıştır. Leptinin üremedeki rolü en açık şekilde ob/ob farelerinin genetik olarak hipogonadotropik ve hipogonadizm göstermeleridir. Bu durum besin kısıtlaması ya da kilo verme ile de düzelmemektedir. Bu farelere leptin verilmesiyle puberte başlamış ve infertilite durumu ortadan kalkmıştır. Bunun yanında sağlıklı sıçanlara leptin verilerek de puberteye girişlerinin hızlandığı görülmüştür (Chebab ve ark., 1997). Leptin eksikliği olan farelerin seksüel gelişimlerini tamamlayamadıklarını gösteren çalışmalar mevcuttur (Matkovic ve ark., 1997). Bunu destekleyen diğer bir durumda insanlardaki leptin eksikliğinin ikincil eşey karakterlerinin gelişmesini engellediğidir. Leptin hormonunun endokrin sistem üzerine düzenleyici etkisi bulunmaktadır; gonodotropin salınımını etkilemektedir (Mantzoros ve ark., 1997). Leptin hormonu puberte zamanını belirlemede rol alır. İnsan vücudundaki leptin seviyesi puberteden önce yüksekken pubertenin ardından bu seviyenin daha aşağıya düştüğü görülmüştür (Mantzoros ve ark., 1997).

Leptin üreme fonksiyonu için besin durumunun yeterliliğini gösteren periferal bir sinyaldir (Tataranni ve ark., 1997). Düşük leptin konsantrasyonları yetersiz besin depolarının durumunu gösterir ve bu, fetüsün büyümesi için ek olarak enerji talep eden istemdışı hamilelikleri önleyebilir. Ancak burada leptin besin durumunun hassas bir belirleyicisi değildir (Korbonits ve ark., 1997). Leptin hormonu hipotalamik-hipofiz-ovaryen fonksiyonun bir düzenleyicisi olabilir. Leptin, primatlarda üreme eksenine gelen

metabolik bir sinyaldir; bu nedenle leptin LH atımının sıklık ve şiddetini belirleyebilir, FSH ve LH'ın plazma konsantrasyonlarını arttırabilir (Finck ve ark., 1998; Cunningham ve ark., 1999; Licinio ve ark., 1998).



Şekil 1.1. Hipotalamik-hipofiz-ovaryen eksen ve leptin arasındaki ilişkiyi gösteren temsili model.

Leptin yağ dokudan gelen moleküler bir sinyaldir ve nöropeptid Y aktivitesi vasıtasıyla besin alımını düzenler. Leptin, reseptörünün kısa formuna bağlanır ve kendini arkuat hipotalamik bölgenin içerisine taşır. Üreme dokularında da sentezlenen leptin; hipotalamus-hipofiz-ovaryen eksen fonksiyonlarıyla ilişkilidir. GnRH ve LH salınımları leptin aktivitesiyle ilişkili olabilir. Leptin doğrudan üreme organlarının fonksiyonlarını düzenleyebilir ve östradiol sentezini düzenleyebilir. Ayrıca östradiol konsantrasyonu leptin sentezinden de etkilenebilir. Leptin metabolik durumun bilgisini üreme sistemine ileten bir sinyal olabilir (Stephens ve ark., 1995; Cioffi ve ark., 1997; Shimizu ve ark., 1997; Zamorano ve ark., 1997; Finn ve ark., 1998; Licinio ve ark., 1998; Macut ve ark., 1998; Messinis ve ark., 1998; Cunningham ve ark., 1999; Foster ve Nagatami, 1999).

Adipositten salınan leptin hormonu besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesiyle ilgilidir ve üreme sistemi için metabolik bir kapı olarak hizmet etmektedir (Wade ve ark.,

1996). Genetik olarak obez olan ob/ob fareler infertildir ve fertiliteyi geri kazandığı görülmüştür (Chehab ve ark., 1996). Besin kısıtlaması uygulanmış hayvanlarda gonadotropin salınımının belirgin şekilde azalmasıyla ilişkili olarak leptin sirkülasyonu seviyesi de azalmıştır (Matthew ve ark., 1999). Besin kısıtlaması uygulanmış fare, sıçan, koyun ve maymun gibi hayvanlarda diyetle baskılanmış gonadotropin salınımı endojen leptinle tersine çevirilir. Metabolik bilginin üreme eksenine geçişinde leptinin bir rolü olduğu bilinmesine rağmen, mekanizmalar tam bilinmemektedir. Kısa fotoperiyotta yağ dokudan salınan leptin hormonu ve leptin gen ekspresyonu azalmaktadır (Klingenspor ve ark., 1996, 2000). Bunun anlamı; leptinin, fazla beslenme ya da besin yoksunluğundan bağımsız memelilerde fotoperiyot aracılığıyla mevsimsel adaptasyonla ilgili olabileceğidir. Ayrıca leptin nabız atımı gibi pulsatil olarak salınır. Bu salınım modeli ise luteinize edici hormon (LH) ve büyüme hormonu (GH) gibi diğer hormonların salınımına benzerdir.

Leptin hipotalamustan salgılanan GnRH ve hipofizden salgılanan FSH, LH, prolaktin hormonlarının salınımını NPY'ye etki ederek uyarmaktadır (Yu ve ark., 1997). Besin alımının azalması ya da yüksek enerji harcanması gibi durumlar NPY seviyesini arttırarak üremeyi ve seksüel olgunlaşmayı baskılar. Ayrıca leptin hormonu gonadotropin ve seks steroid sentezini ve salınımını da arttırmaktadır (Kiess ve Blum, 1997).

Leptin hormonu dişi koyunlarda besin alımından bağımsız olarak gün ışığı tarafından ayarlanır (Bocquier ve ark., 1998). Uzun fotoperiyotla leptin üretimi ve lipogenik aktivitenin besinin fazlalığı olan günlerde görülen vücut yağ birikimi için fizyolojik önemi vardır. Kısa günlerde düşük leptin seviyesi doğal üreme mevsimi boyunca besin yokluğunun duyarlılığını artırabilir. Bu mevsimlerdeki herhangi bir besin sıkıntısı üremek için kritik bir eşiğin altına indiğinde plazma leptini azaltacaktır.

Besin durumu hakkında bilgi iletmenin yanında leptin; kemirgenlerde üreme fonksiyonlarının uyarılmasında ve pubetrenin başlangıcını tetiklemede de (dönemselliğin başlangıcı ve vajinanın açılması tarafından saptanır) önemli role sahiptir (Yu ve ark., 1997a; Ahima ark., 1997; Chehab ve ark., 1997). Besin kısıtlaması puberte de gecikmeye sebep olurken, bu gecikme sıçanlarda ve kuzularda tekrar normal beslenmeyle tersine çevrilir (Kennedy ve Mitra, 1963; Foster ve Olster, 1985). Leptin tek başına puberteyi başlatmak için gerekli olan GnRH salınımındaki değişime neden olamaz (Cheung ve ark., 1997). Leptinin laboratuarda sıçan hipofizinden gonadotropin salınımını uyardığını gösteren bir çalışma vardır (Yu ve ark., 1997a,b). Bu bulgular üreme ekseninin düzenlenmesinde leptinin merkezi bir etkiyle bağıntılı olduğunu göstermektedir. Gece leptin ve östradiol arasında da bir senkronizasyon vardır. Bu ilişki üreme fonksiyonu ve

besin durumu arasındaki iletişimi dakika dakika sağlar (Licinio ve ark., 1998). Leptin GnRH seviyesinde üreme fonksiyonunun bir düzenleyicisi olabilir (Magni ve ark., 1999).

1. 5. Rodentlerde Üreme Sisteminin Yapısı

Erkek ve dişi rodentlerin gelişimlerini tamamlama süreleri birbirlerinden farklı olabilir. Erkeklerde büyüme dişilere göre daha uzun sürebilir; bu da dişilerin daha küçük olmasıyla ilişkilidir (Fox ve Laird, 1970; Lohmiller ve Swing, 2006).

Cinsiyet tayini yapılırken erkeklerde perineal bölge (anal ve ürogenital kısımları kapsayan alan) dikkate alınır. Erkekler testislerini abdomene çekebildiklerinden dolayı anogenital açıklığa da bakılmalıdır. Bu açıklık dişilere oranla erkeklerde daha fazladır. Ayrıca erkeklerde meme ucu bulunmaması cinsiyet saptanmasında yardımcı bir faktör olarak kullanılabilir. Dişilerde üreme sistemi; ovaryum, ovidukt, uterus, serviks ve vajinayı kapsar (Rugh, 1968). Çapı yaklaşık 2mm olan ovaryumlar böbreklerin altında periovaryan boşlukta bulunmaktadırlar. Yetişkin dişilerde ovaryumlar foliküllerle doludur. Oviduktlar helezonik yapıda olup uterusa bağlantıda rol oynarlar. Uterus ise iki ayrı serviks yoluyla vajina içine açılır ve iki uterin boynuzdan oluşur.

Rodentler her hamilelik sonrası 5-10 yavru doğurabilirler. Doğan yavruların sütten kesilmesi yaklaşık 1 ay sonra olur. Puberteye ulaşma süreleri en az 2 ay olup beslenme ve gelişim gibi faktörlere bağlı olarak uzayabilir. Hamilelik süreleri ise 18-22 gün arasında değişmektedir (Richardson, 2003).

Puberte dişi hayvanlarda ilk östrus geçirdikleri zamandır. Yani dişinin seksüel olgunluğa erişmesi demektir (Fox ve Laird, 1970). Bir canlının puberteye erişmesi türden türe ve bulunduğu ortama göre farklılık gösterebilmektedir. Besin miktarının fazla ve yeterli olduğu yerlerde ya da bir doğumda doğan kardeş sayısının daha az olduğu durumlarda puberteye giriş daha erken olabilmektedir (Bennett ve Vickery, 1970). Sıçanlarda puberteye erişmede ağırlık ve yaş faktörünün yanında vücut uzunluğuda daha güvenilir bir faktör olarark bulunmaktadır (Bennett ve Vickery. 1970). Erkeklerde spermatogenezisin başlangıcıyla ifade edilen puberte, dişilerde vajinal açıklık ve ilk proöstrus evresiyle ifade edilir. Erkeklerdeki sperm üretiminin en olağan zamanı 75. günden sonradır (Russell, 1992). Dişilerdeki ifadesi olan vajinal açıklık ise 1-1,5 aydan sonra gözlenir.

Puberte öncesi ovaryumun gelişimi 4 evre olarak saptanmıştır (Ojeda ve ark., 1986). Neonatal dönem; doğumdan sonraki ilk bir haftayı kapsar. İnfantil dönem; foliküler gelişimin görüldüğü ve bunun LH ve FSH hormonlarıyla sağlandığı dönemdir. Juvanil dönem; gelişmeye önceki evrede başlamış olan foliküller artık östrojen salınımına

başlarlar. Peripubertal dönem; foliküllerdeki östrojen salınımı daha da artar ve ilk ovulasyon meydana gelir. Bu dönemde yine uterusun içerisi sıvı ile doludur. Ovaryumların gelişiminde görevli olan birçok hormon vardır; FSH, LH, GH, GnRH ve prolaktin gibi. FSH seviyesi doğumdan sonraki ilk günleri takiben artar ve uygun metabolik etkiden sonra tekrar kontrollü bir şekilde azalır. LH yoğunluğunun arttığı dönemlerde GnRH salgısı bu yükselişi destekler. Doğumdan sonra hayvan puberteye ulaşana kadar GnRH salınımı sürekli bir artış göstermektedir. Juvenil dönem prolaktin tarafından uyarılarak ovaryumlardan östradiol ve progesteron salınımının olduğu evredir (Advis ve Ojeda, 1979). Tüm bu koordinasyonun içerisinde GH'da prolaktinin salınımına eşdeğer bir salınım izler.

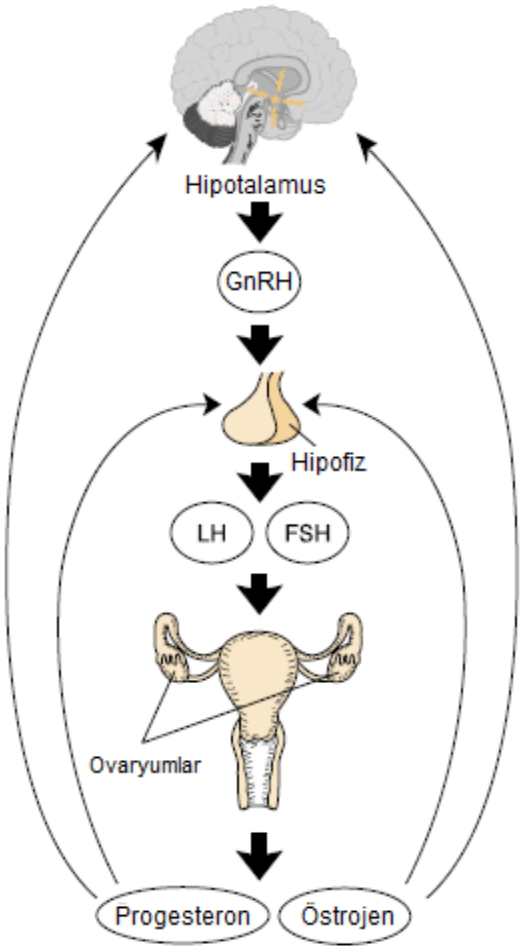
1.6. Östrus Siklusu

Seksuel siklus bir periyodun tamamlanmasından oluşan ve dişi üreme sisteminde yer alan değişikliklerden oluşur. Dişilerde bu siklus ovaryen döngü ve vajinal döngü olarak 2'ye ayrılır. Ovaryen döngü, foliküllerin gelişimi ifade eden döngü olup, vaginal döngü ise vajinal epitelin değişimini içerir. Sıçanlar ve farelerde ovulasyon kendiliğinden gerçekleşir. Primatlar dışında kalan memelilerdeki seksuel siklusa östrus siklusu denir. Burada primatlarda olduğu gibi vajinal bir kanama söz konusu değildir fakat hormonal olaylar primatlardaki mensturasyona benzerdir (Barrett ve ark., 2011). Ovulasyonun uyarılması için herhangi bir erkek hayvan varlığına ihtiyaç duyulmaz. Erkek varlığı ovulasyonu uyarabilir fakat zorunlu değildir. Farelerin birçoğunda koklama duyuları sıçanlara göre daha hassastır. Bu durum ise ortamda bulunan erkek hayvan varlığına karşı daha duyarlı olduklarını gösterir (Whitten ve Bruce etkileri örneği). Whitten etkisi; ortamda bulunan erkek farenin dişi farelerin östrus döngüleri üzerinde senkronizasyon oluşturmasıdır. Bruce etkisi ise; ortama dahil olan yeni erkek bireyin feromonları etkisiyle embriyonun implantasyonununda uzamaya sebep olmasıdır (Sharp ve LaRegina, 1998). Sıçan ve fare gibi hayvanlarda östrus siklusu 4-6 gün arasında sürmektedir. Östrus döngüsündeki değişimler laboratuvar ortamında ışık gibi diğer faktörlerce de değiştirilebilir (Rugh, 1968).

Östrus siklusu 4 evreden oluşmaktadır; proöstrus, östrus, metaöstrus ve diöstrus evreleridir. *Proöstrus* evrede foliküler gelişme izlenmektedir. Östrojen hormonu östrus siklusu boyunca en yüksek seviyelerine bu evrede ulaşmaktadır. *Östrus* evresinde ovulasyonun başlamasıyla birlikte erkek hayvanın kabul edilmesi davranışı devam etmektedir. GnRH ve LH salınımlarıyla birlikte ovulasyonun gerçekleşmesi tetiklenir. *Metaöstrus* evresinde erkek hayvan artık kabul edilmemeye başlar ve bu evrede korpus

luteum yapısı oluşur. *Diöstrus* evresinde ise bir önceki evrede oluşumu başlayan korpus luteum aktif hale gelir. Östrojen seviyesi en düşük, progesteron seviyesi ise en yüksek değerdedir (Mülazımoğlu ve ark., 2011).

Ön hipofizden salınan gonadotropinler bazı hormonların salınımını düzenler ve bu hormonlarda ovaryum ve foliküllerdeki değişimlere neden olur. Bu değişimlerse vajinal sitolojik yöntemlerle saptanır. LH hormonunun salınımı pulsatil şekildedir ve en yüksek olduğu evre proöstrus, en düşük olduğu evre ise östrustur. LH salınımının seviyelerini belirleyen GnRH' ın salınımıdır (Dluzen ve Ramir ez; 1986; Levine ve Duffy, 1988; Levine ve ark., 1991). Proöstrustaki LH salınımı preovulator foliküllerde ovulasyonun oluşmasını ve korpus luteumun şekil almasını sağlar. Arka arkaya iki preovulator FSH salınımı ise küçük folikülleri uyararak gelişmelerini sağlar (Fortune, 1994). Korpus luteumdan progesteron salınımı ise metaöstrus evresinde gerçekleşir. Sonraki evre olan diöstrusta progesteron seviyeleri azalır ve östrodioldaki artışla birlikte folüküler gelişim tekrar başlar. Siklus; proöstrus evresinde ovulasyonu sağlayan yüksek seviyeli östrojenin gonadotropin salınımını uyarması ile sonlanır (Freemann, 1988).



Şekil 1.2. Dişilerde hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen (Kanis, 1994).

Hipotalamus GnRH üretimini ve salınımını yaparak hipotalamo-hipofiziyer portal dolaşım sistemine verir. GnRH hipofiz bezinde bulunan özel reseptörlerine bağlanarak biyokimyasal olayların kademeli bir şekilde başlamasına ve hipofiz bezinden iki hormonun (LH ve FSH) üretilip salınımına neden olur. Buradan genel dolaşımın içine salınırlar ve yumurta üzerindeki reseptörlere bağlanırlar. Östrojen ve progesteron hormonlarının ovaryumda üretimini uyarırlar ve ovulasyonu tetiklerler.

Dişi hayvanlarda puberteye girişle birlikte ovaryumlardan üretilen yumurtalar döllenme yeteneği kazanmış olup, buna paralel olarak üreme sistemine ait bazı bölgelerde de değişim ve gelişimler görülmektedir. Hayvanların östrus siklusları türlere göre farklı aralıklarla gerçekleşir. Ardı ardına iki östrus başlangıcı arasında kalan süreye östrus siklusu denmektedir. Memeli hayvanlarda östrus siklusu 3 gruba ayrılabilir;

Poliöstrik hayvanlar: Yıl boyu östrus gösterebilirler.

Mevsime bağlı poliöstrik hayvanlar: Belirli mevsimlerde östrus gösterirler.

Monoöstrik hayvanlar: İki östrüs arasında uzun bir ara bulunan hayvanlardır (Hassa ve Aştı, 1997).

Laboratuar hayvanlarından sıçanlarda ovulasyon 70. günden sonra başlar ve en verimli dönemine 300. günde gelir. Üreme süreleri yaklaşık 10 ay kadardır. Poliöstrus gösterirler. Bir östrus siklusu içinde bulunan evrelerden proöstrus ve östrus 12 saat sürerken, diöstrus 57 saat sürmektedir (Mellanby ve ark., 1991). Östrus evresi genelde geceleri gerçekleşir. Bu evreler en pratik metod olan vajinal simir yöntemiyle saptanır.

Fareler, sıçanlarda olduğu gibi poliöstrus gösterir. Östrusda olan bir dişinin vulvası açık ve kızarıktır. Kobaylarda ise östrus diğerlerine göre daha uzun olup 14-16 gün sürer. Kobayların ovulasyonları kendiliğinden gerçekleşir ve östrus evresinin başlangıcından sonraki yaklaşık 10. saatte gerçekleşir (Kanter ve ark., 1996). Tavşanlar, anöstrus olarak isimlendirilen düzensiz bir siklus gösterirler. Gebelik döneminde de çiftleşmelerine müsaade eden üreme sistemleri vardır. Ovulasyon için uyarılması gerekmektedir.

Suriye hamsterleri 4 günlük bir östrus siklusu gösterirler. Östrus siklusları diğer laboratuar hayvanlarına göre kolay gözlenebilir ve son derece tahmin edilebilirdir. Östrus siklusunun 4. gününde erişkin dişiler lordozis gibi sıradan östrus davranışları sergilerler. Ovulasyon, 4. gün gece boyunca meydana gelir. Sonraki gün akıcı olmayan bir vajinal boşalmayla karakterize edilir (Orsini, 1961).

Bir gerbil türü olan *Meriones persicus*'da üreme çiftinin oluşması, yalnızca dişilerin östrus-proöstrus olduğu zamanlarda mümkündür. Çiftler önce uzun bir alışma perioduna ihtiyaç duyarlar. Aksi takdirde ilk başlangıç eşlerde güçlü bir saldırganlığa sebep olacaktır. Yine bir gerbil türü olan *Desmodillus auricularis*'de dişinin erkekle eşleştirilmesi gözlem

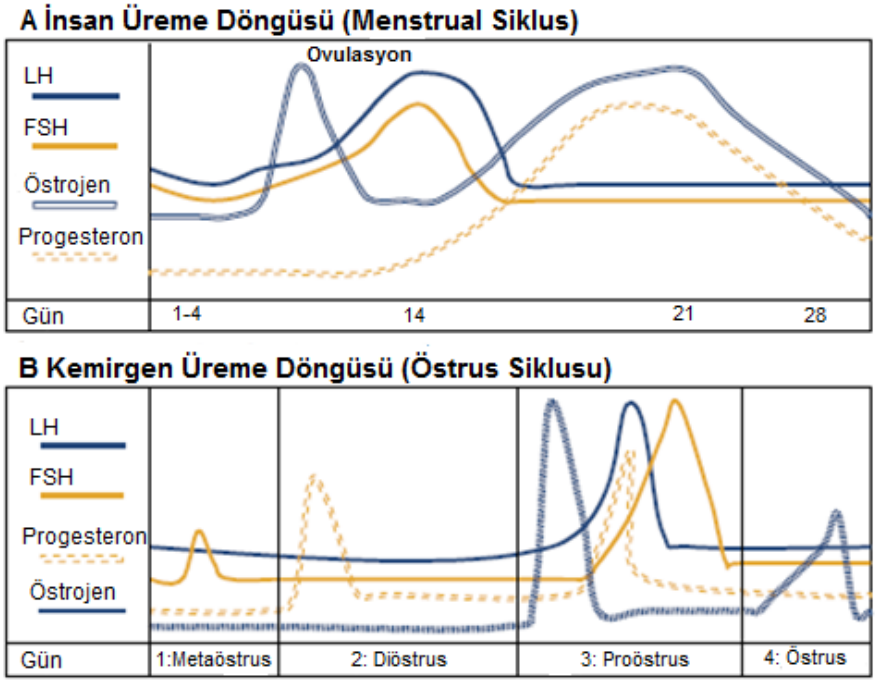
altında olur ve dişi proöstrus-östrus sikluslarının sonundayken mümkündür. Çiftleşmeden sonra ise bu çiftler ayrı ayrı tutulmalıdır.

Laboratuar hayvanlarında birden fazla ovulasyon meydana gelmesi, östrus siklusu, in vitro fertilizasyon ve yalancı hamileliğin uyarılması gibi bir takım durumlar için yapılmış çalışmalar vardır. Fakat Moğalistan gerbillerinde bu durum söz konusu değildir. Sadece birkaç rapor bulunmaktadır (Ishijima ve ark., 1979; Marston ve Chang, 1965; Miyaki ve Totsukawa, 1993). Moğalistan gerbillerinde östrus siklusu 4-5 gün sürmekte ve yalancı hamilelik durumunda 20-23 ya da 33-35 günü bulmaktadır (Marston ve Chang, 1965). Aksine yalancı hamililek durumunda östrus siklusunun 4-6 gün ve 14-18 gün olduğunu rapor eden çalışmalar da vardır (Barfield ve Beeman, 1968).

1.6.1. Menstural döngü ve hormonal değişiklikler

Mensturasyon döngüsü insan ve maymunlarda gerçekleşir. Seksual olgunluğa ulaşılan yıllardan itibaren her ay hormonal kontrol altında tekrarlanır. Fakat bu döngünün süresi bireyden bireye değişebilir. Genel kabul gören süre 28 gündür (Widmaier ve ark., 2010). Kemirgenlerde östrojen ve progesteron salınımları paralel olarak en yüksek seviyelerine ulaşırken, insanlarda bu iki hormonun ayrı ayrı arttıkları görülür. Rodentler çevresel (zeitgeber) ışıktan etkilenme konusunda insanlardan daha duyarlıdır. Östrus siklusunun kaymasına ve bozulmasına olan duyarlılık daha fazladır.

Ovaryumdaki yumurtalar, folikül denen yapıların içerisinde bulunurlar (Widmaier ve ark., 2010). Ovaryumlar gonadotropik hormonların uyarısı olmadan herhangi bir aktivasyon göstermezler. Burada esas olan hormonlar folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH)'dur. Canlının puberteye girişinden itibaren ön hipofizden yüksek miktarda FSH ve daha az miktarda da LH salınımı başlar. Bu iki hormonun salınımıyla birlikte overlerdeki foliküller olgunlaşmak için uyarılırlar (Aras, 1974; Cohen ve ark., 1982). Uyarılarak gelişmeye başlayan folikül olgun folikül (graft folikülü) haline gelir. Olgunlaşan folikülde teka interna ve granüloza denen hücreler vardır ve bu hücreler östrojen salgısı yaparlar. Salgılanan östrojen hormonu kana geçer ve daha önce salınmaya başlanmış olan FSH'ı baskılar. Baskılanan FSH ile beraber LH salınımında bir artış olur. Bu hormonun görevi folikülleri etkileyerek çatlamalarını sağlamak ve ovumların folikülden dışarı çıkışını mümkün kılmaktır. Tüm bu olaya ovulasyon ismi verilir. Ovumların dışarı atılmasıyla oluşan korpus luteum progesteron salgısını başlatır. Eğer herhangi bir döllenme işlemi olmazsa korpus luteum küçülür, salgılanan progesteron miktarı azaltılır ve kalınlaşmış olan uterus epiteli dökülür ve atılır.



Şekil 1.3. (A) İnsan üreme siklusu. (B) Sıçan üreme siklusu (Emanuele ve ark., 2002).

Şekil 1.3' e göre, insan üreme siklusu (A); 28 günde sonlanan tipik bir menstural siklustur. Vajinal kanamanın olduğu ilk gün 1. gün olarak kabul edilir. Siklusun ilk fazı foliküler fazdır. Östrojen ve progesteron seviyeleri çok düşüktür. Yaklaşık olarak 12. gün östrojen seviyeleri artar. Hipofizin artan salgısı sebebiyle 14. gün LH ve FSH seviyeleri pik yapar. LH ve FSH'daki bu artış sonucu ovulasyon gerçekleşir. Ovaryum estrojenin elevasyonunu sürdürür ve progesteron seviyelerinde yeni bir artış olur. Postovulasyon boyunca –luteal faz- östrojen ve progesteron seviyeleri sonraki mens başlangıç noktasına kadar tekrar ilk seviyelerine düşer. Sıçan üreme siklusu (B); insanın üreme siklusundan çok daha kısadır. 4-5 gün süreyle meydana gelir. Progesteron seviyesi 2. gün postovulasyon faz (diöstrus) erken başlangıcında keskin bir şekilde artar ve yine 2. gün geç diöstrusda keskin bir şekilde düşer. Foliküler fazın (proöstrus) başlangıcının hemen hemen ortasında (gün ortası), östrojen seviyeleri belirgin bir şekilde artar. Bu da proöstrus evresinde akşam 4-6 saatleri arasında LH ve FSH salınımlarının hızlı bir şekilde pik yapmasına ve artan progesteron salınımına neden olur. İnsanlarda olduğu gibi gonadotropinlerdeki artış ovulasyonu tetikler. Ovulasyon meydana geldikten sonra (östrus) tüm bu hormonlar sınır seviyelerine geri döner. Sonuç olarak östrus evresinin sonlarına doğru östradiol seviyesi kısa-geçici bir pik yapar.

Menstural siklus ile ilgili hormonal dalgalanmalar iştah kontrolü ve yeme davranışlarını da etkiler. Bazı memeli türlerinin besin alımı ovaryan siklus boyunca sistemik bir çeşitlilik gösterir. Beslenme davranışı ve ovaryum hormonları arasında bir

etkileşim vardır. Leptinin obezite ile ilişkisi üzerine odaklanmış klinik çalışmalar vardır (Sorensen ve ark., 1996). Leptin sadece iştah ve metabolik hızı değil, üreme olaylarını da etkiler (Maffei ve ark., 1995; Pelleymounter ve ark., 1995; Barash ve ark., 1996). Obez olup rekombinant leptin uygulaması ile muamele edilen leptin yoksunu (ob/ob) dişi farelerde infertilite düzeltilerek fertilite sağlanmıştır (Chehab ve ark., 1996). Leptinin, gonadlar üzerine beslenme ile ilişkili etkileri vardır; LH üretimini uyarmış, birinci ve graf folikül sayıları artmıştır (Barash ve ark., 1996). Sağlıklı prepubertal farelere leptin uygulaması; büyüme hızını baskılamasına rağmen, üreme sisteminin erken olgunlaşmasıyla ve daha erken üremeyle sonuçlanır (Chehab ve ark., 1997).

Menstural faz öncesi yeme süresi ve yeme isteğinin niteliğiyle ilgili yapılan bir çalışmada birçok dişi bireyde premenstural ağırlık kazanımıyla ya da su tutma ve postmenstural ağırlık kaybının yaygın olduğunu göstermiştir (Pliner ve Fleming, 1983; Southam ve Gonzaga, 1965).

İnsanlarda menstural siklus boyunca besin alımının farklılıklarını gösteren çalışmalar vardır. Ortalama besin alımı ovulasyonu takip eden 10 gün boyunca, ovulasyon öncesi günlere göre, hergün yaklaşık 500 kalori artış göstermiştir (Dalvit, 1981). Besin alımındaki bu çeşitlilik östrojen seviyeleriyle ilişkilidir. Çünkü östrojen seviyeleri mensturasyonda artmaya başlarken, ovulasyon sonrası düşmeye başlar (Dalvit, 1981).

1.6.2. Siklus safhalarının saptanması

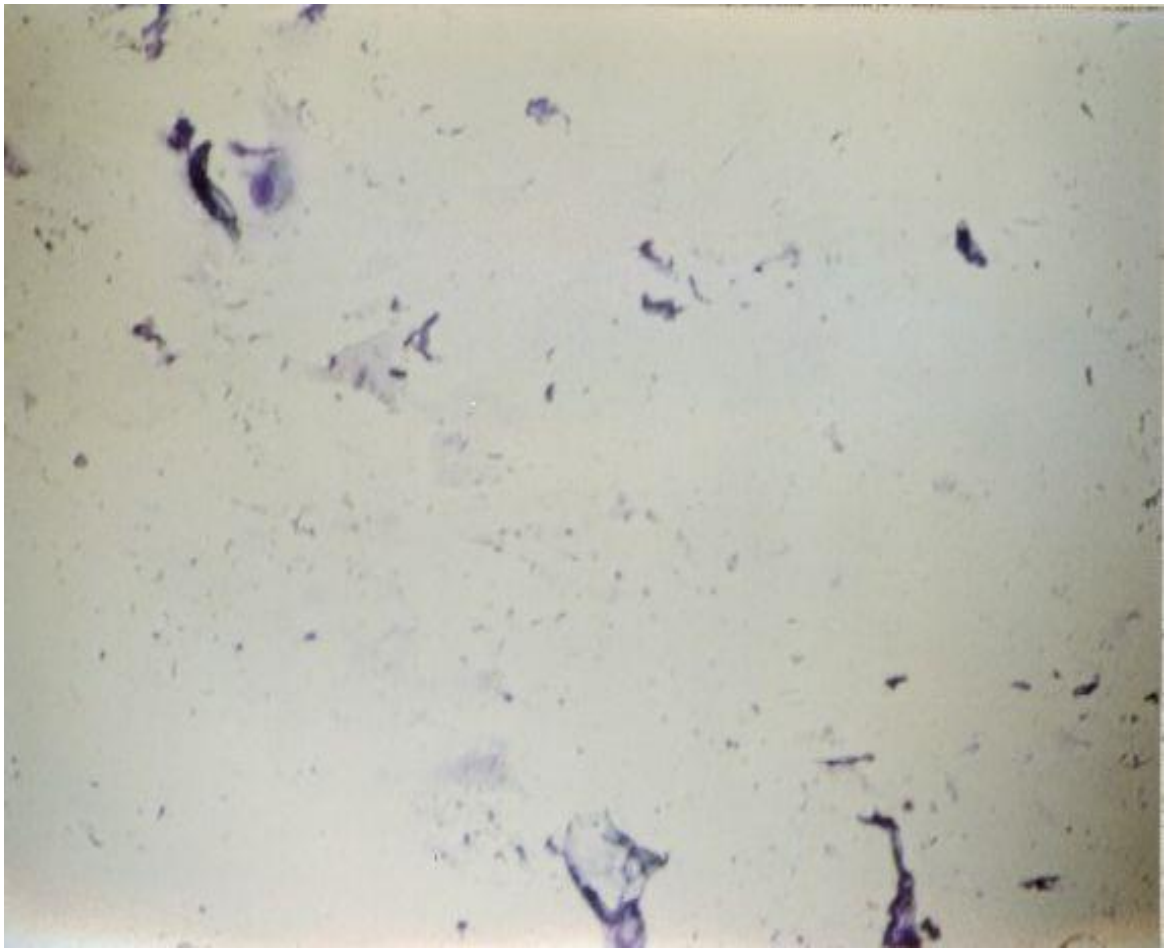
Östrus siklusunun saptanmasında birçok yöntem mevcuttur. Davranışların gözlenmesi, vajinanın sitolojik incelenmesi ve elektrik iletkenliği bunlardan bazılarıdır. Östrus siklusu boyunca hormon seviyelerindeki dalgalanmalar vajinadaki hücre tipi ve sayılarının değişmesiyle sonuçlanır. Hücre yoğunluğu genelde evreleri saptamak için kesin bir yol değildir. Fakat yine de doğru bir yöntemdir. Östrus ve proöstrus evreleri çok yüksek hücre yoğunluklarının tipik bir örneğidir (Marcondes ve ark., 2002).

Östrus siklusunun östrus evresi, dişinin erkeği kabul ettiği dönemdir. Bu evrede dişide hareket artışı, lordozis gibi davranışlar görülür (Pfaff, 1980). Vajinal duruma bakıldığında vulvanın ödemli ve vajinal duvarın kuru olduğu görülür (Baker, 1979). Östrus siklusu safhalarının saptanmasında en bilinen ve en yaygın kullanılan yöntem vajinal sitolojik inceleme yöntemi yani vajinal simir yöntemidir. Etkin bir belirleme yapılabilmesi için örneklerin gün içerisinde aynı saatlerde alınması önemli bir etkendir. Proöstrus dönemi, süperfisiyal çekirdekli hücrelerle belirlenir (Sharp ve LaRegina, 1998). Östrus döneminde, dönemin başlangıcında çoğunlukla çekirdekli süperfisiyal hücreler ve az miktarda da keratinize olmuş süper fisiyal hücreler saptanır. Fakat dönemin sonuna doğru

keratinize dediğimiz hücrelerin sayısı artar ve dejenere olarak epitelyum bir yığıntı görünümünü alır. Ovulasyondan sonra görülen evre ise metaöstrus dönemidir. Bu dönemde alınan örneklerde çekirdekli ve kornifiye hücrelerle birlikte çok sayıda lökosit bulunmaktadır. Östrus siklusunun en uzun evresi diöstrus dönemidir. Alınan örneklerde baskın bir şekilde lökosit varlığı görülür (Maeda ve ark., 2000).

Çizelge 1. Östrus siklusu safhalarından diöstrusun özellikleri (Marcondes ve ark., 2002)

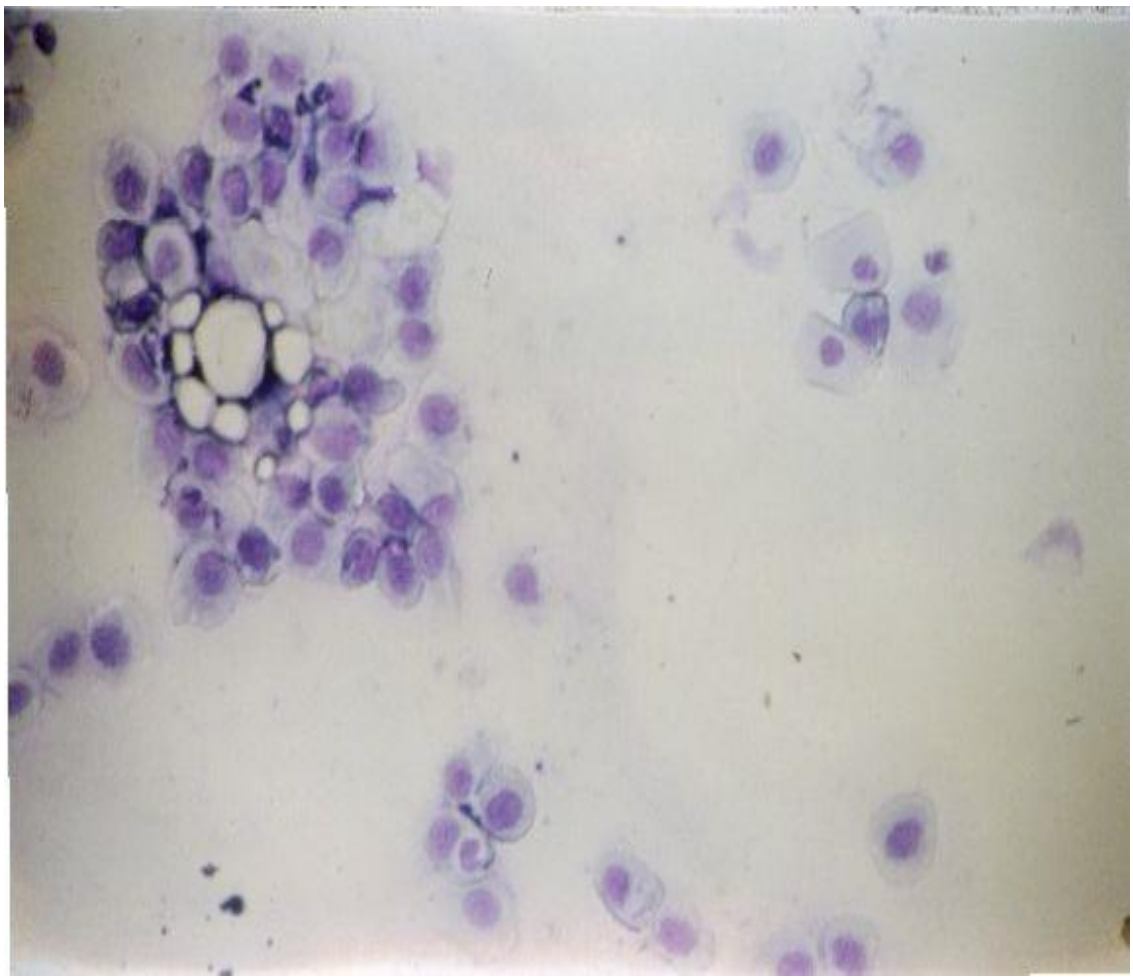
Siklus Safhaları	Simir	Vajina	Ovaryum
Diöstrus	Dağınık ve çok sayıda lökosit ve birkaç tane nükleuslu epitel hücre vardır.	Küçük bir açıklık vardır. Dokusu çok nemli ve mavimsi-mor bir renktedir.	Önceki ovulasyondan büyük korpus luteumlarla küçük foliküller vardır. hamilelik yada yalancı hamilelik olmadıkça sadece çok kısa bir zaman için salgılanırlar.



Şekil 1.4. Ratlarda diöstrus. (http://oslovet.norecopa.no/teaching/rat/oöstrus/1A.jpg).

Çizelge 2. Östrus siklusu safhalarından proöstrusun özellikleri (Marcondes ve ark., 2002)

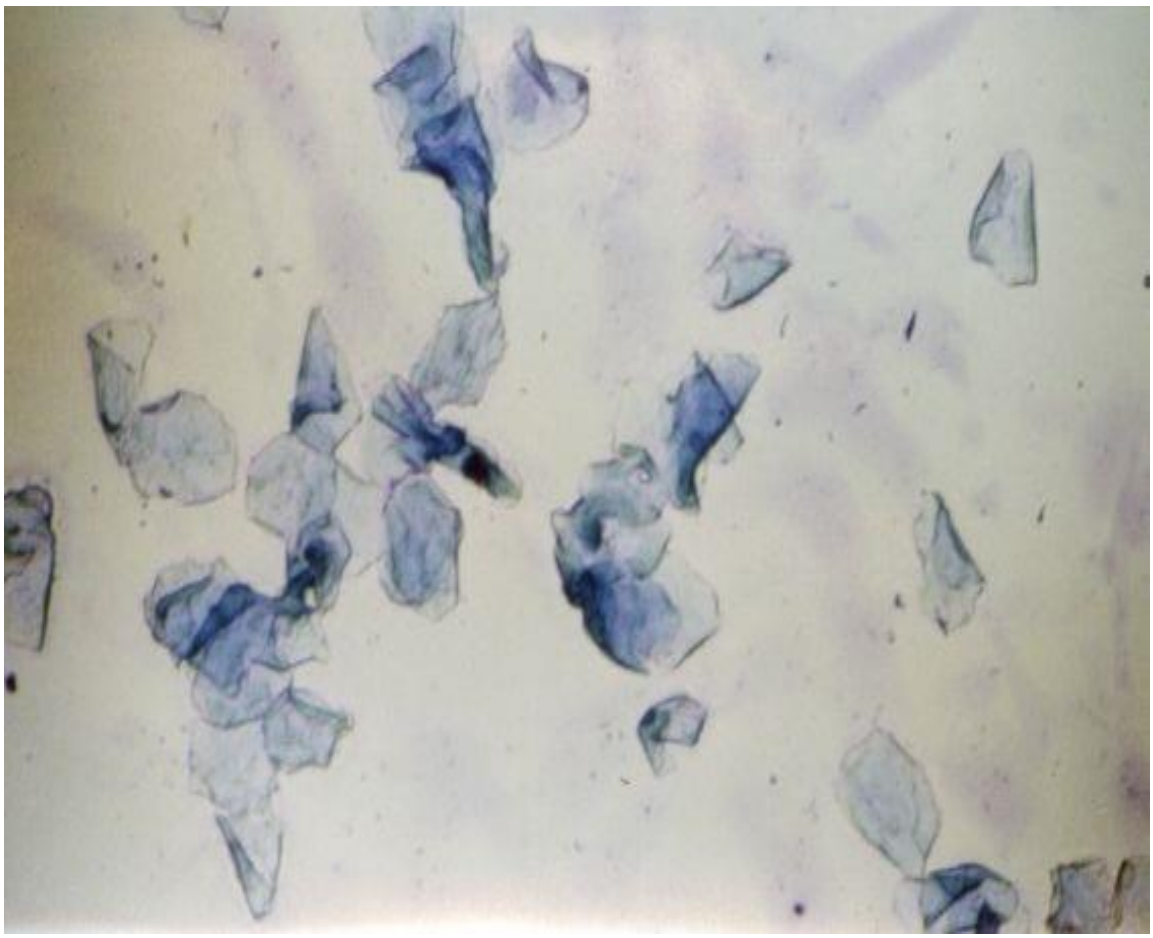
Siklus Safhaları	Simir	Vajina	Ovaryum
Proöstrus	Çok küçük, yuvarlak, çekirdekli epitel hücreler vardır. Sadece birkaç lökosit görülebilir.	Çok aralıklıdır. Dokusu kırmızımsı-pembe ve nemlidir.	Bazı foliküller hızlı bir şekilde büyür.



Şekil 1.5. Ratlarda proöstrus. (http://oslovet.norecopa.no/teaching/rat/oöstrus/2B.jpg).

Çizelge 3. Östrus siklusu safhalarından östrusun özellikleri (Marcondes ve ark., 2002)

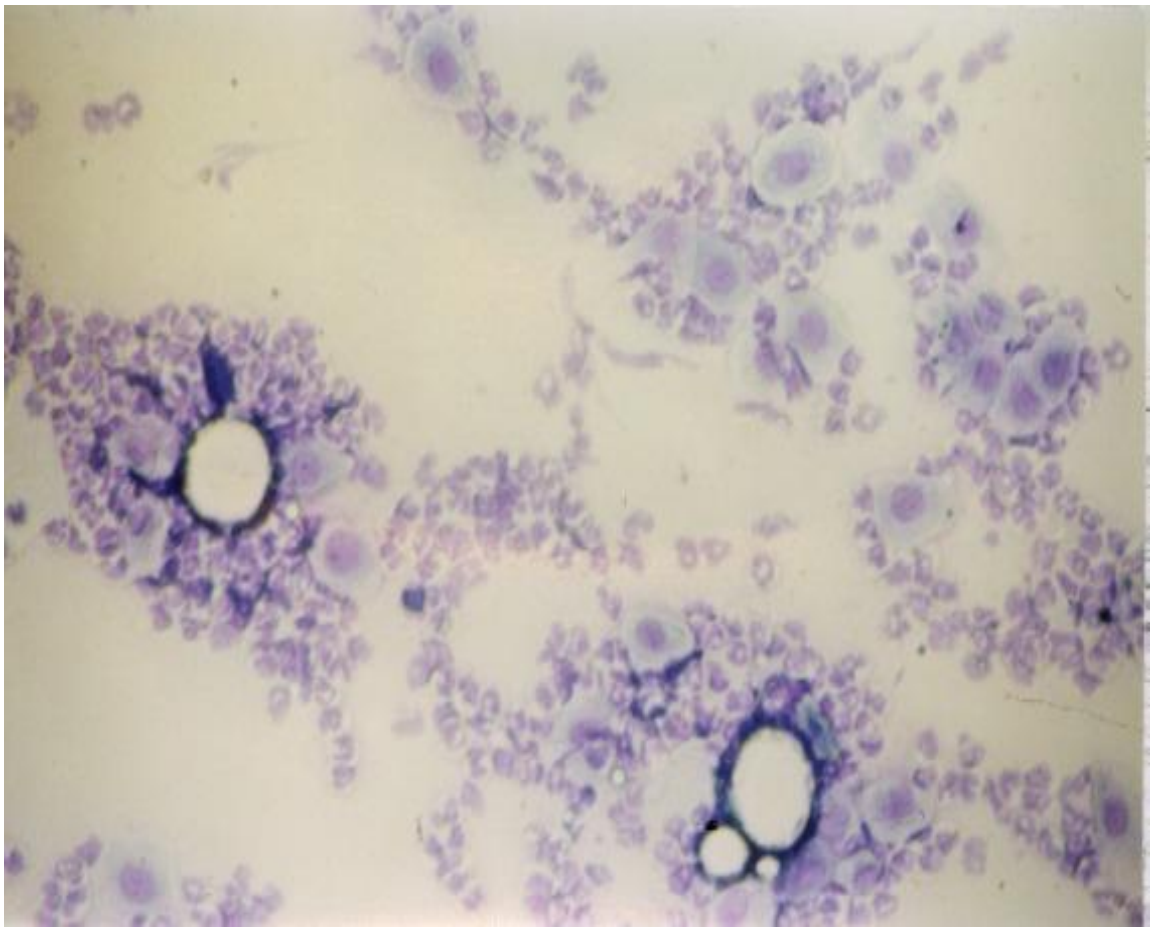
Siklus Safhaları	Simir	Vajina	Ovaryum
Östrus	Çekirdekleri bozulan büyük kornifiye hücreler vardır. Sonuna doğru simir kötü bir hale (birbirine yapışmış, yığın) gelir.	Proöstrusla benzerdir. Fakat dokusu daha az nemli ve daha açık pembedir. Çizgileri daha belirgindir.	Sıçanlarda ovulasyon östrustan yaklaşık 10. saatte meydana gelir. Genellikle her seferde 10-20 yumurta oluşur.



Şekil 1.6. Ratlarda östrus. (http://oslovet.norecopa.no/teaching/rat/oöstrus/3B.jpg).

Çizelge 4. Östrus siklusu safhalarından metaöstrusun özellikleri (Marcondes ve ark., 2002)

Siklus Safhaları	Simir	Vajina	Ovaryum
Metaöstrus	Lökosit sayısı çoktur ve birkaç kornifiye olmuş hücre vardır.	Dokusu kuru ve soluktur. İç duvarında ya da boşluğunda döküntü gibi beyazımsı hücreler bir hat oluşturur.	Birçok korpus luteum sadece kısa bir süre için salgılanır ve küçük foliküller vardır.



Şekil 1.7 Ratlarda metaöstrus. (http://oslovet.norecopa.no/teaching/rat/oöstrus/5A.jpg).

Elektrik iletkenliğinin ölçülmesi yönteminde ise vajinaya bir prob yerleştirilerek ölçüm yapılır. Proöstrus evresinde elektriksel direnç en yüksek seviyesini gösterirken, östrus evresinde en düşük seviyeyi gösterir (Ramos ve ark., 2001).

1.7. Moğolistan Gerbili

Moğolistan gerbili Rodentia ordosuna, Cricetidae familyasına ve Gebillinae subfamilyasına aittir. Bu türün kökeni Kuzey Çin ve Moğolistan bölgeleri olup, bu hayvanlara 'çöl faresi' ismi verilmektedir. Gerbiller genellikle çöl ve step alanlarda yaşamaktadırlar. Türkiye'de sadece iki cins bulunur; *Meriones* ve *Gerbillus* (Atallah, 1977). Bu tür geniş bir coğrafik alana yayılmıştır. Üreme çalışmalarında fotoperiyoda verdikleri cevaplar bu türü çok özel kılmaktadır. Erişkin ve prepubertal Moğolistan gerbillerinin farklı fotoperiyotlara verdikleri üreme cevapları ihtilaflı tartışmalara yol açabilmektedir. Dişi erişkin Moğolistan gerbilleri kısa fotoperiyoda (8L:16D) duyarlıdır (Devries ve ark., 1989). Doğal yaşamda üreme dönemleri Şubat ayından Eylül ayına kadardır. Sonbahar mevsimi boyunca seksüel aktiviteleri geriler (Benimetskii, 1975). Hindistan çöl gerbili ve Güney Hindistan gerbili türlerinde üreme aktivitesi sürekli aydınlıkta baskılanırken sürekli karanlıkta uyarılmaktadır (Thomas ve ark., 2001; Sinhasane ve Joshi, 1997). Sürekli aydınlıkta tutulmaya (24L) ve kısa fotoperiyotta tutulmaya (8L) üremelerini azaltarak cevap vermektedirler, fakat uzun fotoperiyotta (14L) ise üremelerini arttırarak cevap vermişlerdir (Karakaş ve Gündüz, 2002). Diğer taraftan erişkin gerbillerin fotoperiyoda cevap vermediği ya da çok zayıf bir cevap verdiğini söyleyen çalışmalar da vardır (Reiter ve ark., 1980).

Meriones unguiculatus türünde yavru gelişimi üzerinde babanın da rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır (Piovanotti ve Vieria, 2004). Bu türün bireyleri birden fazla dişi ve erkeğin bulunduğu sosyal gruplarda yaşarlar (Argen ve ark., 1989a). Koku bırakma, yani kokuyla işaretleme davranışı gözlenen bu hayvanlarda seksüel aktivite, kokuyla işaretleme davranışını daha çok yapan erkeklerde yapmayanlara göre daha fazladır (Yahr ve ark., 1980). Normal şartlarda uysal olan bu türün kendi işaretlediği alana bir başka yabancının girmesi halinde saldırganlaştığı rapor edilmiştir (Yahr, 1977). Koku konusunda hassas olan bu hayvanlar birbirlerini ayırt etmede idrar kokularını kullanırlar ve tanıdık bir koku olması yakınlaşmayı artıcı bir etki gösterir (Brown, 1988). Bu türe ait erkekler yavruların doğdukları ilk dönemde dokunmaktan kaçınırlar fakat ilerleyen günlerde baba yuvada ve yavrularla daha çok vakit harcamaktadır (Clark ve Galef., 2000).

Laboratuvar ortamında yetişmiş *M. unguiculatus* türünün doğan yavruları doğal ortamdakine göre farklılıklar gösterebilir (Stuerner ve ark., 2003).

BÖLÜM 2
ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Moğolistan gerbilleri (*Meriones unguiculatus*) Gerbillinae altfamilyasına ait bir gruptur. Kuru steplerde ve yarı çöllerde yaşarlar (Milne-Edwards, 1867). Puberteye giriş süreleri yaklaşık 45. günden sonra olup üreme başlangıçları ise 65. günden sonradır. Birden fazla kızgınlık evresi geçirebilen bu hayvanlar ılıman koşullarda yıl boyunca üreyebilmektedirler. Hamilelik süreleri yaklaşık 25 gün olup laktasyon süreleri ise 21-22 gündür (Nishino ve Totsukawa, 1996, Kai ve ark., 1999).

Moğolistan gerbili türünde üreme, davranış ve beslenmeyle ilgili yapılan bir çok araştırma mevcuttur (Neumann ve ark., 2001). Vücut ağırlığında mevsimsel değişim gösteren hayvanlarda bu değişim; çevresel kaynaklara ve bunlara uyum için kullanılan stratejilere bağlıdır. Üreme aktivitelerini mevsimsel olarak ışığa göre düzenlerler. Uzun fotoperiyot dediğimiz 10L ve üzerindeki fotoperiyotlarda üremeleri uyarılırken, kısa fotoperiyot olarak bilinen 8L ve daha aşağı fotoperiyotlarda üremeleri baskılanır. Fakat bunların yanında vücut ağırlıklarını fotoperiyottan etkilenmeden korumaktadırlar (Karakaş ve Gündüz, 2002). Farklı gerbil türlerinde yapılan çalışmalarla ilişkili olarak bu türde vücut ağırlığının besin miktarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Karakaş ve ark., 2005).

Mevsimsel üreme döngüleri ortamda bulunan besin miktarı ve çeşidinden etkilenmektedir (Bronson, 1985). Yapısal olarak küçük kemirgenlerin kalori alımı, üremenin düzenlenmesinde etkin bir faktördür (Doonan ve Slade, 1995). Yapılan bir çalışmada besin kısıtlamasının yumurtlama ve östrus davranışlarını baskıladığı, alınan kalorinin ihtiyaçtan daha az olmasının üreme aktivitesinde aksamalara sebep olduğu gösterilmiştir (Wade ve Schneider, 1992).

Leptin hormonu yeme üzerine etkisi olan temel moleküllerden biridir ve tokluk sinyali görevi yaparak besin tüketiminin ve buna bağlı olarak vücut ağırlığının düzenlenmesini sağlamaktadır (Ergün, 1998). Üreme aktivitesinin ortamdaki besin miktarı ile olan ilişkisi leptinin üreme sistemine açılan metabolik bir kontrol noktası olduğunu gösterir (Wade ve ark., 1996). Obez olan ob/ob farelerin infertil olmalarının sebebi olarak gonadotropinlerin salınımındaki azalma gösterilmektedir (Swerdloff ve ark., 1976). Bu da leptinin üreme ile olan ilişkisini göstermektedir. Herhangi bir bozukluğun görülmediği normal sıçanlarda, leptin verilmesi durumunda pubertenin öne geldiği görülmüştür (Chehab ve ark., 1997). Sıçanlarda puberteye giriş zamanının vücut yağ oranı ile de ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Kennedy ve Mitra, 1963). Yapılan bir çalışmada ise leptinin GnRH ve GH üzerine direk etkisi gösterilmiştir (Üstün, 2007).

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.

Suriye hamsterlerinde östrus döngüsü besinden yoksun bırakılmaya oldukça hassastır. Özellikle 48 saatlik besinden yoksun kalma süresinde östrus ve diöstrus seviyeleri ovulasyon ve östrus davranışının inhibisyonuna neden olmuştur (Morin, 1986). Bununla birlikte 48 saatlik besinden yoksun bırakılıp, sonra tekrar normal beslenme ile östrus davranışı tamamen onarılmıştır (Dickerman ve ark., 1993).

Menstural döngü sürecinde ovaryum hormonlarının değişen düzeyleri uterus yüzey ve bez epitel hücreleri, stroma yapısı ile miyometriyum düz kas hücrelerinde önemli değişikliklere neden olur. Moğolistan gerbilleri poliöstrus periyotlara sahiptir. Uterus'un, işlevi hormonal uyarımlarca düzenlenir ve işlevine paralel olarak menstural döngü içerisinde dört evrede incelenir. Uterus yüzey epitelinde metaöstrus, diöstrus ve proöstrus'da yüksek düzeyde hücre çoğalması olduğu bildirilmiştir (Hubscher ve ark, 2005).

1996 yılında Moğolistan gerbillerinde yapılan bir çalışmada; hiç çiftleştirilmemiş olan dişi gerbillerin %70'i normal siklus (4-6 gün), %26'sı düzensiz siklus ve yaklaşık %6'sı da yalancı hamilelik belirtisi göstermiştir. Gerbillerin çiftleşme davranışları ve östrus siklusunun değişen örnekleri hormon enjeksiyonundan (hamile kısrak serum gonadotropin-PMSG- ve insan kronik gonadotropin) sonra incelenmiştir. Enjeksiyondan sonraki östrus safhaları iki model içinde kabaca sınıflandırılmıştır. PMSG enjeksiyonu yapılan dişilerde proöstrus ya da östrus safhaları ertesi gün diöstrusa ve 48 saat sonra proöstrus ve diöstrusa değişmiştir. Fakat diöstrus ve metaöstrus durumunda simir 48 saat sonra proöstrusa değişmiştir. Proöstrus ve östrusda öğlen 1'den gece 11'e kopulasyon olurken metaöstrus ve diöstrusta bu saatler arasında hemen hiç olmamıştır (Nishino ve Totsukawa, 1996).

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., 1999).

Bir başka çalışmada çiftleşme davranışları östrus siklusu boyunca incelenmiştir (Weinandy ve ark., 2000). Çiftleşme davranışları sadece östrus safhasında meydana gelmiştir. Çiftleşme denemelerinin sayısı proöstrus boyunca en yüksek olup diöstrusta en düşüktür. Lordotik davranışlar çoğunlukla östrusta görülmüştür. Östrus siklusu boyunca erkekelere karşı çiftleşmeden kaçınma davranışıyla ilgili bir farklılık görülmemiştir.

Bir çöl gerbili olan *Meriones crassus* ile yapılan bir çalışmada östrus siklusu üzerine enerji alımının etkileri incelenmiştir (Khokhlova ve ark., 2000). Darı tohumu ve *Ad libitum* beslenmede besin değer seviyeleri korunmuştur. Hipotezleri; düşük enerji alımının östrus siklusunu durdurduğu ve yeterli enerji alınımında tekrar başladığını göstermektir. Sonuç olarak bu türde östrus siklusu enerji alımına duyarlıdır. Kısıtlanan enerji alımıyla üreme aktiviteleri ve siklusları durmuş fakat yeterli enerjinin sağlanması durumunda eski haline dönebilmiştir. Bu durum canlının ortama adaptasyon stratejisi olup, üreme aktiviteleri yeterli vücut ağırlığı ve besin varlığıyla birlikte meydana gelir.

Testis aktivitesi üzerine Moğolistan gerbillerinde yapılmış bir çalışma 24L, 8L ve 0L fotoperiyotlarında tutulan hayvanların testis büyüklüklerinin azaldığını ve testis aktivitelerinin de düştüğünü gösteren bir çalışma bulunmaktadır (Gündüz ve Karakaş, 2001). Bu çalışmada çok uzun ve de kısa fotoperiyotların bu türün üremesi üzerine güçlü bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Leptin hormonunun dişilerin pubertal gelişimi ve doğurganlığında büyük bir düzenleyici rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Tena-Sempere ve Barreiro, 2002). Leptinin hormonunun olmaması dişilerde infertiliteye ve pubertal gelişim eksikliğine yol açar. Halbuki leptin uygulaması şiddetli açlığa rağmen üreme siklusunu devam ettirir ve puberte başlangıcına yardım eder. Aynı zamanda ob/ob dişi farelerde kısırlığı önler (Rosenbaum ve Liebel, 1998; Chehab ve ark.,1996). Endojen leptin blokajı dişi sıçanlarda östrus siklusu ve LH pulsatil salgısını bozarken, leptin gonadotropin salgısını uyarır (Carro ve ark., 1997; Barash ve ark., 1996). İnsanlarda kadın hastalarda rapor edilen birkaç durum, leptin ve leptin reseptörü (Ob-R) eksikliği hipogonadotropik hipogonadizm ve birincil amenore ile ilişkilendirilmiştir (Ahima ve ark., 2000; Wauters ve ark., 2000). Başka bir çalışmada leptin hormonunun dişilerde yalnız başına puberteyi başlatmadığı ancak puberte ile ilgili diğer hormonların aktivitesini etkilediği gösterilmiştir (Casanueva ve Dieguez, 1999).

Bir başka çalışmada farklı fotoperiyotların (0L, 2L, 4L, 6L, 8L, 24L gibi) Moğolistan gerbillerindeki gonadal gelişim ve devamı üzerindeki etkilerine bakılmıştır (Karakaş ve Gündüz, 2002). Sonuç olarak erişkin gerbillerde vücut ağırlığının korunması fotoperiyodik

sinyallerden bağımsız olduğu görülmüştür. 24L (24 saat aydınlık) fotoperiyoduna ve kısa fotoperiyoda (10L: 10 saat ve daha az aydınlık) tutulan hayvanlarda testiküler gerileme görülmüştür. Diğer taraftan yaşamın ergen döneminde farklı fotoperiyotlara uyum sağlama, prepubertal testis gelişimini ve vücut ağırlığını etkileyen özelliklerdir.

Kalorik kısıtlamalar dişi seksüel davranışlarını ve LH salınımını benzer şekilde inhibe eder. LH salınımı dişilerde seksüel davranışlar üzerine etkisi olan birincil metabolik sistemdir. Bu sistemde gerçekleşen metabolik olaylar vücut ağırlığı veya vücut beleşenlerinden çok oksitlenebilir metabolik enerjinin varlığıyla ilişkilidir. Bu ilişki salınım ve paralel olarak gerçekleşen metabolik olaylar takibinde birbirini devamlı izlemektedir (dakika dakika, saat saat). Metabolik enerjinin varlığı, arka beyin de ve aynı zamanda periferal dokularda da algılanır. Ön beyinde kortikotropin salgılayan hormon, reseptörler yoluyla hem LH salgısının hemde dişi seksüel davranışlarının baskılanması içinin sinyaller oluşturur (Wade ve Jones, 2003).

Fiziksel aktivite ve besine bağlı enerji kısıtlamasıyla ilgili yapılan bir çalışmada dişi ratlarda östrus siklusu ve leptin arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hareketsiz *ad libitum*, hareketsiz ve besin kısıtlaması uygulanmış, hareketli *ad libitum* ve hareketli bessn kısıtlaması uygulanmış dört grup oluşturulmuştur. Östrus siklusları, plazma leptin ve östradiol seviyeleri izlenmiştir. Tek başına fiziksel aktivite üreme fonksiyonları ya da kimyasal içerikleri ile ilgili önemli bir değişim oluşturmamıştır. Besin kısıtlaması tüm hayvanlarda leptin seviyelerini azaltmış ve bazı hayvanlarda da östrus siklusunu durdurmuştur. Fakat sadece besin kısıtlaması ve fiziksel aktivite uygulanmış grupta bulunan tüm hayvanlarda östrus siklusu durma kapasitesine gelmiştir. Leptin östrus siklusu ile direk ilişkili değildir. Bu çalışmanın sonucunda; leptinin östrus siklusu ile ilişkili diğer faktörler arasında bir aracı olabileceği görülmüştür (Santos ve ark., 2011).

Leptin hormonunun gonadlar üzerine endokrin ya da parakrin etkileri bulunmaktadır. Ovaryumdaki folikül hücrelerinin yüzeyinde bulunan leptin reseptörlerinin fonksiyonuyla ifade edilir (Kitawaki ve ark., 2000). İzole edilmiş yumurtalara perfüzyon sistemiyle enjekte edilmiş leptin, ovulasyon öncesi foliküllerin sayısında ya da steroid salınımında değişim olmadığı halde, ovulasyonu azaltmıştır (Duggal ve ark., 2000).

Bir çalışmada ratlar da NPY'nin GnRH salınımının düzenlenmesinde etkin bir biçimde rol aldığı görülmektedir (Kalra, 1993). İntraserebroventriküler olarak muamele edilen leptin anti serumu LH atımında bir bozulmaya-zayıflamaya neden olur. Bu durum leptinin üreme ekseni düzenlemesine paralel olarak GnRH salınımını etkilemesiyle gerçekleşir (Carro ve ark., 1997). Gonadotropin salınımları da besin kısıtlamasıyla birlikte bir düşüş göstermektedir (Foster ve ark., 1995).

Normal ve pinealektomi uygulanmış dişi Suriye hamsterleri ile yapılmış bir çalışmada melatonin ve leptin hormonunun ovaryum foliküllerinin gelişimi üzerine olan etkisi incelenmiştir (Karakaş ve ark., 2010). Leptin hormon enjeksiyonu foliküllerin çap ve sayısını arttırırken, melatonin hormon enjeksiyonunun azalttığı görülmüştür. Leptin hormonunun uyarıcı etkisi pinealektomi yapılmış grupta daha belirgin şekilde görülmüştür (Karakaş ve ark., 2010). Bu çalışma sonucu pineal bezinin ortadan kaldırılması ve leptin hormonu uygulaması bir uyaran olarak işlev görürken, melatonin hormonu uygulaması foliküler gelişim üzerine baskılayıcı bir rol oynamaktadır (Karakaş ve ark., 2010).

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). Moğolistan gerbillerinde yapılan bu deney farklı ışık rejimleri ve farklı yaşlardaki erkek gerbillerle yapılmıştır. Besin verilme zamanları kısıtlanmış ve bu kısıtlama hayvanlarda besin beklentisine yol açmıştır (Karakaş., 2011). Kısa fotoperiyotta yaşayan gerbiller uzun fotoperiyotta yaşayan gerbillerden daha iyi performans göstermişlerdir. Gerbillierdeki besin alımı yaş, fotoperiyot ve besin kısıtlamasından etkilendiği gösterilmiştir (Karakaş., 2011).

Görüldüğü üzere Moğolistan gerbillerinde çevresel faktörlerin değişiminin leptin ve vücut ağırlığı üzerine etkileri bulunmaktadır. Bu türde üreme aktivitesi ve leptin hormonu arasındaki ilişki açık bir şekilde tespit edilmemiştir. Östrus siklusu ve buna bağlı hormonal değişimlerin beslenme zamanları ile olan ilişkisi netleştirilmemiş olup yapılan bazı çalışmalar mevcuttur. Daha önceki yıllarada yapılmış çalışmalarda leptin hormonu seviyesinin açlık ile düştüğü gösterilmiş ve puberteye giriş üzerinede bir etkisi bulunduğu saptanmıştır (Chebab ve ark., 1997; Ahima ve ark., 1996).

Üreme aktivitesinin beslenme ile olan ilişkisi ve bu beslenme davranışlarının ritmik değişimlerinin nasıl ve hangi hormonlar tarafında kontrol edildiğinin tespiti, obezite kavramının bilinmeyen unsurlarını açığa çıkartma da son derece önemlidir. Değişik türlerden elde edilen ve çevresel unsurlarla kontrol edilen bu bilgiler, beslenme sorunu ve bununla ilişkili hormonal düzensizliklerin üreme sistemi üzerindeki etkilerini belirleyecektir.

Bu tez çalışmasında normal ve zamana kısıtlayarak yapılan beslenme uygulamalarının (*Ad libitum*, sadece karanlık fazda beslenme ve sadece aydınlık fazda beslenme), östrus siklusu ve leptin hormonu salınımının ritminde meydana getireceği değişimlerin saptanması amaçlanmıştır.

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmada kullanılan dişi yetişkin Moğolistan gerbilleri (*Meriones* unguiculatus) Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezine (ÇOMÜDAM) bağlı olan Hamster ve Gerbil ünitesinde bulunan gerbil kolonisinden elde edilmiştir. Seçilen dişi gerbillerin en az 3-4 aylık olması ve yetişkin ağırlıklarının birbirlerine en yakın olacak şekilde seçilmesine dikkat edilmiştir. Gerbiller deney süresi boyunca plastik kafesler içerisinde (16x31x42cm) talaş kullanılarak bakılmıştır. Hayvanlar kafeslerde tek tek ya da en fazla 3 hayvan olacak şekilde tutulmuşlardır. Besin (Bilyem-Rat Yemi) ve su (*Ad libitum*) ihtiyaçları standartlar içerisinde karşılanmıştır. Hayvanlar havalandırmalı odalarda tutulup oda sıcaklıkları 22 ± 2 ºC olacak şekilde ayarlanmıştır. Fotoperiyot odalarındaki ışık şiddeti en az 200 lüks beyaz floresan ışık olarak ayarlanmıştır. Gerbiller doğumlarından itibaren 14L:10D (14 saat ışık, 10 saat karanlık) uzun fotoperiyodunda tutulmuştur. Işıklar otomatik zaman ayarlayıcı sayaçlarla kontrol edilmiştir (ışıklar saat 0700' da açılıp 2100'da kapanmaktadır). Çalışmanın tümü Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan alınan izin ile gerçekleşmiştir (24.07.2013 tarihli 2013/ 07-01 numaralı karar ile).

3.2 . Hormon Ölçümü

Deney süresi içerisinde kan örnekleri leptin hormonu ölçümü için alınmıştır. Leptin değerleri hayvanların östrus sikluslarının dört fazından her biri için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Kanlar günün belirli bir saatinde (1200-1300 saatleri arasında) gözün orbital sinüs kısmından mikro hematokrit tüp (ISOLAB, Herlev, Denmark) yardımıyla alınmıştır. Alınan kanlar ortalama olarak 1-1,5 ml miktarındadır. Kanlar alındıktan hemen sonra 3000 devirde 30 dakika süre ile santrifüj edilmiş (DAIHAN Scientific, Co., Ltd. Model CF-10, Seul, Kore) ve serumları ayrılmıştır. Ayrılan serumlar -20 °C'de muhafaza edilmiştir. Leptin hormonu seviyeleri ticari eliza kitleri **(**Rat Leptin Kit, EZRL-83-K, EMD Milipore Corporation, Billerica, USA**)** ile kitte belirtilen protokole uygun olacak şekilde tespit edilmiştir. Sonuçlar 450 nm optik yoğunlukta otomatik mikroplaka okuyucu (Thermo Scientific, Multiskan FC Mikroplaka Okuyucu, USA) ile belirlenmiştir.

3.3 . Besin Tüketimi ve Vücut Ağırlığı Ölçümü

Her bir deney grubu için 10 hayvan kullanılmıştır (n=10). Besin tüketimleri 4 haftalık süre ile takip edilmiştir. Normal beslenen grupta besinler ışıklar kapanmadan hemen önce verilmiş (2100) ve ertesi gün yine ışıklar kapanmadan hemen önce (2100) alınmıştır. Besin kısıtlaması yapılan hayvanlarda ise aydınlık fazda beslenen hayvanların besinleri ışıklar açıldığında verilmiş (0700) ve aynı gün ışıklar kapanmadan hemen once (2100) alınmıştır. Karanlık fazda beslenen hayvanların ise besinleri ışıklar kapanırken verilmiş (2100) ve ışıklar açılmadan hemen önce (0700) alınmıştır. Hayvanlar kafeslerde tek ve ikişerli gruplar oluşturacak şekilde tutulmuş ve her bir hayvanın günlük besin tüketimleri hesaplanmıştır. Besinler kafese konulmadan önce ve alındıktan sonra tekrar tartılmış, ayrıca kafes içerisine düşmüş olan besin parçaları da hesaba katılarak günlük tüketim hesaplanmıştır. 4 hafta süre ile beslenmiş olan hayvanların haftada bir kez vücut ağırlıkları ölçülmüştür.

3.4 . Vajinal Simir Uygulaması

Deney gruplarında östrus sikluslarının faz tayinlerini yapabilmek için hayvanlardan vajinal simir örnekleri alınmıştır. Her bir simir uygulaması ışık mikroskobu altında teker teker incelenip fotoğraflanmıştır.

Vajinal simir alınırken pipete yaklaşık 0,5 ml serum fizyolojik çekilmiştir. Hayvan karnı yukarı bakacak şekilde tutulup pipet ucu vajinaya yerleştirilmiştir. Pipetteki serum fizyolojik içeriye verilip, pipet ucu vajinadan dışarıya çıkarılmadan verilen sıvı tekrar pipetle geri çekilmiştir. Pipetle çekilen sıvı temizlenmiş bir lamın üzerine alınıp, lam kurumaya bırakılmıştır. Kuruma gerçekleştikten sonra içerisinde hazırlanmış metilen mavisi bulunan şalelere lamlar yerleştirilmiş ve 30 dakika boyunca boya içerisinde bekletilmiştir. Süre sonunda lamlar boyadan çıkarılıp saf su ile yıkanmıştır. Yıkanan lam örnekleri kuruduktan sonra ışık mikroskobu altında incelenip, östrus siklusu fazları belirlenmiştir (Nishino ve Totsukawa, 1996).

3.5 . Deney Grupları

Bu çalışmada yetişkin dişi Moğolistan gerbilleri (*Meriones unguiculatus*) kullanılmıştır. Farklı beslenme programlarının östrus siklusu üzerine etkileri gözlemlenmiştir. Çalışma toplam 3 gruptan oluşmaktadır. Her grupta 10 hayvan kullanılmıştır (n=10).

3.5.1. Grup 1 (*Ad libitum* beslenme- Kontrol grubu)

Kontrol grubunda yetişkin dişi gerbiller *Ad libitum* beslenmişlerdir. Günün her saatinde besine ulaşabildiler. Tek ve ikişerli 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 parçalarıda 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. Östrus siklusu fazlarını takip etmek için vajinal simir uygulaması yapıldı (her gün 0900-1000 arası). Simir uygulaması her bir hayvan için hergün birbirini takiben izlendi ve ışık mikroskobunda tek tek fotoğraflandı. Östrus siklusunun her fazında ayrı ayrı kanlar alınarak leptin değerlerine bakıldı (1200-1300 arası).

3.5.2. Grup 2 (Sadece karanlık fazda beslenme)

Geceye kısıtlama grubunda yetişkin dişi gerbiller sadece karanlık fazda (besin 2100' da verilip 0700' da alındı) beslenmişlerdir. Tek ve ikişerli olarak kafeslerde barındırılan hayvanlar uzun fotoperiyotta (14L) tutuldular. Besinler ışıkların kapanmasından önce karanlık fazın başlangıcında (2100) hayvanlara verildi ve ışıklar açılmadan önce karanlık fazın bitiminde (0700) alındı. Süre sonunda alınan besinlerle birlikte kafes içerisine düşmüş besin parçalarıda hesaba katılarak besin tüketimleri ölçüldü. Ölçümler 4 hafta süre ile devam etti. Aynı süre içerisinde haftada bir defa vücut ağırlıkları ölçüldü. Östrus siklusu fazlarını takip etmek için vajinal simir uygulaması yapıldı (her gün 0900-1000 arası). Simir uygulaması her bir hayvan için her gün birbirini takiben izlendi ve ışık mikroskobunda tek tek fotoğraflandı. Östrus siklusunun her fazında ayrı ayrı kanlar alınarak leptin değerlerine bakıldı (1200-1300 arası).

3.5.3. Grup 3 (Sadece aydınlık fazda beslenme)

Gündüze kısıtlama grubunda yetişkin dişi gerbiller sadece aydınlık fazda (besin 0700' da verilip 2100' da alındı) beslenmişlerdir. Tek ve ikişerli olarak kafeslerde barındırılan hayvanlar uzun fotoperiyotta (14L) tutuldular. Besinler ışıkların açılmasından önce aydınlık fazın başlangıcında (0700) hayvanlara verildi ve ışıklar kapanmadan önce aydınlık fazın bitiminde (2100) alındı. Süre sonunda alınan besinlerle birlikte kafes içerisine düşmüş besin parçalarıda hesaba katılarak besin tüketimleri ölçüldü. Ölçümler 4 hafta süre ile devam etti. Aynı süre içerisinde haftada bir defa vücut ağırlıkları ölçüldü. Östrus siklusu fazlarını takip etmek için vajinal simir uygulaması yapıldı (her gün 0900-

1000 arası). Simir uygulaması her bir hayvan için her gün birbirini takiben izlendi ve ışık mikroskobunda tek tek fotoğraflandı. Östrus siklusunun her fazında ayrı ayrı kanlar alınarak leptin değerlerine bakıldı (1200-1300 arası).

3.6 . İstatistiksel Analizler

Elde edilen veriler ± standart hata olarak verilmiştir. İstatistiksel hesaplamalar Minitab 13.3. programı kullanılarak analiz edilmiştir. Günlük besin tüketimleri, haftalık vücut ağırlığı tek yönlü ANOVA tekrarlı ölçüm testi ile değerlendirilmiştir. İki grup arasındaki aynı zaman dilimlerini içeren veriler ise Student's *t* testi ile karşılaştırılmıştır. 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

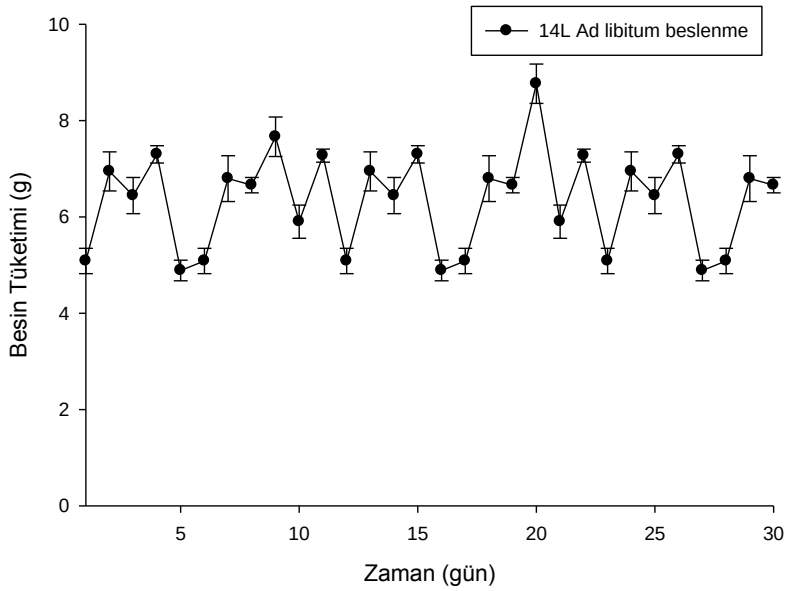
ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Araştırma Bulguları

4.1.1. Besin tüketim sonuçları

4.1.1.1. *Ad libitum* beslenme

Ad libitum beslenme uyguladığımız kontrol grubunda Moğolistan gerbilleri 14L uzun fotoperiyotta tutulmuşlardır. 30 günlük süre boyunca besine her saat istedikleri zamanda ulaşabilmişlerdir. Yemler hergün ışıklar kapanmadan hemen önce verilip (2100), ertesi gün aynı saatte alınmıştır. Normal beslenmenin uygulandığı bu grupta günlük besin tüketimlerinin ortalaması saptanmıştır (n=10) (Şekil 4.1). Günlük tüketim değerlerinin 5-7 g (~6.34 g/gün) arasında olduğu görülmüştür. Bu değerler istatistiksel açıdan farklılık oluşturmamıştır ($p>0.05$).

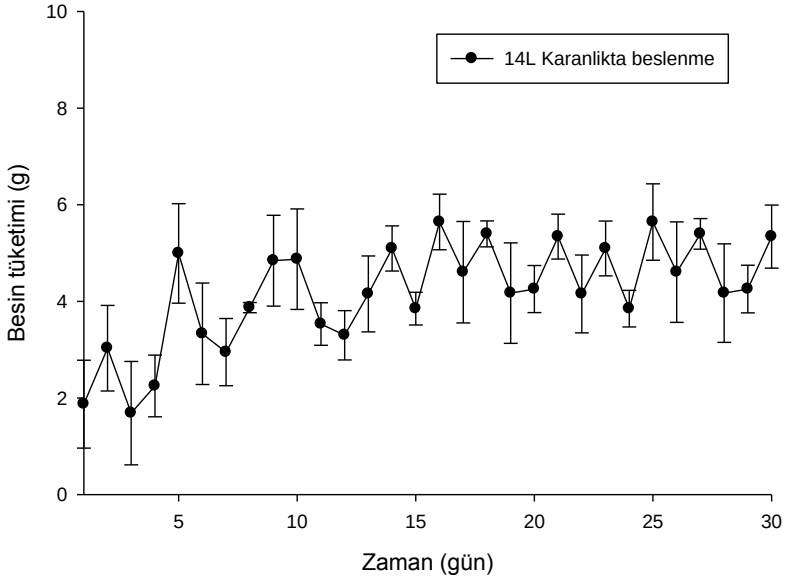


Şekil 4.1. *Ad libitum* beslenen Moğolistan gerbillerinin günlük besin tüketimi.

4.1.1.2 Sadece karanlık fazda beslenme

Beslenmenin sadece karanlık fazda gerçekleştiği bu grupta bulunan Moğolistan gerbilleri 14L uzun fotoperiyotta tutulmuşlardır. 30 günlük süre boyunca besine sadece günün karanlık fazlarında ulaşabilmişlerdir. Yemler hergün ışıklar kapanmadan hemen önce verilip (2100), ertesi gün ışıklar açılmadan hemen önce (0700) alınmıştır. Sadece karanlık fazda beslenmenin uygulandığı bu grupta gün içerisindeki karanlık fazda gerçekleştirdikleri besin tüketimlerinin ortalaması saptanmıştır (Şekil 4.2). Sonuç olarak

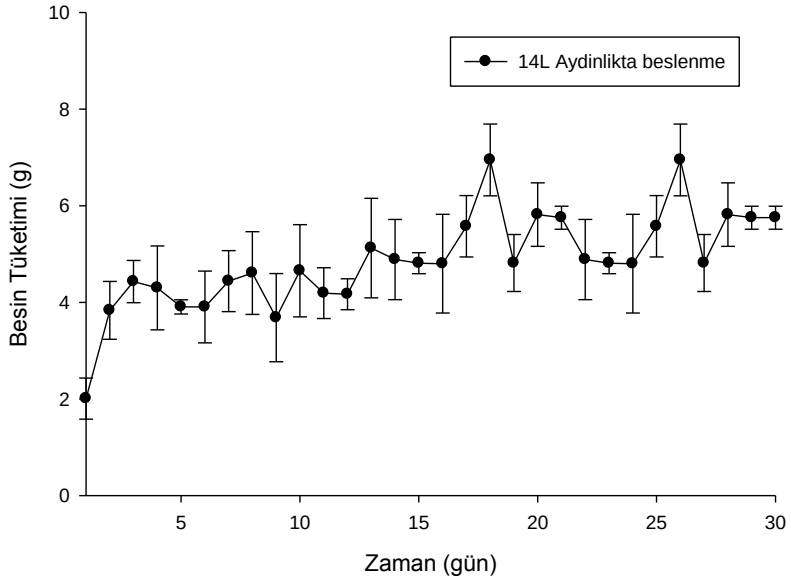
ilk 4 gün tüketim değerleri düşük gözükse de daha ilerleyen günlerde tüketimi ortalama 4g civarında devam etmiştir ($p>0.05$).



Şekil 4.2. Sadece karanlık fazda beslenmenin uygulandığı Moğolistan gerbillerinin günlük besin tüketimi.

4.1.1.3. Sadece aydınlık fazda beslenme

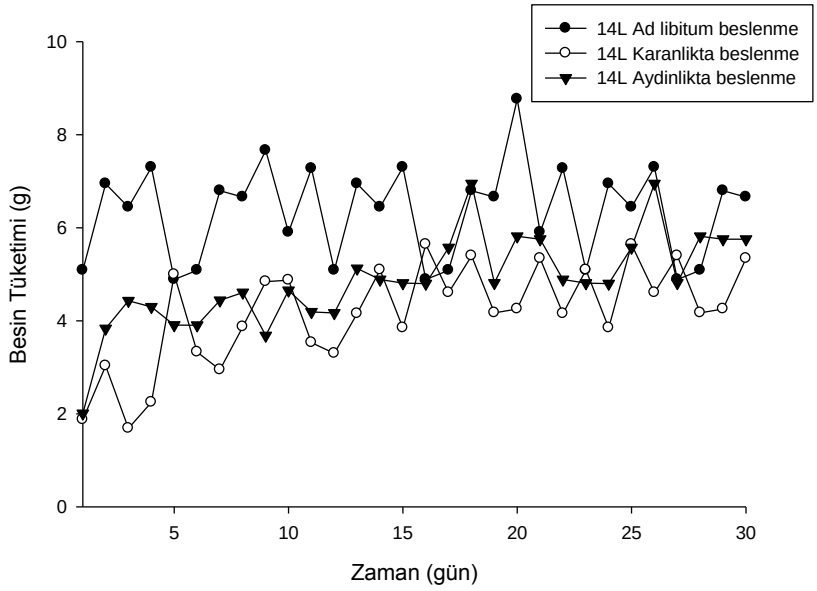
Beslenmenin sadece aydınlık fazda gerçekleştiği bu grupta bulunan Moğolistan gerbilleri 14L uzun fotoperiyotta tutulmuşlardır. 30 günlük süre boyunca besine sadece günün aydınlık fazında ulaşabilmişlerdir. Yemler hergün ışıklar açılmadan hemen önce verilip (0700), ertesi gün ışıklar kapanmadan hemen önce (2100) alınmıştır. Sadece aydınlık fazda beslenmenin uygulandığı bu grupta gün içerisindeki aydınlık fazda gerçekleştirdikleri besin tüketimlerinin ortalaması saptanmıştır (Şekil 4.3). Sonuç olarak ilk gün besin tüketimine düşük bir değerde başlanmış olsa da ilerleyen günlerde tüketimleri ortalama 4g civarında devam etmiştir ($p>0.05$).



Şekil 4.3. Sadece aydınlık fazda beslenmenin uygulandığı Moğolistan gerbillerinin günlük besin tüketimi.

4.1.1.4 Besin tüketiminin gruplar arası karşılaştırması

Gruplar arası besin tüketim değerleri karşılaştırıldığında; *ad libitum* grubundaki günlük besin tüketim değerlerinin (~6.34 g/gün), sadece karanlık fazda beslenmenin (~4.22 g/gün) ve sadece aydınlık fazda beslenmenin (~4.85 g/gün) uygulandığı gruplardan daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (Şekil 4.4).

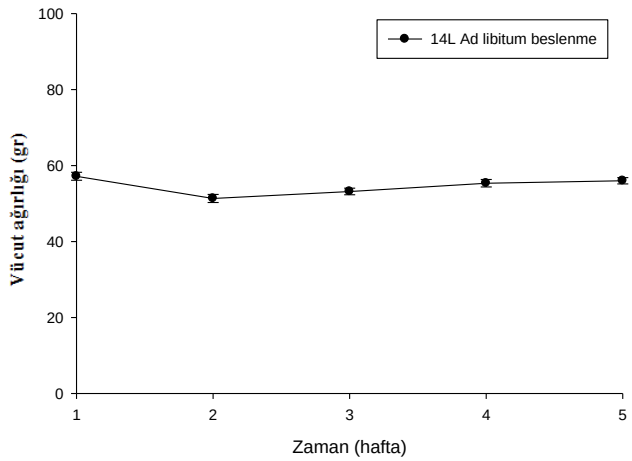


Şekil 4.4. Moğolistan gerbillerinde günlük besin tüketiminin gruplar arası karşılaştırması.

4.1.2. Haftalık vücut ağırlığı ölçümleri

4.1.2.1. *Ad libitum* beslenme

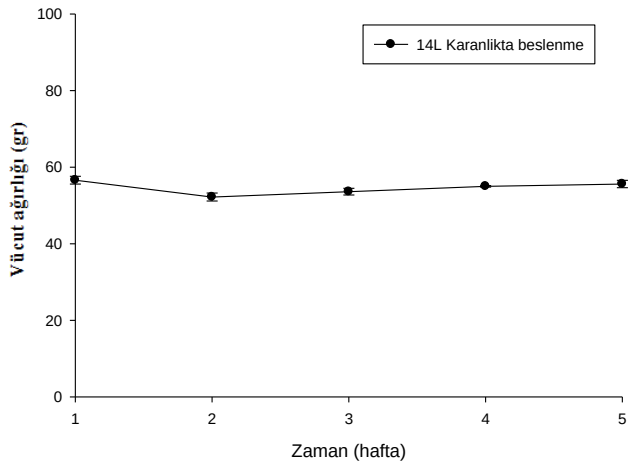
Ad libitum beslenen gerbillerin vücut ağırlığı değişimleri 4 hafta boyunca haftalık olarak ölçülmüştür (Şekil 4.5). İstatistiksel olarak ağırlık değişimlerinde bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).



Şekil 4.5. *Ad libitum* beslenen Moğolistan gerbillerinin haftalık vücut ağırlığı değişimi.

4.1.2.2. Sadece karanlık fazda beslenme

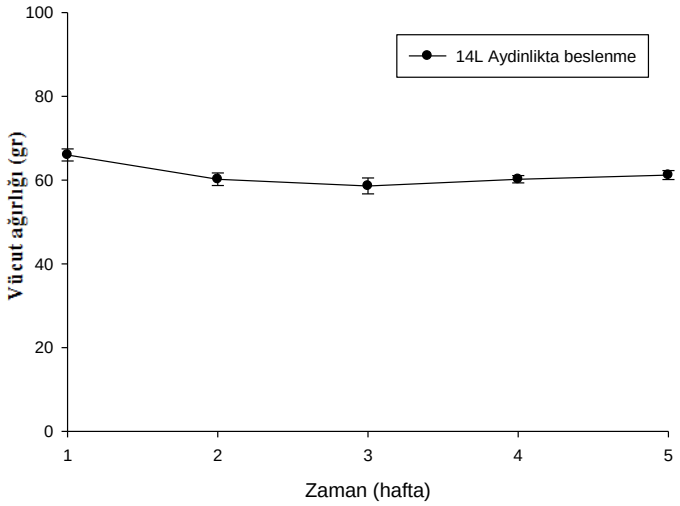
Beslenmenin sadece karanlık fazda gerçekleştiği bu grupta gerbillerin vücut ağırlığı değişimleri haftalık olarak ölçülmüştür (Şekil 4.6). Deney süresince vücut ağırlığı değişimlerinde herhangi bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).



Şekil 4.6. Sadece karanlık fazda beslenen Moğolistan gerbillerinin haftalık vücut ağırlığı değişimi.

4.1.2.3. Sadece aydınlık fazda beslenme

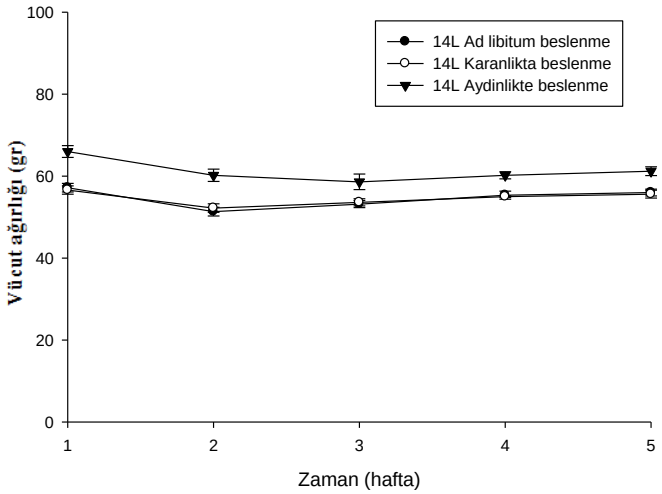
Aydınlık faza kısıtlanarak beslenen gerbillerin vücut ağırlığı değişimleri haftalık olarak ölçülmüştür (Şekil 4.7). Deney süresince vücut ağırlığı değişimlerinde herhangi bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).



Şekil 4.7. Sadece aydınlık fazda beslenen Moğolistan gerbillerinin haftalık vücut ağırlığı değişimi.

4.1.2.4. Vücut ağırlığı ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması

Tüm gruplardaki haftalık vücut ağırlık değişimleri birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.8). Deney düzeneğinde bulunan her üç grubun vücut ağırlıkları ilk hafta bir düşüş göstermiştir. Bu düşüş her birinde gözlenmiş olduğundan sebebinin ortama adaptasyon süreci olduğu düşünülmüştür. Deney ortamına uyumu süreci öncesinde tamamlanamadığından ilk hafta bir uyum süreci geçirmişlerdir. Devam eden günlerde ise vücut ağırlıkları esas değerlerine tekrar dönmüştür.

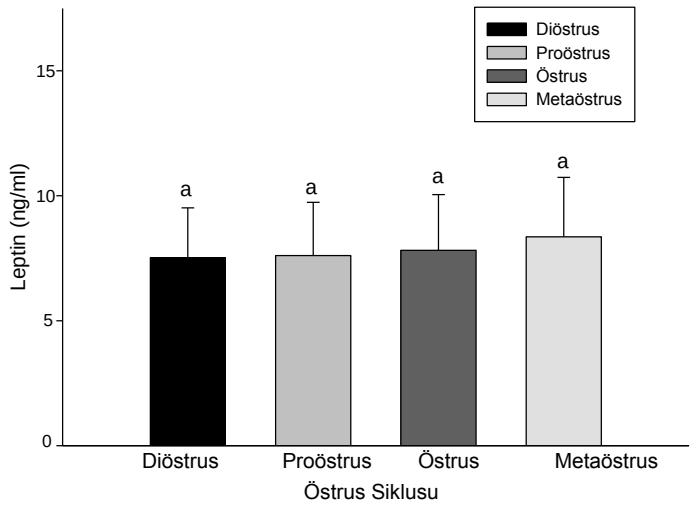


Şekil 4.8. Moğolistan gerbillerinde haftalık vücut ağırlığı ölçümünün gruplar arası karşılaştırması.

4.1.3. Leptin değerleri

4.1.3.1. *Ad libitum* beslenme

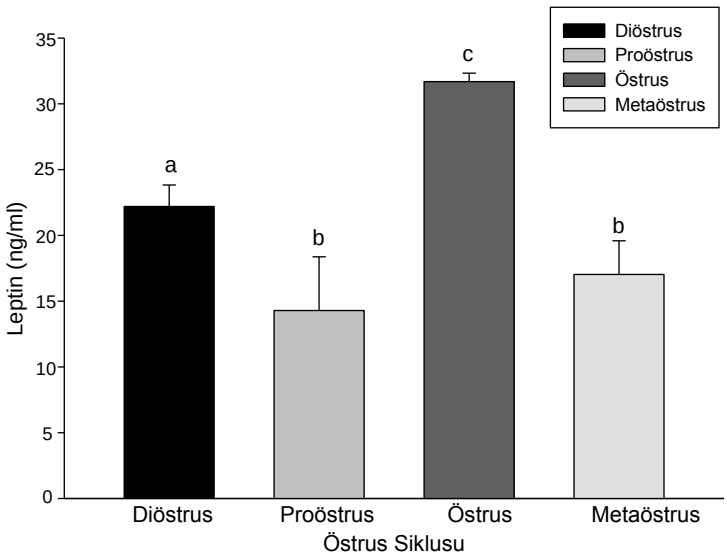
Deney süresince alınan (1200-1300 saatleri arası) serumlardan elde edilen leptin değerleri östrus siklusu fazlarıyla eşleştirilerek siklusun her bir fazındaki (diöstrus, proöstrus, östrus ve metaöstrus) serum leptin seviyelerinin ortalama değerleri bulunmuştur (Şekil 4.9). Her bir fazda elde edilen leptin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Ortalama leptin değerleri (~7ng/ml) olarak saptanmıştır.



Şekil 4.9. *Ad libitum* beslenen Moğolistan gerbillerinin östrus siklusunun her bir fazındaki ortalama leptin değeri.

4.1.3.2. Sadece karanlık fazda beslenme

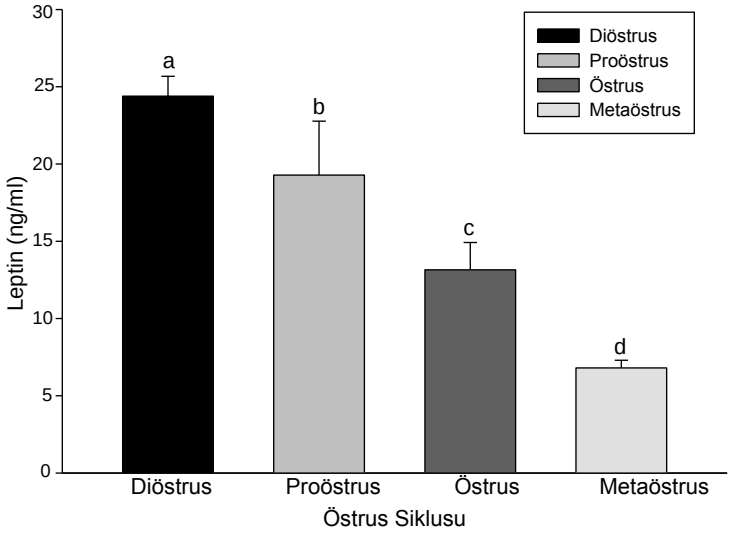
Deney süresince alınan (1200-1300 saatleri arası) serumlardan elde edilen leptin değerleri östrus siklusu fazlarıyla eşleştirilerek siklusun her bir fazındaki (diöstrus, proöstrus, östrus ve metaöstrus) serum leptin seviyelerinin ortalama değerleri bulunmuştur (Şekil 4.10). Buna göre en yüksek leptin değerine östrus fazında ($p<0.05$) ulaşılırken (~32ng/ml) diöstrus fazında leptin değeri (~23ng/ml) östrusa göre daha düşük ancak proöstrus ve metaöstrus değerlerine göre yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Leptin değerleri proöstrus ve metaöstrus fazlarında ise aynıdır (~16ng/ml).



Şekil 4.10. Sadece karanlık fazda beslenmenin uygulandığı Moğolistan gerbillerinin östrus siklusunun her bir fazındaki ortalama leptin değeri.

4.1.3.3. Sadece aydınlık fazda beslenme (Gündüze kısıtlama)

Deney süresince alınan (1200-1300 saatleri arası) serumlardan elde edilen leptin değerleri östrus siklusu fazlarıyla eşleştirilerek siklusun her bir fazındaki (diöstrus, proöstrus, östrus ve metaöstrus) serum leptin seviyelerinin ortalama değerleri bulunmuştur (Şekil 4.11). Herbir fazdaki leptin değerleri istatistiksel olarak birbirlerinden farklı olup en yüksek leptin değerine diöstrus fazında ($p<0.05$) ulaşılırken (~24ng/ml), en düşük leptin değeri metaöstrus fazında (~7ng/ml) görülmüştür ($p<0.05$).



Şekil 4.11. Sadece aydınlık fazda beslenmenin uygulandığı Moğolistan gerbillerinin östrus siklusunun her bir fazındaki ortalama leptin değeri.

4.1.3.4. Leptin değerlerinin gruplar arası karşılaştırması

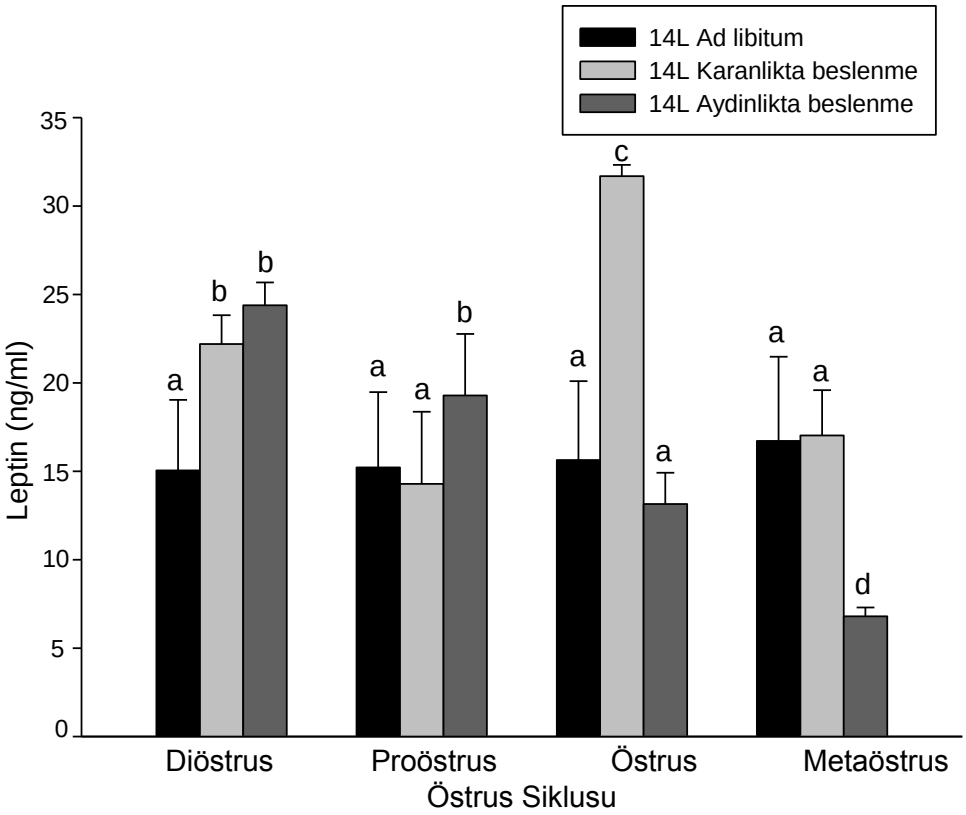
Her bir fazdaki leptin değerleri kendi içerisinde karşılaştırıldığında (Şekil 4.12);

Diöstrus fazında *Ad libitum* beslenen grubun leptin değeri (~15ng/ml) diğer iki gruptan daha düşük görülmüştür ($p<0.05$).

Proöstrus fazında *Ad libitum* ve karanlık fazda beslenen grupların leptin değerleri aynı olup (~15ng/ml), aydınlık fazda beslenen gruba (~19ng/ml) göre daha düşük kalmıştır ($p<0.05$).

Östrus fazında ise en yüksek leptin (~32ng/ml) değeri karanlık fazda beslenen gruba ait olup ($p<0.05$), diğer iki grubun leptin değerlerinin benzer olduğu görülmüştür ($p>0.05$).

Metaöstrus fazında ise aydınlık fazda beslenen grubun leptin değeri (~7ng/ml) en düşük olup ($p<0.05$), diğer iki grubun leptin değerlerinin (~17ng/ml) benzer olduğu görülmüştür ($p>0.05$).

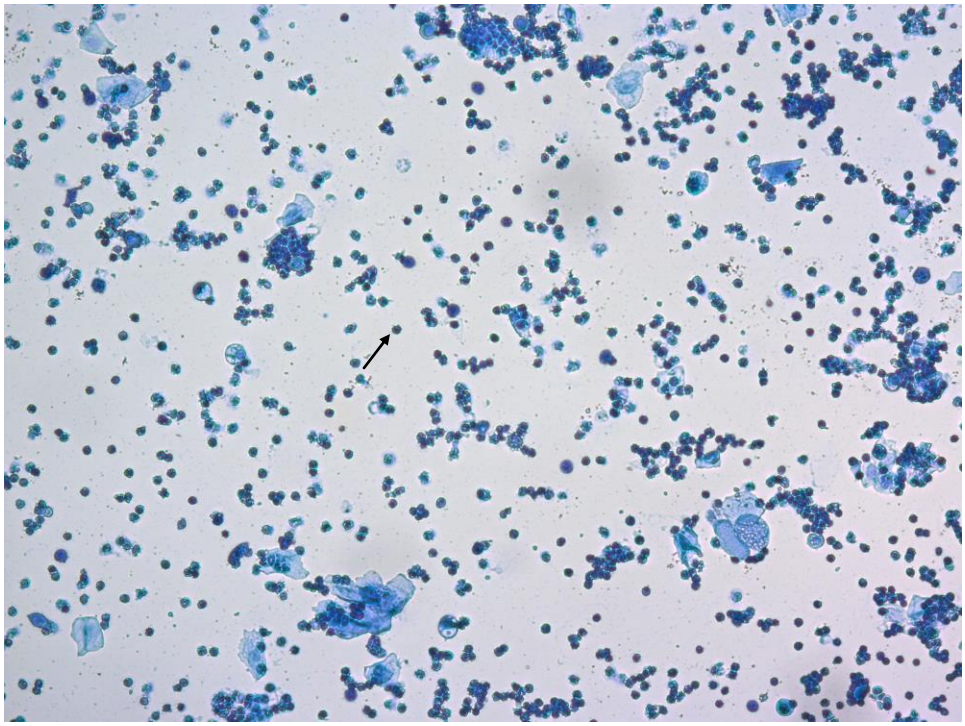


Şekil 4.12. Moğolistan gerbillerinde östrus siklusunun her bir fazındaki leptin değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

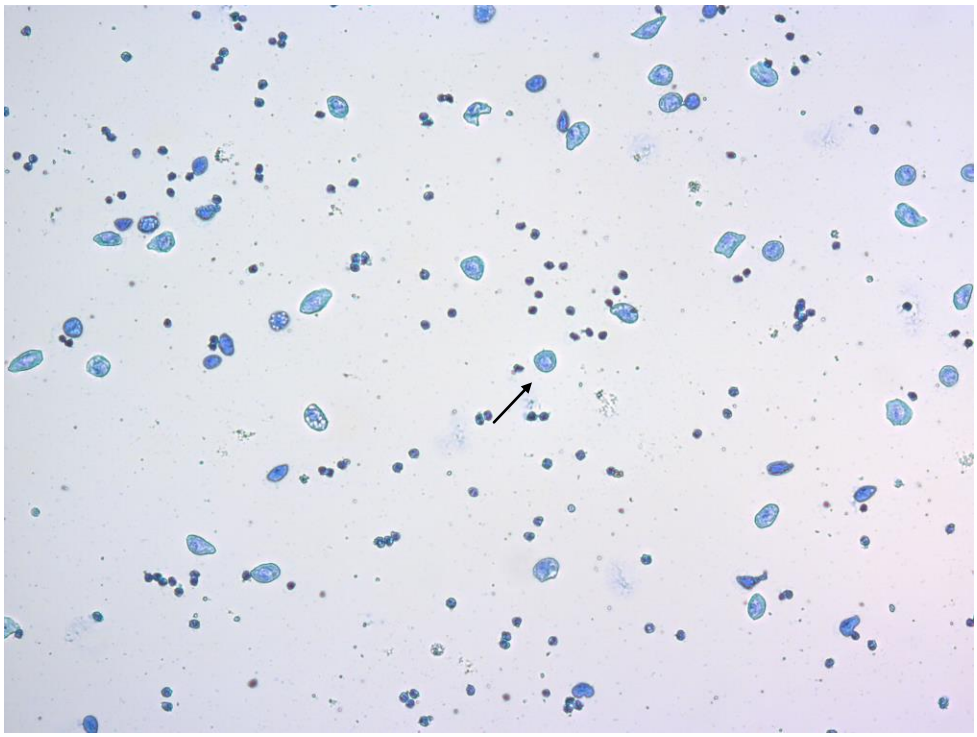
4.1.4. Östrus Siklusu

4.1.4.1. *Ad libitum* beslenme

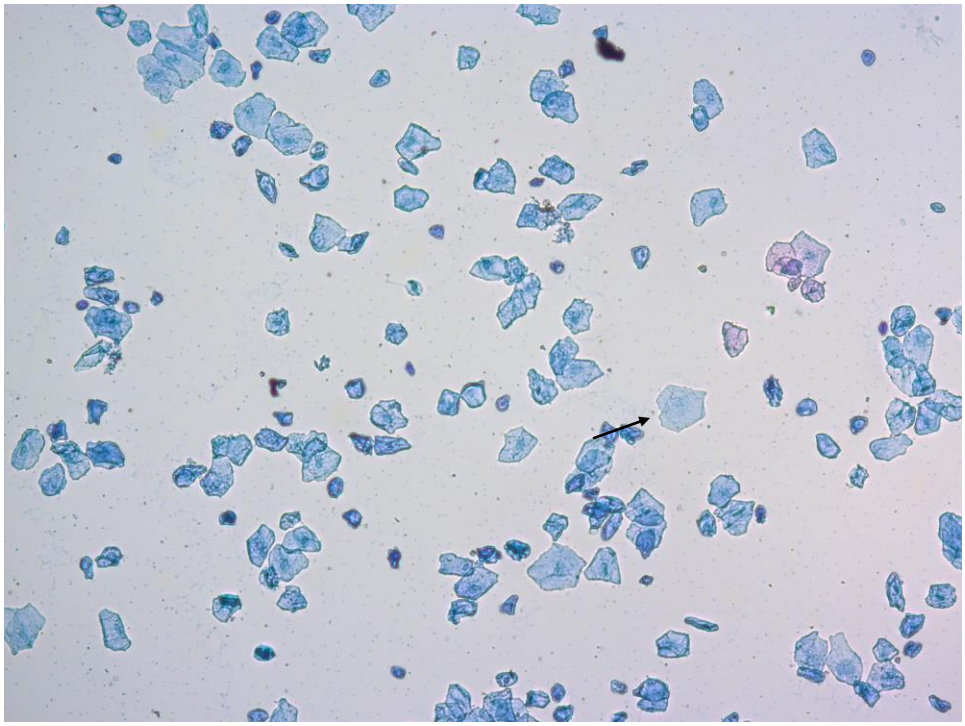
Ad libitum beslenme grubundaki gerbillerin östrus siklusları hergün aynı saatlerde (0900-1000 saatleri arası) olmak üzere vajinal simir yöntemiyle takip edilmiştir. Elde edilen sonuçlarla Moğolistan gerbillerinin normal beslenme koşullarında östrus siklusların 4-5 gün süre içerisinde tamamladıkları görülmüştür. Diöstrus evresinde çok sayıda lökosit bulunmakta ve birkaç adet çekirdekli epitelyum hücresi gözlenebilmektedir (Şekil 4.13.a). Proöstrus evresinde görülen epitelyum hücreleri daha küçük ve çekirdeklidir. Bozulmuş bir görünümden çok yuvarlak bir şekle sahiptir (Şekil 4.13.b). Östrus evresinde epitelyum hücreler çekirdelerini kaybetmiş ve dağınık döküntü şeklinde gözlenirler. Lökosit varlığına hemen hiç rastlanmaz (Şekil 4.13.c). Östrus siklusunun son evresi olan metaöstrusta ise çok sayıda lökosit ve birkaç tane çekirdeğini kaybetmiş epitelyum hücreleri bulunmaktadır (Şekil 4.13.d).



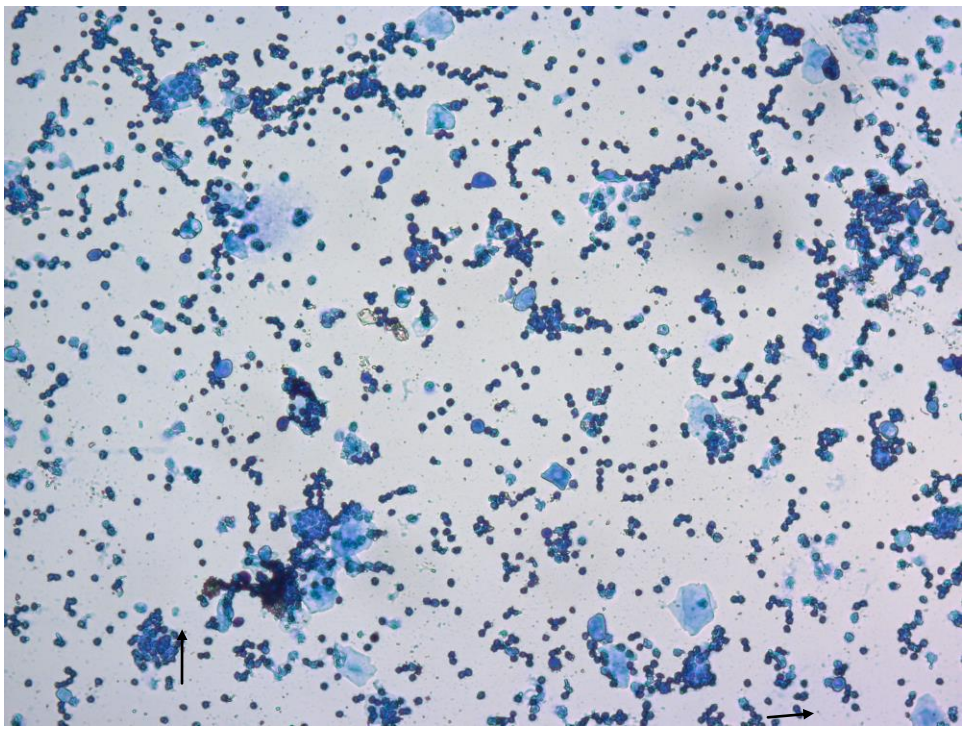
Şekil 4.13.a. *Ad libitum*. Diöstrus evresi. Fazla sayıda lökositten (ok ile gösterilmiş) oluşur. Birkaç tane çekirdekli epitel hücre görülme ihtimali vardır (10X).



Şekil 4.13.b. *Ad libitum*. Proöstrus evresi. Çekirdekli epitel hücreleri (ok ile gösterilmiş) bulunur. Yapıları bozulmamış olup küçük yuvarlak bir şekle sahiptir (10X).



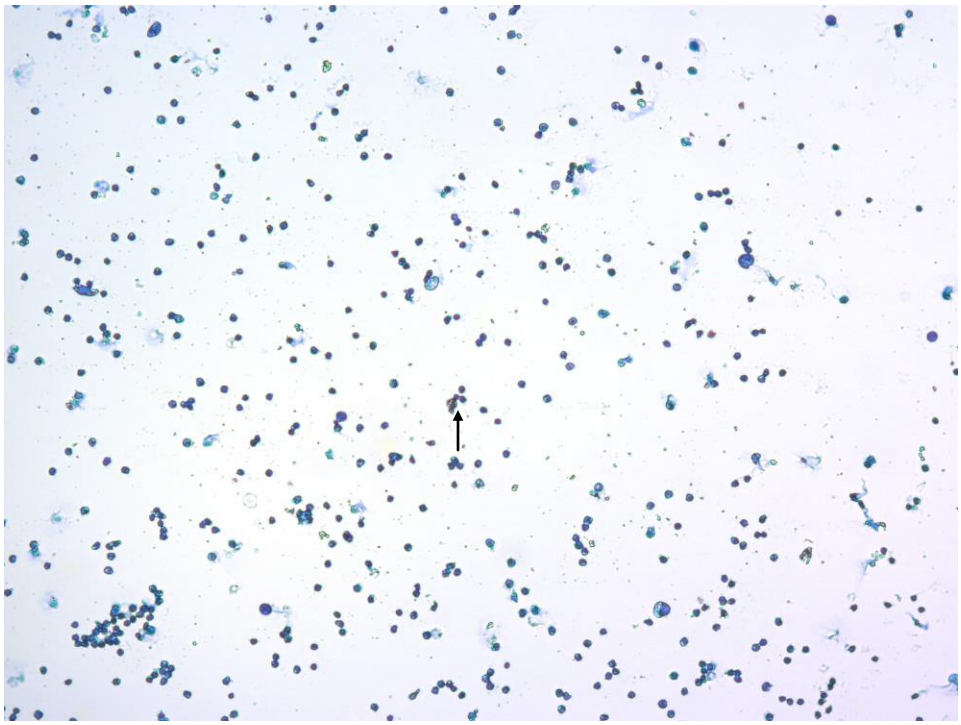
Şekil 4.13.c. *Ad libitum*. Östrus evresi. Çekirdeklerini kaybetmiş keratin hücrelerden (ok ile gösterilmiş) oluşur. Lökosit hemen hiç gözlenmez (10X).



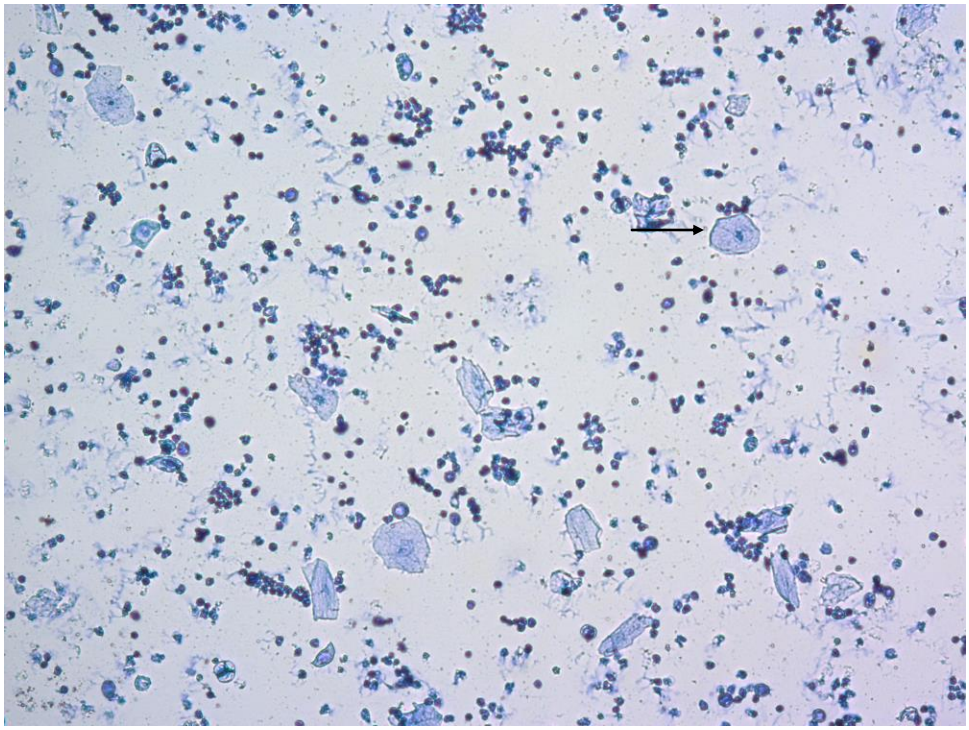
Şekil 4.13.d. *Ad libitum*. Metaöstrus evresi. Fazla sayıda lökosit ve çok az sayıda çekirdeğini kaybetmiş, keratinleşmiş epitelyum hücre görülür (10X).

4.1.4.2. Sadece karanlık fazda beslenme

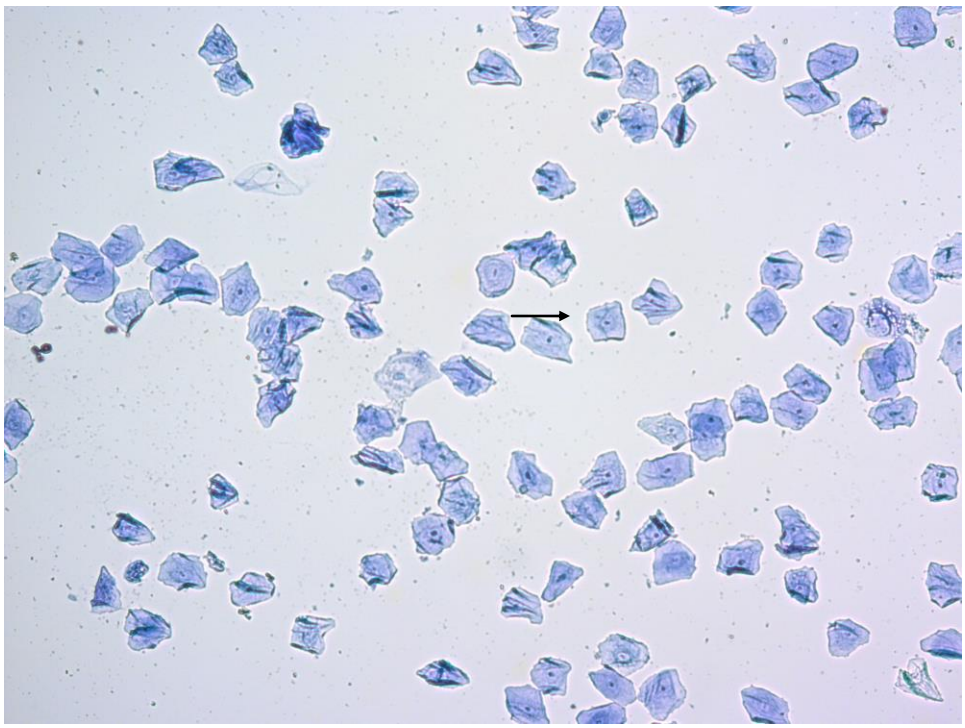
Sadece karanlık fazda beslenen gerbillerin östrus siklusları hergün aynı saatlerde (0900-1000 saatleri arası) olmak üzere vajinal simir yöntemiyle takip edilmiştir. Elde edilen sonuçlarla Moğolistan gerbillerinin karanlık faza kısıtlanmış beslenme koşullarında östrus sikluslarını ~7 gün süre içerisinde tamamladıkları görülmüştür. Bir östrus siklusu içerisinde bulunan östrus fazı normalden daha uzun sürmüştür. Diöstrus evresi çok sayıda lökosit bulundurur ve birkaç adet çekirdekli epitelyum hücresi gözlenmiştir (Şekil 4.14.a). Proöstrus evresinde görülen epitelyum hücreleri daha küçük ve çekirdeklidir. Bozulmuş bir görünümden çok yuvarlak bir şekle sahiptir (Şekil 4.14.b). Östrus evresinde epitelyum hücreler çekirdelerini kaybetmiş ve dağınık döküntü şeklinde gözlenmiştir. Lökosit varlığına hemen hiç rastlanmaz (Şekil 4.14.c). Östrus siklusunun son evresi olan metaöstrus ise çok sayıda lökosit ve birkaç tane çekirdeğini kaybetmiş epitelyum hücreleri barındırır (Şekil 4.14.d).



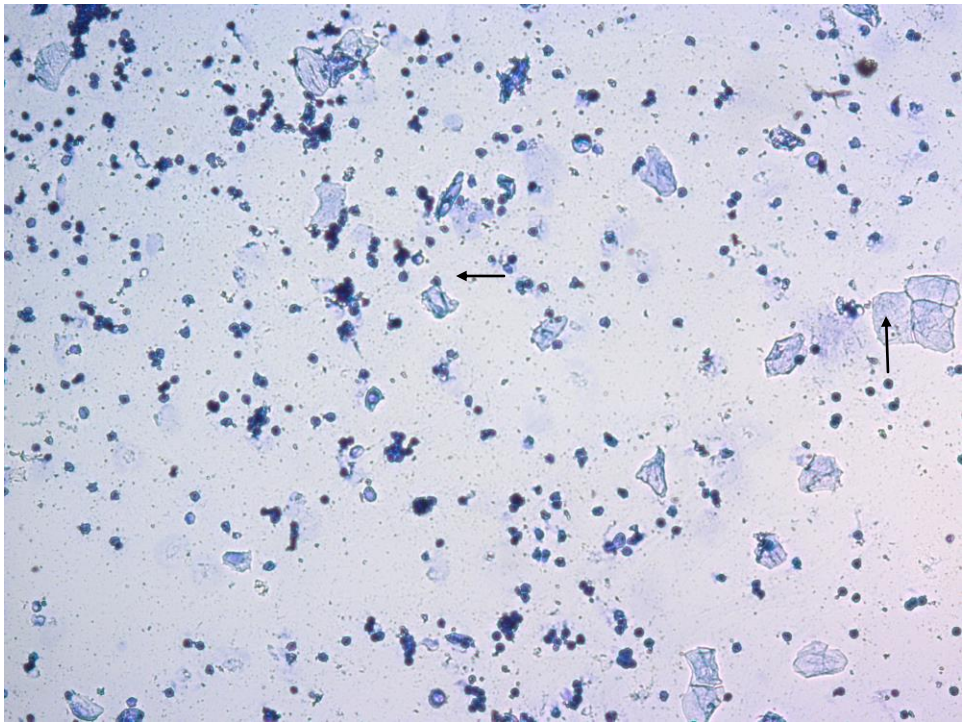
Şekil 4.14.a. Diöstrus evresi. Fazla sayıda lökositten (ok ile gösterilmiş) oluşur. Birkaç tane çekirdekli epitel hücre görülme ihtimali vardır. Siklus takibinin ilk günü (10X).



Şekil 4.14.b. Proöstrus evresi (Erken proöstrus-östrus). Şekli bozulmaya başlamış çekirdekli epitelyum hücre (ok ile gösterilmiş). Siklus takibinin üçüncü günü (10X).



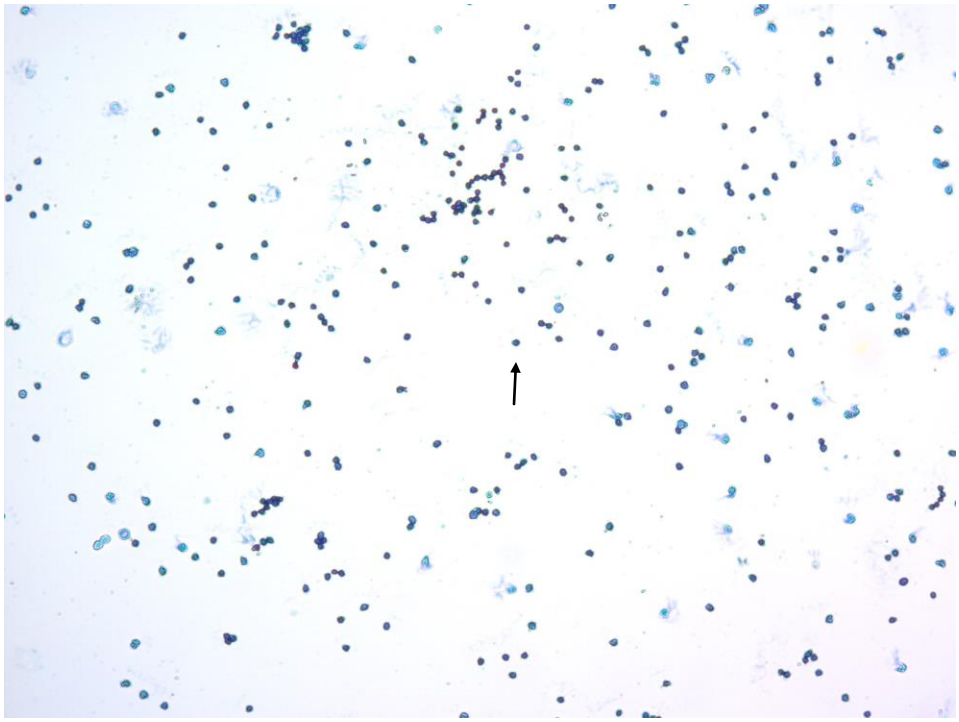
Şekil 4.14.c. Östrus evresi. Çekirdeklerini kaybetmiş keratin hücrelerden oluşur (ok ile gösterilmiş). Lökosit hemen hiç gözlenmez. Siklus takibinin beş ve altıncı günleri (10X).



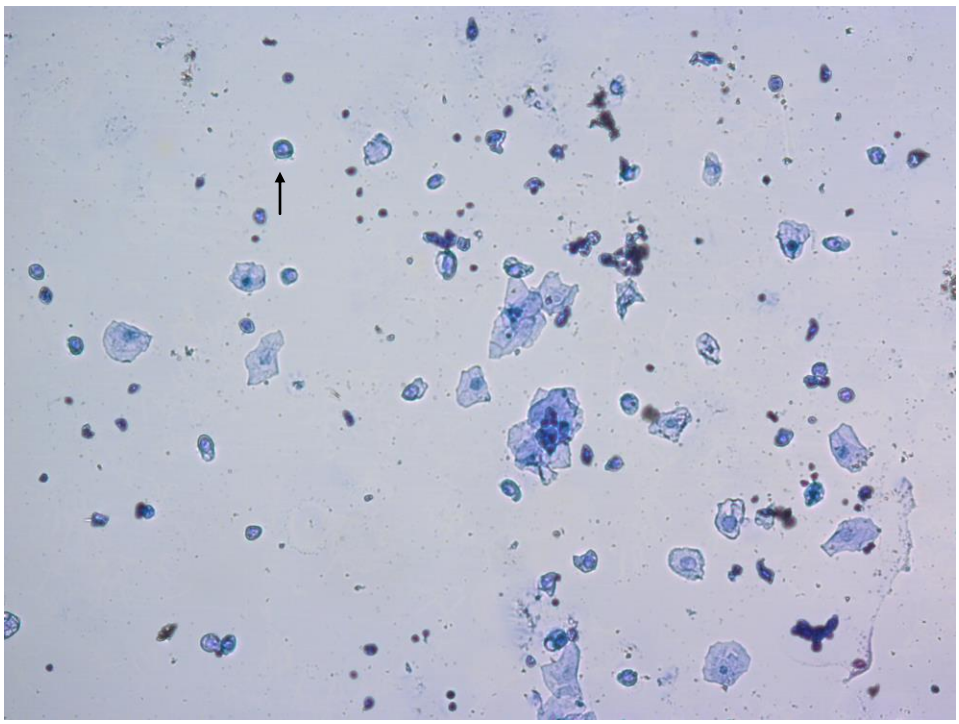
Şekil 4.14.d. Metaöstrus evresi (Geç metaöstrus-diöstrus). Fazla sayıda lökosit ve çok az sayıda çekirdeğini kaybetmiş, keratinleşmiş epitelyum hücre görülür. Siklus takibinin yedinci günü (10X).

4.1.4.3. Sadece aydınlık fazda beslenme

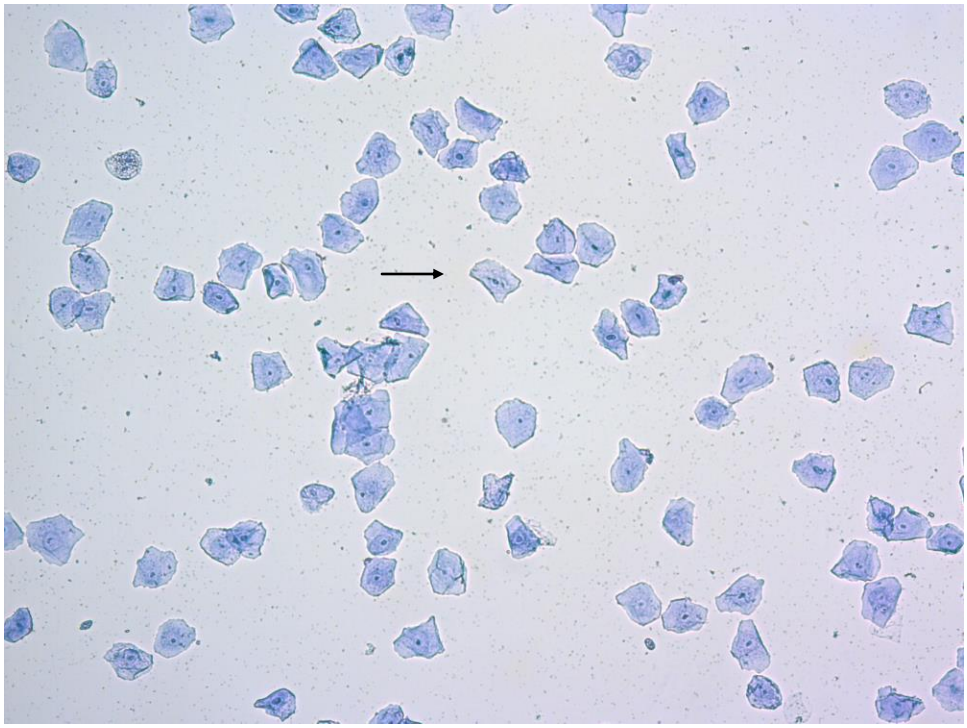
Aydınlık fazda beslenme grubundaki gerbillerin östrus siklusları hergün aynı saatlerde (0900-1000 saatleri arası) olmak üzere vajinal simir yöntemiyle takip edilmiştir. Elde edilen sonuçlarla Moğolistan gerbillerinin aydınlık faza kısıtlanmış beslenme koşullarında östrus sikluslarını ağırlıklı olarak 8 gün süre içerisinde tamamladıkları görülmüştür. Siklus safhalarının gerçekleşme sürelerinin uzadığı gözlenmiştir. Diöstrus evresi çok sayıda lökosit bulundurur ve birkaç adet çekirdekli epitelyum hücresi gözlenmiştir (Şekil 4.15.a). Proöstrus evresinde görülen epitelyum hücreleri daha küçük ve çekirdeklidir. Bozulmuş bir görünümden çok yuvarlak bir şekle sahiptir (Şekil 4.15.b). Östrus evresinde epitelyum hücreler çekirdelerini kaybetmiş ve dağınık döküntü şeklinde gözlenmiştir. Lökosit varlığına hemen hiç rastlanmaz (Şekil 4.15.c). Östrus siklusunun son evresi olan metaöstrus ise çok sayıda lökosit ve birkaç tane çekirdeğini kaybetmiş epitelyum hücreleri barındırır (Şekil 4.15.d).



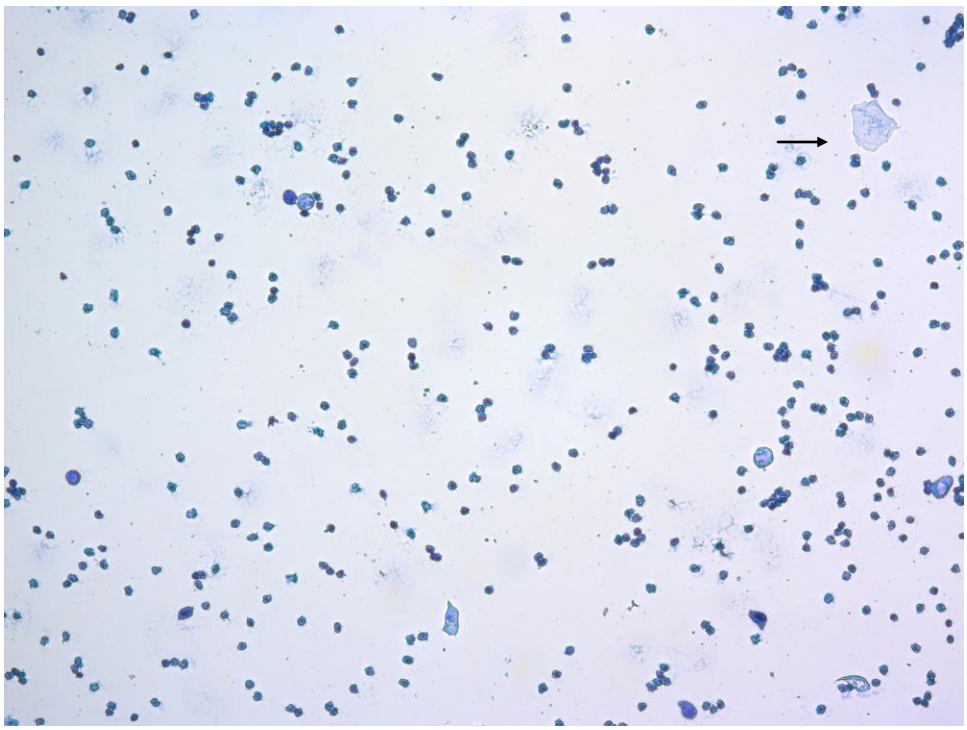
Şekil 4.15.a. Diöstrus evresi. Fazla sayıda lökositten oluşur. Birkaç tane çekirdekli epitel hücre görülme ihtimali vardır. Siklus takibinin ilk günü (10X).



Şekil 4.15.b. Proöstrus evresi (Erken proöstrus-östrus). Siklus takibinin dört ve beşinci günü (10X).



Şekil 4.15.c. Östrus evresi. Çekirdeklerini kaybetmiş keratin hücrelerden oluşur. Lökosit hemen hiç gözlenmez. Siklus takibinin altı ve yedinci günleri (10X).



Şekil 4.15.d. Metaöstrus evresi (Geç metaöstrus-diöstrus). Fazla sayıda lökosit ve çok az sayıda çekirdeğini kaybetmiş, keratinleşmiş epitelyum hücre görülür. Siklus takibinin sekiz ve dokuzuncu günü (10X).

4.2. Tartışma

Çevresel faktörlerden etkilenen kemirgenler metabolizmalarını ayarlamada yıl içerisindeki ışık değişimlerini kullanırlar (Ellison ve ark., 1993). Vücut ağırlığı ve besin tüketimi değişimleri türden türe farklılık göstermekle birlikte hayvanların kendilerinde geliştirdikleri çevresel stratejilere de bağlı olabilmektedir. Fotoperiyodik hayvanların çoğu vücut ağırlıklarını ve üreme gelişimlerini yıllık olarak ışığa bağlı şekilde düzenlemektedirler. Besin alımındaki ve vücut ağırlığındaki değişimler her bir türde farklılık göstermektedir. Vücut ağırlığındaki bu farklılıkları destekleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Sibirya hamsterleri kış aylarında (kısa gün uzunluğu) vücut ağırlıklarını düşürürken, Suriye hamsterleri bunun aksine vücut ağırlıklarını arttırmaktadır (Reiter, 1993; Bartness ve Wade; 1984). Ayrıca gerbillerin *M. crassus, G. dasyurus ve G. henleyi* türlerinde yapılan çalışmalarda kısa fotoperiyot vücut ağırlığında azalmalara sebep olmuştur. Farklı ışık rejimlerinde yapılmış bir diğer çalışmada ise Moğolistan gerbillerinde vücut ağırlığının fotoperiyotlara göre değişmediği gösterilmiştir (Karakaş ve Gündüz, 2002). Moğolistan gerbillerinde vücut ağırlığının fotoperiyottan bağımsız olduğuna ilişkin kanıtlar sunan çalışmalar bulunurken, 2005 yılında yapılmış bir çalışmayla vücut ağırlığı değişiminin besin alımı ve besin varlığına göre düzenlendiği gösterilmiştir (Karakaş ve ark., 2005). Bir başka çalışmada ise Moğolistan gerbillerinde besin kısıtlaması uygulanarak besin beklentileri ölçülmüş, sonuç olarak besin alımının yaş ve besin kısıtlamasından etkilendiği gösterilmiştir (Karakaş, 2011). Bizim yaptığımız bu çalışmada karanlıkta ve aydınlıkta beslenen grupların besin tüketimlerinin *ad libitum* (kontrol grubu) grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Kısıtlama gruplarında deney başlangıcının ilk günlerinde besin alımının çok daha düşük olduğu görülmüş fakat yaklaşık olarak dördüncü günden itibaren tüketilen besin miktarı artmıştır. Bu durum ise besin alımının besin kısıtlamasından etkilendiği sonucunu desteklemektedir. *Ad libitum* beslenen grup ve besin kısıtlaması yapılan gruplar ilk hafta kilo kaybı göstermiş daha sonra ise kilo kaybı durmuş ve kilo artışı başlamıştır. İlk hafta görülen kilo kaybı deney öncesi ortama uyumun tamamlanmamasından kaynaklıdır. Deney ortamına uyum sağlandıktan sonra vücut ağırlıklarındaki düşüş normale dönmüştür. Bu durum besin alımının ilk günlerdeki düşüşü ve sonraki günleri takiben tekrar artış göstermesiyle uyumludur. Fakat alınan besin miktarı sonraki günlerde de *ad libitum* grubunun tüketim miktarına ulaşmamıştır.

Vücut ağırlığında mevsimsel değişim gösteren hayvanlarda bu durum çevresel kaynaklara ve bu kaynakları kullanmadaki stratejilere bağlıdır. Alınan besin miktarı canlının fizyolojisi üzerine de etkilerde bulunmaktadır. Leptin hormonu ise yeme üzerine etkisi olduğu bilinen bir hormon olup vücut ağırlığı ve tüketilen besinin düzenlenmesinde

rol oynar (Ergün, 1998). Aynı zamanda enerji dengesi ve üreme fonksiyonlarını düzenlemede de önemi büyüktür. Sıçanlar ve fareler nokturnal hayvanlar olmalarına rağmen beslenmelerini gün içerisine dağılmış şekilde sergilerler. Yapılan bir çalışmada leptin hormonunun fare ve sıçanlarda karanlık fazda yüksek, aydınlık fazda ise düşük olduğu gösterilmiştir (Pickavance ve ark., 1998). Suriye hamsterleri ve Moğolistan gerbillerinde ise leptin hormonunun aydınlık fazda yüksek olduğu bildirilmiştir (Gündüz, 2002).

Leptin hormonunun besin alımından etkilendiği kısa süreli açlık çalışmaları ile gösterilmiştir (Sinha ve ark., 1996). Normal beslenme sağlandıktan sonra leptin hormonundaki düşük seviye tekrar eski haline yükselmiştir. Beslenmeye bağlı olarak vücut ağırlığındaki değişimlerde leptin hormonunun seviyelerini etkilemektedir (Considine ve ark., 1997). Besin kısıtlaması uygulanmış kemirgenlerin çoğunda alınan kalori, ihtiyaç duyulan kalori miktarından daha az olmuştur. Bu durum ise üreme üzerine baskılayıcı etkilerde bulunmuştur (çifteşme davranışları ve yumurtlamanın baskılanması gibi) (Wade ve Schneider, 1992).

Besin varlığına üreme organlarının duyarlı olduğu bilinmektedir. Besin kısıtlaması sonucu sirküle olan leptinin seviyesinde görülen düşüş, gonadotropin salınımının azalmasıyla alakalıdır (Matthew ve ark., 1999). Foliküllerin gelişimini zıt çalışan iki hormondan biri olan leptin uyarırken, bir diğeri olan melatonin engellemektedir (Karakaş ve ark., 2010). Folikül gelişimini uyarmasına bağlı olarak leptin hormonunun üreme fonksiyonlarını da uyardığı bilinmektedir. Dişi Moğolistan gerbillerinde gonadal aktivitenin leptin sirkülasyonunun artışı ile alakalı olabileceğine işaret eden çalışmalar mevcuttur (Karakaş ve ark., 2005).

Östrus siklusu sıçan, hamster ve gerbillerde 4-5 günde tamamlanmaktadır. Yaptığımız bu çalışmanın kontrol grubu olan *ad libitum* grubunda takip edilen östrus siklusunun literatüre uygun olarak 4 günde tamamlandığı görülmüştür. Besin kısıtlaması yapılan gruplarda ise östrus siklusu ~7-8 gün süreyle tamamlanmıştır. Uzayan östrus siklusu içerisinde kendini tekrar eden fazların olduğu görülmüştür. Östrus siklusunda gözlenen bu uzama besin kısıtlamasına bağlı gerçekleşmiştir. *Meriones crassus* ile yapılan bir çalışmada kısıtlanan enerji alımının üreme aktivitesi ve üreme siklusu üzerine baskılayıcı bir etkisi olduğu gösterilmiştir (Khokhlova ve ark., 2000). Kalorik kısıtlamalar dişilerde üreme davranışı ve gonadotropin salınımları üzerine baskılayıcı etki göstermektedirler (Wade ve Jones, 2003).

Besin kısıtlaması yapılan gerbillerde leptin konsantrasyonu azalmaktadır. Vücut ağırlığındaki dalgalanmalar ise kısıtlamaya verilen bir cevap olup, bunun yansıması vücut

yağ deposundaki değişimlerden izlenebilmektedir. Bu durum insanlarda ve sıçanlarda olduğu gibi Moğolistan gerbillerinde de sirküle olan leptinin vücut yağ deposuna göre gözlendiğini doğrulamaktadır. İnsanlardaki vücut ağırlığı değişimi sırasında ise leptinde önemli bir değişikliğin olmadığı bildirilmiştir (Boden ve ark., 1996). Serum leptininn kadın ve erkekledeki seviyeleri birbirinden farklıdır. Bir çalışma sonucunda östrojen hormonunun serum leptin seviyesini arttırdığı ve androjenlerin ise serum leptin seviyesini azalttığı gösterilmiştir (Machinal ve ark., 1999).

Leptin hormonu, işlevini farklı aracıları kullanarak gerçekleştirmektedir. Leptin hormonu hipotalamustan GnRH, hipofizden ise LH, FSH ve prolaktin salınımasında tetikleyicidir. Bu işlevini NPY üzerinden etkiyerek oluşturmaktadır. LH üretimini uyaran leptin fazla olduğunda büyümeyi baskılar, fakat üreme sistemi gelişimini ise uyarır. Yani insanlardaki yüksek seviyede leptin, erken menarş (ilk adet) ile sonuçlanmaktadır (Matkovic ve ark., 1997).

Paolisso ve ark., yaptıkları bir çalışmada siklus süresince plazma leptindeki değişikliklerin, gıda alımında ya da metabolizma hızında gerçekleşen değişimlerden bağımsız olduğunu göstermişlerdir (Paolisso ve ark., 1999). Yine bir çalışmada normal siklus sergileyen kadınlara östrojen verilmesiyle birlikte plazma leptin seviyelerinin arttığı görülmüştür (Lin, 2000). Leptin azlığı ya da bir diğer deyişle leptin yetmezliği olan bir kız çocuğuna rekombinant leptin uygulanarak bir yıl süreyle tedavi uygulanmış ve tedavi sonucunda FSH ve LH salgılarını artırarak puberteye girişi sağlanmıştır.

Yaptığımız çalışma sonucu östrus sikluslarındaki leptin değerleri; diöstrus fazında *ad libitum* grupta en düşük olup, her iki kısıtlama grubunda ise birbirlerine yakın değerdedir. Proöstrus fazında *ad libitum* ve karanlığa kısıtlama gruplarının leptin değerleri birbirlerine yakın olup, aydınlığa kısıtlama grubundaki leptin değeri daha yüksek bulunmuştur. Östrus fazında ise karanlığa kısıtlama grubunun leptin profilinde ciddi bir artış gözlenmiştir. Metaöstrus fazında *ad libitum* ve karanlığa kısıtlama grupları yakın değerlerdeyken, aydınlığa kısıtlama grubunun leptin değeri en düşüktür. Besin tüketiminin karanlığa ve aydınlığa kısıtlandığı gruplarda leptin profili östrus siklusu içerisinde dalgalanmalar göstermiştir. Fakat *ad libitum* grubunda siklusun her bir fazındaki leptin değeri hemen hemen birbirinin aynısıdır.

Yapılan bir başka çalışmada 48 saat ve 24 saat aç bırakılmış Suriye hamsterlerinde östrus siklusunun 1 ve 2. günlerinde leptin seviyelerinde önemli bir farklılığın görülmediği kaydedilmiştir. Fakat 24 saat aç bırakılmış Suriye hamsterleri normal östrus siklusu sergilerken, 48 saat aç bırakılmış hamsterlerde anöstrus başladığı görülmüştür (Schneider ve ark., 2000).

İnsanlarda serum leptin konsantrasyonu mestural siklusun luteal fazında, foliküler fazından daha yüksektir (Shimizu ve ark., 1997). Ayrıca östradiol seviyelerinin değişimi proöstrusta en yüksekken, diğer fazlarda daha düşüktür (Bennett ve ark., 1999). Östrus ve proöstrus fazları arasında, serum östradiolün artışından önce, besin alımında bir azalma görülmüştür (Drewett., 1974). Besin alımındaki değişimlerde östrodiolün önemli bir aracı olduğuna inanılmaktadır. Ovarektomi gibi sebepler besin alımını arttırır ve bu artış östradiol uygulamasıyla geri çevrilir (Wade ve Gray., 1979). Leptin direnci olan Zucker sıçanlarda östradiolün vücut ağırlığı ya da besin alımı üzerine neredeyse etkisi yoktur (Phillips ve ark., 1996). Fakat aksine estrodiolün leptinden bağımsız etkilerini gösteren çalışmalar da vardır (Shimomura ve ark., 2002). Aynı zamanda FSH uygulaması östrodiol konsantrasyonuyla ilişkili olarak leptin seviyesinde artışa neden olmaktadır.

Bir çalışmada LH ve GnRH sekresyonunun bir kısmının baskılanması sınucu beslenmeye bağlı infertilitenin ortaya çıktığı söylenmektedir. Metabolik enerjinin azalmasıyla birlikte LH artışı ve bunu takiben gerçekleşecek olan ovulasyon baskılanır. Bu çalışma bize 24 saatten fazla açlığın östrus siklusunu baskıladığını, 48 saat açlıktan sonra tekrar geri beslenme ile östrus davranışlarının geri kazanıldığını ve aç bırakılan bu zaman dilimlerinde leptin sirkülasyonunun östrus davranışındaki değişimlerle bağlantılı olmadığını söylemiştir (Jones ve Lubbers., 2001).

Beslenme ritimlerinde uygulanan değişim leptin hormonunun profiline yansımaktadır. Bu durum besin kısıtlamasının üreme hormonları üzerine de etkide bulunabileceğini düşündürmektedir. Leptin hormonu hipotalamus ve hipofizden salınan üreme hormonları üzerine etki göstermektedir. Östrus siklusu boyunca gerçekleşen olayların kontrolü ise üreme hormonlarıyla olup, bu hormonların beslenme zamanı ve leptin değerleriyle olan ilişkisini akla getirmektedir. Östrus siklusunda uzamaların yaşandığının görülmesi leptin hormonunun üreme hormonlarının üzerine ne şekilde etki ettiğini merak konusu kılmaktadır. Fazlar arası geçiş için bir belirleyici olan üreme hormonları besin kısıtlaması ile baskılanmış olabilir. Bunun yanında günün belli bir zamanına kısıtlanmış besin alımı fazlar arası geçişi sağlayacak üreme hormonu salınım miktarını ihtiyacınıda etkilemiş olabilir. Bir başlangıç olan bu tez çalışmasıyla, fotoperiyot ve alınan besinlerin enerji içerikleri de dikkate alınarak oluşturulacak farklı deney düzeneklerinin kapısı aralanmıştır. Bu çalışma Moğolistan gerbillerinde beslenme zamanı ve üreme siklusu ilişkisine bakmayı amaçlamış ilk çalışmadır. Üreme hormonlarının da düzenli takip edileceği bir çalışmayla leptin ve diğer üreme hormonları arasındaki ilişkinin beslenme zamanına bağlı olarak değişimi daha açık bir şekilde saptanmış olacaktır.

Sonuç olarak yapılan bu çalışmada besin kısıtlaması ve vücut ağırlığı verileri literatür ile desteklenmektedir. Östrus siklusu sürelerindeki değişim, besin kısıtlamasının hormonal fizyoloji üzerine etkisiyle ortaya çıkmıştır. Östrus siklusunun her bir fazı kendi içerisinde birçok biyokimyasal-nöroendokrin farklılıklar ve düzenlemelere sahiptir. Beyin, leptin hormonu ve gonadotropinler birbirleriyle güçlü bir ilişki içerisinde olup, bu iletişimsel ağın aydınlatılması için çalışmalarımız devam etmektedir.

BÖLÜM 5
SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Moğolistan gerbillerinin besin kısıtlamasına karşı duyarlılığı gösterilmiştir. Besin kısıtlaması sonucu besin alımındaki değişimler ve buna bağlı olarak vücut ağırlığındaki değişimler gözlenmiştir. Östrus siklusunun uzaması, gruplar arasındaki leptin değerlerinin sikluslar içerisindeki değişimi aydınlatılması gereken daha birçok nokta olduğunun sinyalini vermektedir.

Leptin hormonu ve gonadotropinler arasında bir ilişkinin olduğu kesindir. Fakat bu ilişkide hangisinin diğerini düzenlediği tam olarak açıklanamamaktadır. Düşük leptin seviyeleri ve yüksek leptin seviyelerinin her ikisinde de infertilite görülmektedir. Bu durumun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Leptin seviyeleri ve LH atımlarının karşılaştırılmasıyla ters bir ilişkide oldukları görülmüştür. Bu durum ise, leptin ve infertilite arasındaki ilişkinin LH salınımları üzerine analiz çalışmaları yapılarak aydınlanabileceğini düşündürmektedir.

Moğolistan gerbilinin fotoperiyot ve besin varlığına karşı sergilediği mevsimsel adaptasyon uyumu güçlü ve üreme davranışlarına verdiği cevaplar ise oldukça hassastır. Besin alımının üreme aktivitesini nasıl düzenlediği sorusuna verilecek cevaplar için en uygun model hayvan olduğunu düşündürmektedir. GnRH salınımlarının kaynağı olan ARC, aynı zamanda üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde anahtar bölge olarak görülebilir.

Östrus siklusu belirli hormonal düzenlemeleri içermektedir. Siklus boyunca meydana gelen hormonal değişimler, leptin hormonundaki değişimler içinde hipotalamik bir cevap olabilir. Leptinle ilişkili olan hipotalamik cevaplar, döngüsel beslenme davranışlarının bir sebebi olabilir. Tüm bunlar östrodiol, leptin gibi hormonların besin alımı ve vücut yağ kitlesi üzerine etki mekanizmalarını inceleyebilmek için bir model sunabilir.

Tüm bunlarla birlikte günümüz şartlarında erkek ve kadınların vardiyalı çalışma sistemlerinde kişinin fizyolojisi üzerine etkiler görülmektedir. Üreme sağlığı, başlangıcı ve tamamlanma süresi normal seyreden bir üreme aktivetisi ve gebeliği amaçlar. Vardiyalı çalışan insanlarda kadınlar erkeklere oranla daha yüksek bir risk faktörüyle karşı karşıyadır. Bu düzende çalışan kadınların uyku uyanıklık siklusu ile menstrual siklus anormallikleri arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Vardiyalı ya da gece çalışan kadınlarda menstrual siklus bozuklukları artmış ve hamile kalma süresi ve sayısında azalmalar olduğu gösterilmiştir (Costa, 2004). Buna bağlı gerçekleşen hormonal

düzensizlikler (melatonin, leptin) geceleri çalışan kadınlarda meme kanseri riskinin de artmış olabileceğini düşündürmektedir. Çalışma ritmindeki bu değişim vücudun sirkadiyen ritimlerini etkilemekte ve beslenme davranışlarınında bozulmasına yol açmaktadır. Buna bağlı gerçekleşecek olan hormonal düzensizlikler üreme fonksiyonlarına etki sinyalleri ile etkiyecektir.

Sonuç olarak beslenme zamanının canlının fizyolojik ritminin korunmasında ne denli önemli olduğu artık bilinen bir gerçektir. Beslenme zamanının üreme ekseni üzerine yansıması leptin hormonu aracılığıyla olup beslenme zamanı bunun en birincil düzenleyicisidir. Tüm bu mekanizmanın daha da aydınlatılması için bir başlangıç olan bu çalışma geliştirilmelte ve fotoperiyot, besin içeriği gibi çevresel faktörlerde hesaba katılarak yeni çalışmalar planlanmaktadır. Bu çalışmalar eşliğinde üreme hormonlarının takibiyle izlenecek sonuçlar bize beslenme zamanları ve üreme fonksiyonları arasındaki ilişkiyi daha açık bir şekilde gösterecektir. Üzerine gidilmesi gereken bu çalışmalar günümüzde beslenmeye bağlı üreme bozukluklarını ortaya koymada daha kapsamlı sonuçlara olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Advis J.P. ve Ojeda S.R., 1979. Acute and Delayed Effects of Anterior Pituitary Transplants in Inducing Prococius Puberty in Female Rat. *Biol. Reprod.*, 20: 879-887.

Agren G., Zhou Q. ve Zhong W., 1989a. Ecology and Social Behaviour of Mongolian Gerbils, *Meriones unguiculatus*, at Xilinhot, Inner Mongolia, China. *Animal Behavior*., 37 (1): 28-32.

Ahima R.S., Dushay J., Flier S.N., Prabakaran D. ve 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. ve Flier J.S., 1998. Postnatal Leptin Surge and Regulation of Circadian Rhythm of Leptin By Feeding. Implications for Energy Homeostasis and Neuroendocrine Function. *J. Clin. Invest.*, 101: 1020-1027.

Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C. ve ark., 1996. Role of Leptin in the Neuroendocrine Response to Fasting. *Nature*, 382: 250-252.

Ahima R.S., Saper C.B., Flier J.S. ve Elmquist J.K., 2000. Leptin Regulation of Neuroendocrine Systems. *Front. Neuroendocrinol.*, 21: 263-307.

Aras K., 1974. Tıbbi Biyokimya Hormonları. *A.Ü. Tıp Fak. Yayınları*.

Atallah S., 1977. Mammals of the Eastern Mediterianean Region: Their Ecology, Systematics and Zoogeographical Relationships. *Z. Saugetierkd.*, 26: 1-50.

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

Bado A., Levassure S., Attoub S., Kermorgant S., Laigneau J.P. ve ark., 1998. The Stamach is a Source of Leptine. *Nature*, 394: 790.

Baker D.E.J., 1979. *Reproduction and Breeding*. The Laboratory Rat. New York: Academic Press, 1: 153–168.

Banks W.A., Kastin A.J., Huang W., Jaspan J.B. ve Maness L.M., 1996. Leptin Enters the Brain by A Saturable System Independent of Insulin. *Peptides*, 17: 305-311.

Barash I.A., Cheung C.C., Weigle D.S., Ren H., Kabigting E.B., Kuijper J.L., Clifton D.K. ve Steiner R.A., 1996. Leptin is a Metabolic Signal to the Reproductive System. *Endocrinology*, 137: 3144-3147.

Barfield M.A. ve Beeman E.A., 1968. The Oöstrus Cycle in the Mongolian Gerbil, *Meriones unguiculatus*. *J. Reprod. Fertil.*, 17 (2): 247-251.

Barrett K.E., Barman S.M., Boitano S. ve Brooks H.L., 2011. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. *Nobel Matbaacılık*.

Bartness T.J. ve 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.

Beasley L.J., Jonston P.G. ve Zucker I., 1981. Photoperiodic Regulation of Reproduction in Posrpartum *Peromyscus leucopus*. *Biol. Reprod.*, 24: 962-966.

Benimettskii Y.S., 1975. Seasonal Changes in the Relative Weight of the Adrenals and Gonads in the Mongolian Gerbil. *Ekologiya*, 2: 95-96.

Bennett J.P. ve Vickery B.H., 1970. Rats and Mice. *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*, 299-315.

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

Bocquier F., Bonnet M., Faulconnier Y., Guerre-Millo M., Martin P. ve Chilliard Y., 1998. Effects of Photoperiod and Feeding Level on Perirenal Adipose Tissue Metabolic Activity and Leptin Synthesis in the Ovariectomized Ewe. *Reprod. Nutr. Dev.*, 38: 489-498.

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

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

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

Bronson F.H., 1985. Mammalian Reproduction: An Ecological Persperctive. *Biol. Reprod.*, 32: 1-26.

Brown R.E., Hauschild M., Holman S.D. ve Hutchison J.B., 1988. Mate Recognition By Urine Odors in the Mongolian Gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Behavioral and Neural Biology*., 49 (2): 174-183.

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

Carro E., Pinilla L., Seoane L.M., Considine R.V., Aguilar E., Casanueva F.F., Dieguez C. ve 1997. Influence of the Endogenous Leptin Tone on the Östrus Cycle and LH Pulsatility in Female Rats. *Neuroendocrinology*, 66: 375-377.

Chehab F.F., Lim M. ve Ronghua L., 1996. Correction of Sterility Defect in Omozygous Obese Female Mice By Treatment With the Human Recombinant Leptin. *Nature Genet.*, 12: 318-320.

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

Cheung C.C., Thornton J.E., Kuijper J.L., Weigle D.S., Clifton D.K. ve Steiner R.A., 1997. Leptin is Metabolic Gate For the Onset of Puberty in the Female Rat. *Endocrinology*, 138: 855-858.

Chung W.K., Power-Keohe L. ve 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.

Cioffi J.A., Van Blerkom J., Antczak M. ve ark., 1997. The Expression of Leptin and Its Receptors in Pre-Ovulatory Human Follicles. *Mol. Hum. Reprod.*, 3: 467-472.

Clark M.M. ve Galef B.G., 2000. Why Some Male Mongolian Gerbils May Help at the Nest: Testosterone, Asexuality and Alloparenting. *Animal Behavior*., 59 (4): 801-806.

Cohen J., Debache C., Mandelbaum J., Pigeau F. ve Plachot M., 1982. Endocrinology of the Menstrual Cycle With Reference to Fertilization In Vitro, Human Conception In Vitro. *Proceedings of the First Bourn Hall Meeting*, P4.

Coleman D.L., 1978. Obese and Diabetes: Two Mutant Genes Causing Diabetes-Obesity Syndromes in Mice. *Diabetologia*, 14: 141-148.

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.

Costa G., 2004. Lavoro a turni e notturno, *SEE-Firenze*.

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

Cunningham M.J., Clifton D.K. ve Steiner R.A., 1999. Leptin's Actions on the Reproductive Axis: Perspectives and Mechanisms. *Biol. Reprod.*, 60: 216-222.

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

Dalvit S.P., 1981. The Effect of the Menstrual Cycle on Patterns of Food Intake. *Am. J. Clin. Nutri.*, 34: 1811-1815.

Dark J. ve Zucker I., 1986. Photoperiodic Regulation of Body Weight and Fat Reserves in the Meadow Vole. *Physiol. Behav.*, 38: 851-854.

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

Devries M.J., Ferreira S.A. ve Glass D.J., 1989. Evidence That Short Photoperiod-Induced Gonadal Regrassion in the Mongolian Gerbil is Mediated By the Action of Melatonin in the Medial Hypothalamus. *Brain Research*, 494: 241-246.

Dickerman R.W., Li H.Y. ve Wade G.N., 1993. Decreased Availability of Metabolic Fuels Suppresses Östrus Behavior in Syrian Hamsters. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.,* 264: 568-572.

Dluzen D.E. ve Ramirez V.D., 1986. Transient Changes in the In Vitro Activity of the Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Pulse Generator After Ovariectomy in Rats. *Endocrinology*, 118: 1110–1113.

Donahoo W.T., Jensen D.R., Yost T.J. ve 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.

Doonan T.J. ve Slade A.N., 1995. Effects of Supplemental Food on Population Dynamics of Cotton Rats, *Sigmodon hispidus*. *Ecology*, 76: 814-826.

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

Duggal P.S., Van Der Hock K.H., Milner C.R. ve ark., 2000. The In Vivo and In Vitro Effects of Exogenous Leptin on Ovulation in the Rat. *Endocrinology*, 141: 1971-1976.

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.

Ellison G.T.H., Bronner G.N. ve Taylor P.J., 1993. Is the Annual Cycle in Body Weight of Pouched Mice (*Saccostomus campestris*) the Result of Seasonal Changes in Adult Size or Population Structure? *J. Zool. Lond.,* 229: 545-551.

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

Emanuele M.A., Wezeman F. ve Emanuele N.V., 2002. Alcohol's Effects on Female Reproductive Function. *Alcohol Reseaarch and Health*, 26 (4): 274-281.

Emilson V., Liu Y.L., Cawthorne M.A., Morton N.M. ve 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. ve Cowley M.A., 2006. Leptin Resistance and Obesity. *Obesity*, 14: 254S-258S.

Ergün A., 1998. Obezite, Besin Alımı ve Vücut Ağırlığının Kontrolünde Leptin. *T. Klin. Tıp Bilimleri.,* 18: 220-225.

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

Finck B.N., Kelley K.W., Dantzer R. ve Johnson R.W., 1998. In Vivo andI n Vitro Evidences For the Involvement of Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Induction of Leptin by Lipopolysaccharide. *Endocrinology*, 139: 2278-2283.

Finn P.D., Cunningham M.J., Pau K.Y. ve ark., 1998. The Stimulatory Effect of Leptin on the Neuroendocrine Reproductive Axis in the Monkey. *Endocrinology*, 139: 4652-4662.

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. ve 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.

Fortune J.E., 1994. Ovarian Follicular Growth and Development in Mammals. *Biology of Reproduction*, 50: 225-232.

Foster D.L., Bucholtz D.C. ve Herbosa C.G., 1995. Metabolic Signals and the Timing of Puberty in Sheep. *In The Neurobiology of Puberty*, 243-257.

Foster D.L. ve Nagatani S., 1999. Physiological Perspectives on Leptin As a Regulator of Reproduction: Role in Timing Puberty. *Biol. Reprod.*, 60: 205-215.

Foster D.L. ve 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.

Fox R.R. ve Laird C.W., 1970. Sexual Cycles. Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals. *Lea & Febiger*; 107–122.

Frederich R.C., Hamann A., Anderson S., Löllmann B., Lowell B.B. ve 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.

Frederich R.C., Lollmann B., Hamann A., Napolitano-Rosen A., KahnB.B., Lowell B.B. ve Flier J.S., 1995. Expression of Ob mRNA and Its Encoded Protein in Rodents. Impact of Nutrition and Obesity. *J. Clin. Invest.*, 96: 1658-1663.

Freeman M.E., 1988. The Ovarian Ocycle in the Rat. *The Physiology of Reproduction*, p: 1983.

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.

Gainsford T., Willson T. A., Metcalf D., Handman E., Maferlane C. ve ark., 1996. Leptin can Induce Proliferation, Differantiation and Functional Activation of Hemaopoietic Cells. *Proc. National Acadeny of Sciences of the USA*, 93: 14564.

Green E.D., Maffei M., Braden V.V., Proenca R., DeSilva U., Zhang Y., Chua S.C. Jr., Leibel R.L., Weissenbach J. ve 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.

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

Gündüz B. ve Karakaş A., 2001. Photoperiodic Control of Testis Activity in the Mongolian Gerbil (*Meriones unguiculatus*). *The Sciences*, 1 (3): 121-124.

Gündüz B. ve 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.

Gündüz B., 2002. Daily Rhythm in Serum Melatonin and Leptin Levels in the Syrian Hamster (*Mesocricetus auratus*). *Comp. Biochem. And Physiol.*, 132: 393-401.

Haldar C. ve 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.

Hassa O. ve Aştı R.N., 1997. *Embriyoloji*. 3. Baskı, Yorum Basın Yay. San. Ltd. Şti., Ankara.

Heldmaier G. ve 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.

Hoffmann K., 1981. Photoperiodism in Vertebrates. *Handbook of Behavioral Neurobiology*, 4: 449-473.

Hoggard N., Haggarty P., Thomas L. ve 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. ve 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.

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

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

Hubscher C.H., Brooks D.L. ve Johnson J.R., 2005. A Quantitative Method for Assessing Stages of the Rat Östrus Cycle. *Biotech. Histochem.*, 80: 79–87.

Ishijima Y., Nonaka S., Mori C. ve Higa H., 1979. The Japanese Journal pf Animal Reproduction. *Jap. J. Anim. Reprod.*, 25: 146-147.

Johnson P.G. ve Zucker I., 1980. Photoperiodic Regulation of Reproductive Development in White-Footed Mice (*Peromyscus leucopus*). *Biol. Reprod.*, 23: 859-866.

Kai O., Sonoda Y., Sensui N. ve Imai K., 1999. Effect of Litter Size on Gestation Length and Plasma Progesterone Concentration in Mongolian Gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Anim. Sci. J.*, 70: 18-23.

Kalra S., 1993. Mandatory Neuropeptide-Steroid Signaling For the Preovulatory Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Discharge. *Endocrine Reviews*, 14: 507-538.

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

Kanis J.S., 1994. *Osteoporosis*. Oxford, England: Black-Well Science.

Kanter M., Öztaş E. ve Dalçık C., 1996. Sıçan, Fare ve Kobaylarda Gebeliğin İlk Gününü Tayin Etmede Vajinal Simir Yönteminin Kullanılması. *Van Tıp Dergisi*, 2: 112-116.

Karakaş A. ve Gündüz B., 2002a. Effect of Different Photoperiods on Gonadal Maintenance and Development in Mongolian Gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Zoological Science*, 19: (2) 233-239.

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

Karakaş A., Kaya A. ve Gündüz B., 2010. The Effect of Pinealectomy, Melatonin and Leptin Hormones on Ovarian Follicular Development in the Female Syrian Hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Acta Biologica Hungarica*, 61 (4): 380-390.

Karlsson C., Lindell K., Svensson E., Bergh C., Lind P., Billig H., Carlsson L.M. ve Carlsson B., 1997. Expression of Functional Leptin Receptors in the Human Ovary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 82:4144-8.

Kennedy G.C. ve Mitra J., 1963. Body Weight and Food Intake As Initiating Factors For Puberty in the Rat. *J. Physiol.*, 166: 408-418.

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

Kiess W. ve Blum W.F., 1997. Leptin, Puberty and Reproductive Function: Lessons From Animal Studies and Observations in Humans. *Eur. J. Endoc.*, 138: 26-29.

Kitawaki J., Koshiba H., Ishihara H. ve ark., 2000. Expression of Leptin Receptor in Human Endometrium and Fluctuation During the Menstrual Cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab*., 85: 1946-1950.

Klingenspor M., Dickopp A., Heldmaier G. ve Klaus S., 1996. Short Photoperiod Reduces Leptin Gene Expression in White and Brown Adipose Tissue of Djungarian Hamsters. *FEBS Lett*., 399: 290-294.

Klingenspor M., Niggemann H. ve Heldmaier G., 2000. Modulation of Leptin Sensitivity By Short Photoperiod Acclimation in the Djungarian Hamster, *Phodopus sungorus*. *J. Comp. Physiol. B.*, 170: 37-43.

Korbonits M., Trainer P.J., Litle J.A. ve ark., 1997. Leptin Levels Do Not Change Acutely With Food Administration in normal or Obese Subjects, But are Negatively Correlated With Pituitary-Adrenal Activity. *Clin. Endocrinol.*, 46: 751-757.

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. ve ark., 2002. Circulating Soluble Leptin Receptor and Free Leptin Index During Childhood, Puberty and Adolescence. *J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 87: 4587.

Lawrence C.B., Turnbull A.V. ve Rothwell N.J., 1999. Hypothalamic Control of Feeding. *Current Opinion in Neurobiology*, 9: 778-783.

Lee T.M. ve Zucker I., 1988. Vole Infant Development If Influenced Perinatally By Maternal Photoperiodic History. *Am. J. Physiol.*, 255: R831-R838.

Levine J.E. ve Duffy M.T., 1988. Simultaneous Measurement of Luteinizing Hormone (LH)- Releasing Hormone, LH and Folliclestimulating Hormone Release in Intact and Short-Term Castrate Rats. *Endocrin.*, 122: 2211–2221.

Levine J.E., Bauer-Dantoin A.C., Besecke L.M., Congahan L.A., Legan S.J., Meredith J.M., Strobl F.J., Urban J.H., Vogelsong K.M. ve Wolfe A.M., 1991. Neuroendocrine Regulation of the Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Pulse Generator in the Rat. *Recent Prog. Horm. Res.*, 47: 97–153.

Licinio J., Negrao A.B., Mantzoros C. ve ark., 1998. Synchronicity of Frequently-Sampled 24-Hour Concentrations of Circulating Leptin, Luteinizing Hormone and Estradiol in Healthy Women. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 95: 2541-2546.

Lin K.C., 2000. Increase of Leptin Levels Following Exogenous Administration of Estrogen in Women With Normal Menstruation. *Kao. Hsiung. I. Hsueh. Ko. Hsueh. Tsa. Chih.*,16: 13-19.

Lohmiller J.J. ve Swing S.P., 2006. Reproduction and Breeding. The Laboratory Rat. *Elseiver Academic Press.*, 148-159.

Lonnqfist F. ve Arner P., 1995. Over Expression of the Obese Gene in Adipose Tissue of Human Obese Subjects. *Nat. Med.*, 1: 950-953.

Lord G.M., Materese G., Howard J.K., Baker R.J., Bloom S.R. ve Lechler R.I., 1998. Leptin Modulates the T-Cell Immune Response and Reverses Starvation-Induced Immunosuppration. *Nature*, 384: 897.

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

Machinal F., Dieudonne M.N., Leneveu M.C. ve ark., 1999. In Vivo and In Vitro Ob Gene Expression and Leptin Secretion in Rat Adipocytes: Evidence For A Regional Specific Regulation By Sex Steroid Hormones. *Endocrinology*, 40: 1567-1574.

Macut D., Micic D., Pralong F.P. ve ark., 1998. Is There A Role For Leptin in Human Reproduction?. *Gynecol. Endocrinol.*, 12: 321-326.

Maeda K.I., Ohkura S. ve Tsukamura H., 2000. Physiology of Reproduction. The Laboratory Rat. *New York: Academic Press,* 145–176.

Maffei M., Halaas J., Ravussin E., Pratley R.E., Lee G.H., Zhang Y., Fei H., Kim S., Lallone R., Ranganathan S., Kern P.A. ve Friedman J.M., 1995. Leptin Levels in Human and Rodent: Measurement of Plasma Leptin and Ob RNA in Obese and Weight Reduced Subjects. *Nat. Med.*, 1: 1155-1161.

Magni P., Vettor R., Pagano C. ve ark., 1999. Expression of A Leptin Receptor in Immortalized Gonadotropin-Releasing Hormone-Secreting Neurons. *Endocrinology*, 140: 1581-1585.

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.

Mantzoros C.S., Flier J.S. ve Rogol A.D., 1997. A Longitudunal Assesment of Hormonal and Physical Alterations During Normal Puberty in Boys: Rising Leptin Levels May Signal the Onset of Puberty. *J. Clin. Endocrinology and Metabolism*, 82: 1065.

Marcondes F.K., Bianchi F.J. ve Tanno A.P., 2002. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Braz. J. Biol.*, 62 (4A): 609-614.

Marston J.H. ve Chang M.C., 1965. The Breeding Management and Reproductive Physiology of the Mongolian Gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Lab. Anim. Care.*, 15:34-48.

Matkovic V., Ilich J.Z., Skugor M., Badenhop N.E., Goel P., Clairmont A. ve ark., 1997. Leptin is Inversely Related to Age at Menarch in Human Femals. *J. Clin. End. Met.*, 82: 3239.

Matthew J.C., Donald L.J. ve Robert A.S., 1999. Leptin's Actions on the Reproductive Axis: Perspectives and Mechanisms. *Biol. Reprod.*, 60: 216-222.

McConway M.G., Johnson D., Kelly A., Griffin D., Smith J. ve 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: 717-723.

Meier A.C., Bobbioni E., Gabay C., Golay A. ve 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. ve 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.

Mellanby J., Dunyer J., Hawkins C. ve Hitchen C., 1991. Effect of Experimental Limbic on the Östrus Cycle and Reproductive Success in Rats. *Epilepsia*, 34: (2) 220-227.

Mercer J.G., Moar K.M., Rayner D.V., Trayhurn P. ve 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.

Messinis I.E., Milingos S.D., Zikopoulos K. ve ark., 1998. Leptin Concentrations in the Follicular Phase of Spontaneous Cycles Superovulated With Follicle Stimulating Hormone. *Hum. Reprod.*, 13: 1152-1156.

Milne-Edwards M., 1867. Observations Sur Quelques Mammifères Du Nord De Chine. *Annales des Sciences Naturelles*, 5: 375-377.

Miyaki H. ve Totsukawa K., 1993. *J. Yamagata Agr. For. Soc.*, 50: 31-34.

Morin L.P., 1986. Environment and Hamster Reproduction: Responses to Phase-Specific Starvation During Östrus Cycle. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.*, 251: 663-669.

Mülazımoğlu S.B., İde T. ve Aslan S., 2011. Ratlarda Üreme. *J. Cli.n Analytical. Med.*, 39-44.

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

Neumann K., Maak S., Stuermer I.W., von Lengerken G. ve Gattermann R., 2001. Low Microsatellite Variation in Laboratory Gerbils. *J. Hered.*, 92: 71-74.

Nishino N. ve Totsukawa K., 1996. Study on the Östrus Cycle in the Mongolian Gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Exp. Anim.*, 45: 283-288.

Oba G., Aslan S. ve Kaymaz M., 2001. Gebelik ve Siklus Dönemlerinin Belirlenmesi Amacıyla Ratlarda Vajinal Sitolojinin Kullanılması. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.,* 48:51- 57.

Ojeda S.R., Urbanski H.F. ve Ahmed C.E., 1986. The Onset of Female Puberty: Studies in the Rat. *Recent Prog. Horm. Res.*, 42: 385-441.

Orsini M.W., 1961. The External Vaginal Phenomena Characterizing the Stage of the Östrus Cycle, Pregnency, Pseudopregnancy, Lactation and Anöstrus Hamster, *Mesocricetus auratus* Waterhouse. *Proc. Anim. Care. Panel,* 11: 193-206.

Ostlund R.E., Yang J.W., Klein S. ve 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.

Paolisso G., Rizzo M.R., Mazziotti G. ve ark., 1999. Lack of Association Between Changes in Plasma Leptin Concentration and in Food Intake During the Menstrual Cycle. *Eur. J. Clin. Invest*., 29: 490-495.

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

Pfaff D.W., 1980. Estrogens and Brain Function. *New York, Springer*.

Pickavance L., Tadayyon M., Williams G. ve Vernon R.G., 1998. Lactation Supresses Diurnal Rhythm of Serum Leptin. *Biochem. Biophys. Res. Commoon.*, 248: 196-199.

Piovanotti M.R.A. ve Vieira M.L., 2004. Presence of the Father and Parental Experience Have *Mongolian gerbils* (*Meriones unguiculatus*). *Behavioural Processes*, 66: 107–117.

Pliner P. ve Fleming A.S., 1983. Food Intake, Body Weight and Sweetness Preferences Over the Menstrual Cycle in Humans.*Physiol. Behav*., 30: 663-666.

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

Ramos S.D., Lee J.M. ve Peuler J.D., 2001. An Inexpensive Meter to Measure Differences in Electrical Resistance in the Rat Vagina During the Ovarian Cycle. *J. Appl. Physiol.*, 91: 667–670.

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

Reiter R.J., Jonhson L.Y., Steger R.W., Richardson B.A. ve Petterborg L.J., 1980. Pineal Biosynthetic Activity and Neuroendocrine Physiology in the Aging Hamster and Gerbil. *Peptides*, 1: 69-77.

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

Richardson V., 2003. Diseases of Small Domestic Rodents. *Blackwell Publishing, Second* Edition: 221-226.

Rosenbaum M. ve Liebel R.L., 1998. Leptin: A Molecule Integrating Somatic Energy Stores, Energy Expenditure and Fertility. *Trends Endocrinol. Metab.*, 9: 117-123.

Rossi M., Kim M.S., Morgan D.G., Small C.J., Edwards C.M., Sunter D. ve ark., 1998. A C-Terminal Fragment of Agouti-Related Protein Increases Feeding and Antagonizes the Effect of Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone In Vivo. *Endocrinology*, 139: 4428–31.

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.

Rugh R., 1968. The Mouse, Its Reproduction and Development Minneapolis. *Burgess Publishing Company.*

Russell L.D., 1992. Normal Development of the Testis. *Pathobiology in the Aging Rat*, 1: 395-405.

Sahu A., 2004. Leptin Signaling in the Hypothalamus: Emphasis on Energy Homeostasis and Leptin Resistance. *Front Neuroendocrinol.*, 24: 225-253.

Santos Z.A., Silva R.J., Bacurau R.F.P., Tirapegui J. ve Ribeiro S.M.L., 2011. Effect of Food Restriction and Intense Physical Training on Estrous Cyclicity and Plasma Leptin Concentrations in Rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 57: 1-8.

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.

Schneider J.E., Blum R.M. ve Wade G.N., 2000. Metabolic Control of Food Intake and Östrus Cycles in Syrian Hamsters. I. Plasma Insulin and Leptin. *Am. J. Physiol.*, 278: R476-R485.

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

Schwartz M.W., 2001. Brain Pathways Controlling Food Intake and Body Weight. *Exp. Biol. Med.*, 226: 978-981.

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

Sharp P.E. ve LaRegina M.C., 1998. The Laboratory Rat. *New York, CRC Press*., 15–19.

Shimizu H., Shiomomura Y., Nakanishi Y. ve ark., 1997. Estrogen Increases In Vivo Leptin Production in Rats and Human Subjects. *J. Endocrinol.*, 154: 285-292.

Shimokawa I. ve Higami Y., 1999. A Role For Leptin in the Antiaging Action of Dietary Restriction: A Hypothesis. *Aging Clin. Exp. Res.*, 11: 380-382.

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.

Sinha M.K., Ohannesian J.P., Heiman M.L. ve ark., 1996. Nocturnal Rise of Leptin in Lean, Obese and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Subjects. *J. Clin. Invest.*, 97: 1344-1347.

Sinhasane S.V. ve 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. ve Stephens T.W., 1996. Regulation of Expression of Ob mRNA and Protein by Glucocorticoids and cAMP. *J. Biol. Chem.*, 271: 5301-5304.

Sorensen T.I.A., Echwald S.M. ve Hold J.C., 1996. Leptin in Obesity. *British Medical Journal*, 313: 953-954.

Southam A.L. ve Gonzaga F.P., 1965. Systemic Changes During the Menstrual Cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 91: 142-165.

Spitzweg C. ve Heufelder A.E., 1997. More Clues From Fat Mice: Leptin acts As an Opponent of the Hypothalamic Neuropeptide Y System. *Eur. J. Endocrinol.*, 136: 590-591.

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

Stephens T.W., Basinski M., Bristow P.K. ve ark., 1995. The Role of Neuropeptide Y in the Antiobesity Action of the Obese Gene Product. *Nature*, 377: 530-532.

Stetson M.H., Elliott J.A. ve Menaker M., 1975. Photoperiodic Regulation of Hamster Testis: Circadian Sensitivity to the Effect of Light. *Biol. Reprod.*, 13: 329-339.

Stetson M.H. ve Watson-Whitmyre M., 1984. Physiology of the Pineal Gland and Its Hormone Melatonin in Annual Reproduction in Rodents. *In The Pineal Gland*, 109-153.

Stuerner I.W., Plotz K., Leybold A., Zinke O., Kalberlah O., Samjaa R. ve Scheich H., 2003. Intraspecific Allometric Comparison of Laboratory Gerbils With Mongolian Gerbils Trapped in the Wild Indicates Domestication in *Meriones unguiculatus* (Milne-Edwards, 1867) (Rodentia: Gerbillinae). *Zoologischer Anzeiger-Ajournal of Comparative Zoology.*, 242 (3): 249-266.

Stütz A.M., Staszkiewicz J., Ptitsyn A. ve Argyropoulos G., 2007. Circadian Expression of Genes Regulating Food Intake. *Obesity*, 15: 607-615.

Swerdloff R.S., Batt R.A. ve Bray G.A., 1976. Reproductive Hormonal Function in the Genetically Obese (ob/ob) Mouse. *Endocrinology*, 98: 1359–1365

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

Tataranni P.A., Monroe M.B., Dueck C.A. ve ark., 1997. Adiposity, Plasma Leptin Concentration and Reproductive Function in Active and Sedentary Females. *Int. J. Obs. Relat. Metab. Disord.*, 21: 818-821.

Tena-Sempere M. ve Barreiro M.L., 2002. Leptin in Male Reproduction: The Testis Paradigm. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 188: 9-13.

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

Trayhurn P., Duncan J.S. ve 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: ve Rayner D.V., 1999. Leptin: Fundamental Aspects. *Int. J. Obesity and Related Metabolic Disorders*, 23: 22.

Üstün K.A., 2007. Ratlarda Tek Taraflı Sürrenalektomi, Kastrasyon ve Testosteron Uygulamasının Leptin Salınımına Etkisi. *Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi,* s55.

Wade G.N. ve Jones J.E., 2003. Lessons From Experimental Disruption of Östrus Cycles and Behaviors. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 35 (9): 1573-1580.

Wade G.N., Lempicki R.L., Panicker A.K., Frisbee R.M. ve Balusteinn J.K., 1997. Leptin Facilitates and Inhibits Sexual Behavior in Female Hamsters. *Am. J. Physiol.*, 272: R1354-R1358.

Wade G.N. ve Schneider J.E., 1992. Metabolic Fuels and Reproduction in Female Mammals. *Neurosci. Behav. Rev.*, 16: 235-272.

Wade G.N., Schneider J.E. ve Li H.Y., 1996. Control of Fertility By Metabolic Cues. *Am. J. Physiol.*, 270: E1-E19.

Wauters M., Considine R.V. ve van Gaal L.F., 2000. Human Leptin: From an Adipocyte Hormone to an Endocrine Mediator. *Eur. J. Endocrinol.*, 143: 293-311.

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

Weinandy R., Hofmann S. ve Gattermann R., Mating Behavior During the Östrus Cycle in Female Mongolian Gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Urban and Fischer Verlag*.

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

Wildmaier E.P., Raff H. ve Strang K.T., 2010. Vander İnsan Fizyolojisi. *İzmir Güven Kitapevi*. 10. Baskı.

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

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

Wunder B.A., Dobkin D.S. ve Gettinger R.D., 1977. Shift of Thermogenesis in the Praire Vole (*Microtus ochrogaster*). *Oecologia Berl.*, 29: 11-26.

Yahr P., 1977. Social Subordination and Scent-Marking in Male Mongolian Gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Animal Behavior*., 25 (2): 292-297.

Yahr P., Jackson J.C., Newman A., Stephens D.R. ve Clancy A.N., 1980. Paradigm for Comparing Sexual Behavior and Scent Marking in Male Gerbils. *Physiology & Behavior*., 24 (2): 263-266.

Yu W.H., Kimura M., Walczewska A., Karanth S. ve McCann S.M., 1997a. Role of Leptin in Hypothalamic-Pituitary Function. *Proc. Natl. Acad Sci.*, 94: 1023-1029.

Yu W.H., Walczewska A., Karanth S. ve McCann S.M., 1997b. Nitric Oxide Mediates Leptin-Induced Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) and LHRH and Leptin-Induced LH Release From the Pituitary Gland. *Endocrinology*, 138: 5055-5058.

Zamorano P.L., Mahesh V.B., de Sevilla L.M. ve ark., 1997. Expression and Localization of the Leptin Receptor in Endocrine and Neurocrine Tissues of the Rat. *Neuroendocrinology*, 65: 223-228.

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

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

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

ÇİZELGELER **Sayfa No**

Çizelge 1. Östrus siklusu safhalarından diöstrusun özellikleri…….. 18

Çizelge 2. Östrus siklusu safhalarından proöstrusun özellikleri…… 19

Çizelge 3. Östrus siklusu safhalarından östrusun özellikleri……. 20

Çizelge 4. Östrus siklusu safhalarından metaöstrusun özellikleri……. 21

ŞEKİLLER **Sayfa No**

Şekil 1.1. Hipotalamik-hipofiz-ovaryen eksen ve leptin arasındaki ilişkinin varsayımsal modeli ..…….…… 9

Şekil 1. 2. Dişilerde hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen…...…… 13

Şekil 1. 3. (A) İnsan üreme siklusu. (B) Sıçan üreme siklusu……... 16

Şekil 1. 4. Ratlarda diöstrus……... 18

Şekil 1.5. Ratlarda proöstrus…...……... 19

Şekil 1. 6. Ratlarda östrus…...……... 20

Şekil 1.7. Ratlarda metaöstrus…….……... 21

Şekil 4.1 *Ad libitum* beslenen Moğolistan gerbillerinin günlük besin tüketimi … 32

Şekil 4.2. Sadece karanlık fazda beslenmenin uygulandığı Moğolistan gerbillerinin günlük besin tüketimi ……...…… 33

Şekil 4.3. Sadece aydınlık fazda beslenmenin uygulandığı Moğolistan gerbillerinin günlük besin tüketimi …….…….**.....** 34

Şekil 4.4. Moğolistan gerbillerinde günlük besin tüketiminin gruplar arası karşılaştırması ……... 34

Şekil 4.5. *Ad libitum* beslenen Moğolistan gerbillerinin haftalık vücut ağırlığı değişimi ……...……. 35

Şekil 4.6. Sadece karanlık fazda beslenen Moğolistan gerbillerinin haftalık vücut ağırlığı değişimi ……..…… 35

Şekil 4.7. Sadece aydınlık fazda beslenen Moğolistan gerbillerinin haftalık vücut ağırlığı değişimi …….…… 36

Şekil 4.8 Moğolistan gerbillerinde haftalık vücut ağırlığı ölçümünün gruplar arası karşılaştırması ……..…… 37

Şekil 4.9 *Ad libitum* beslenen Moğolistan gerbillerinin östrus siklusunun her bir fazındaki ortalama leptin değeri ……...……. 37

Şekil 4.10. Sadece karanlık fazda beslenmenin uygulandığı Moğolistan gerbillerinin östrus siklusunun her bir fazındaki ortalama leptin değeri …….**.....** 38

Şekil 4.11. Sadece aydınlık fazda beslenmenin uygulandığı Moğolistan gerbillerinin östrus siklusunun her bir fazındaki ortalama leptin değeri……..…. 39

Şekil 4.12. Moğolistan gerbillerinde östrus siklusunun her bir fazındaki leptin değerlerinin gruplar arası karşılaştırması ……..……...……. 40
Şekil 4.13.a. *Ad libitum*. Diöstrus evresi…..……..…… 41
Şekil 4.13.b. *Ad libitum*. Proöstrus evresi…..……..……..…… 41
Şekil 4.13.c. *Ad libitum*. Östrus evresi…..……...……..…… 42
Şekil 4.13.d. *Ad libitum*. Metaöstrus evresi…..……..…...…… 42
Şekil 4.14.a. Karanlığa kısıtlama. Diöstrus evresi…..……...…...…… 43
Şekil 4.14.b. Karanlığa kısıtlama. Proöstrus evresi…..……...……. 44
Şekil 4.14.c. Karanlığa kısıtlama. Östrus evresi…..……..…..…….. 44
Şekil 4.14.d. Karanlığa kısıtlama. Metaöstrus evresi…..……...……... 45
Şekil 4.15.a. Aydınlığa kısıtlama. Diöstrus evresi…..……..…..……... 46
Şekil 4.15.b. Aydınlığa kısıtlama. Proöstrus evresi…..……..…..…… 46
Şekil 4.15.c. Aydınlığa kısıtlama. Östrus evresi…..……..……..…….. 47
Şekil 4.15.d. Aydınlığa kısıtlama. Metaöstrus evresi…..……..……..…….. 47

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Gözde GÜLŞİN

Doğum Yeri : Bakırköy

Doğum Tarihi : 08.08.1988

EĞİTİM DURUMU

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

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

a) Yayınlar -SCI -Diğer

b) Bildiriler -Uluslararası -Ulusal

1	Gözde Gülşin, Nursel Hasanoğlu, Baver Coşkun, Türker Savaş, Bülent Gündüz. Serum Melatonin and Leptin Profiles of Japanese Quail TURKISH- FEPS Physiology Congress 3-7 September 2011, İstanbul	2011
2	Gözde Gülşin, Nursel Hasanoğlu, Zübeyde Güneş, Bülent Gündüz. Mongolian Gerbillerde (Meriones unguiculatus) Melatonin Hormonunun Lokomotor Aktivite Üzerine Etkileri. 10. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi, 9-12 Nisan 2011, İstanbul.	2011
3	Zübeyde Güneş, Gözde Gülşin, Nursel Hasanoğlu, Bülent Gündüz. A Comparative Study: Influence of Long photoperiod on Body Weight, Food Intake and Blood Glucose Levels in the Syrian Hamsters and Mongolian Gerbils. 3rd COST Feed for Health Conference, 7-9 Nov. 2011, Copenhagen, Denmark.	2011
4	Zübeyde Güneş, Nursel Hasanoğlu, Gözde Gülşin, Bülent Gündüz. Besinden Yoksun Bırakılmış Hamster ve Gerbillerde Leptin ve Vücut Ağırlığındaki Değişimlerin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi, 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 25-29 Eylül 2012, Trabzon, Türkiye.	2012

5	Nursel Hasanoğlu, Zübeyde Güneş, Gözde Gülşin, Coşkun Konyalı, Bülent Gündüz. Leptin Dozuna Bağlı Olarak Bıldırcınlarda (*Coturnix coturnix japonica*) Püberteye Giriş Zamanı Değişir mi? 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 25-29 Eylül 2012, Trabzon, Türkiye.	2012

c) Katıldığı Projeler

1	Besin Alımı ve Vücut Ağırlığı Değişimine Çevresel (Fotoperiyodik) ve Maternal Faktörlerin Etkileri ve Bu Etkileşimin Erkek ve Dişilerde (Hamster ve Gerbil) Beynin Hipotalamik Bölgesindeki Genetiksel Düzenlemeleri. COST/111T639. (Bursiyer)	01.11.2011 – 01.10.2013

İŞ DENEYİMİ

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl :

1. 75. Yıl Namık Kemal İlköğretim Okulu / 2012 (Eğitim Döneminin 2. Yarıyılı)
2. Bilge Dershanesi / 2012-2013

İLETİŞİM

E-posta Adresi : gossde258@gmail.com