

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA FOTOPERİYOT DEĞİŞİMLERİNDE ALFA  
LİPOİK ASİT UYGULAMASININ OKSİDATİF GÖSTERGELER,  
MELATONİN VE KORTİZOL HORMONLARI İLE BAZI KAN  
PARAMETRELERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Cahide ÇEVİK**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Recep ASLAN**

**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu  
tarafından 10.VF.12 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No: 2013-002**

**2013-AFYONKARAHİSAR**

KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner Fakültesi Fizyoloji Doktora Programı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14/01/2013

İmza  
Nalan Bayraktar  
Prof. Dr. Nalan Bayraktar  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Abdülkay ERYAVUZ  
İmza

Prof. Dr. Recep ASLAN  
İmza

Doç. Dr. Mehmet Sükrü BULAY  
İmza

Doç. Dr. Arzu SÜRBİLİR  
İmza

Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Cahide ÇEVİK'in "Ratlarda Fotoperiyot Değişimlerinde Alfa Lipoik Asit Uygulamasının Oksidatif Göstergeler, Melatonin ve Kortizol Hormonları İle Bazı Kan Parametrelerine Etkilerinin Araştırılması" başlıklı tezi 14.01.2013.....günü saat 10.00.....'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Kağan ÜÇOK  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Bu tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 10.VF.12 proje numarası ile desteklenmiş olup Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu'nun 02-10 referans no ve 037 sayılı izni ile yapılmıştır.

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Prof. Dr. Recep ASLAN'a; değerli hocalarım Prof Dr. Nalan Bayşu SÖZBİLİR'e, Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ'a, Doç. Dr. Aziz BÜLBÜL'e, Yrd. Doç. Dr. Fatih FİDAN'a, Yrd. Doç. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT'a ve Yrd. Doç. Dr. Sinan İNCE'ye; deneysel çalışmalarım sırasında yardımcı olan Arş. Gör. Elmas ULUTAŞ'a, Veteriner Fakültesi kısmi zamanlı öğrenci asistan Ömer Hattab KARATAŞ'a, Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum. Yine; hayatım boyunca beni destekleyen ve yanımda olan annem ve babam Gülbahar ve Ahmet GÖKPINAR'a; her zaman yanımda olan, beni yüreklendiren ve destekleyen eşim Sabri ÇEVİK'e; varlığı ile bana güç veren oğlum Deniz ÇEVİK'e sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu doktora tezi çalışmasının ülkemizde ve uluslararası bilimsel ortamlarda zor koşullarda ama fedakarca çalışan araştırmacılara destek olacağı; fotoperiyot bağımlı sorunların çözümüne katkı sunabileceği umuduyla saygılarımı sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay .....	II
Önsöz .....	III
İçindekiler .....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar .....	VII
Şekiller Dizini .....	IX
Tablolar Dizini .....	X
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Canlılarda Biyoritim, Biyolojik Saat .....	3
2.1.1. Biyoritim Türleri .....	5
2.1.2. Biyoritmin Mekanizması .....	6
2.2. Oksidan-Antioksidan Sistem .....	7
2.2.1. Serbest Radikaller .....	7
2.2.1.1. Serbet Radikal Kaynakları .....	8
2.2.1.1.1. Oksijen .....	8
2.2.1.1.2. Aktive Nötrofiller .....	9
2.2.1.1.3. Nitrik Oksit .....	10
2.2.1.1.4. Mitokondrial Elektron Transport Sistemi .....	10
2.2.1.1.5. Endoplazmik Retikulum .....	10
2.2.1.1.6. Peroksizom .....	10
2.2.1.1.7. Plazma Membranları .....	11
2.2.1.2. Serbest Radikallerin Etkileri .....	11
2.2.1.2.1. Membranların ve Diğer Lipidlerin Peroksidasyonu .....	11
2.2.1.2.2. Proteinlerin Çapraz Bağlanması, Protein Oksidasyonu .....	11
2.2.1.2.3. DNA Lezyonları, DNA Oksidasyonu .....	12
2.2.2. Antioksidanlar .....	12

2.2.2.1. Alfa Lipoik Asit .....	14
2.3. Fotoperiyot .....	16
2.3.1. Fotoperiyot Değişiklikleri ve Etkileri .....	17
2.3.1.1. Fotoperiyodun Emosyonel Durum ve Davranışlara Etkileri .....	17
2.3.1.2. Fotoperiyodun Bağışıklık Sistemi ve Lökositlere Etkileri .....	18
2.3.1.3. Fotoperiyodun Hormonlara Etkileri .....	19
2.3.1.4. Fotoperiyodun Üreme Sistemine Etkileri .....	21
2.3.2. Fotoperiyodun İzlenebilirliği .....	23
2.3.2.1. Melatonin .....	23
2.3.2.2. Kortizol .....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	31
3.1. Hayvan Grupları .....	31
3.2. AST, ALT, Üre, BUN, Kreatinin Analizi .....	33
3.3. Kortizol Analizi .....	33
3.4. Melatonin .....	33
3.5. Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidan Seviye Analizi.....	34
3.6. Lökositlerin Sayımı .....	34
3.7. İstatistiksel Analiz .....	34
4. BULGULAR .....	35
4.1. Üre, BUN ve Kreatinin Düzeyleri .....	35
4.2. ALT ve AST Düzeyleri .....	36
4.3. Kortizol ve Melatonin Düzeyleri .....	37
4.4. Lökosit Düzeyleri .....	38
4.5. Lenfosit, Nötrofil ve Monosit Düzeyleri .....	38
4.6. TAK ve TOS Düzeyleri .....	39
5. TARTIŞMA .....	44

<b>6. SONUÇ</b> .....	<b>52</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>54</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>56</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>58</b>
<b>EK Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı</b> .....	<b>67</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

A/K	: Aydınlık/Karanlık
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ALG	: Aydınlığı Uzatılmış Lipoik Asit Grubu
ALT	: Alaninaminotransferaz
ASG	: Aydınlığı Uzatılmış Su Grubu
AST	: Aspartataminotransferaz
AZG	: Aydınlığı Uzatılmış Zeytinyağı Grubu
BUN	: Kan Üre Azotu
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DHLA	: Dihidrolipoik Asit
DIO2	: Tip 2 5- deiyodinaz
DIO3	: Tip 3 5-deiyodinaz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GSH-Px	: Glutatyon Peroksitaz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen Peroksit
HOCl	: Hipoklorik Asit
KG	: Kontrol Grubu
KLG	: Karanlığı Uzatılmış Lipoik Asit Grubu
KSG	: Karanlığı Uzatılmış Su Grubu
KZG	: Karanlığı Uzatılmış Zeytinyağı Grubu
LH	: Luteinize Hormon
mRNA	: Messenger RNA
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Süperoksit
OH <sup>-</sup>	: Hidroksil
RNA	: Ribonükleik Asit
SCG	: Superior Servikal Ganglionlar
SCN	: Suprakiazmatik Çekirdek

SOD : Süperoksit Dismutaz  
T<sub>3</sub> : Triiyodotironin  
T<sub>4</sub> : Tiroksin  
TAK : Total Antioksidan Kapasite  
TOS : Total Oksidan Seviye



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 2.1</b> İki biyolojik fonksiyonun faaliyetleri arasında gözlenen faaliyetler ve faz ilişkileri .....	<b>4</b>
<b>Şekil 2.2</b> a) $\alpha$ lipoik asit b) dihidrolipoik asit .....	<b>14</b>
<b>Şekil 2.3</b> Melatonin (N-asetil-5metoksitriptamin) kimyasal yapısı .....	<b>23</b>
<b>Şekil 2.4</b> Melatonin Sentezi .....	<b>24</b>
<b>Şekil 2.5</b> Kortizol Sentezi .....	<b>27</b>

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.1</b> Sık karşılaşılan radikaller, simgeler ve kimlikleri .....	<b>9</b>
<b>Tablo 2.2</b> Antioksidanlar ve etkileri .....	<b>13</b>
<b>Tablo 4.1</b> Bir haftalık ve dört haftalık dönemde, çalışma başlangıcında ve sonunda deney hayvanların ağırlık ortalamaları.....	<b>35</b>
<b>Tablo 4.2</b> Bir ve dört hafta süre ile uygulanan fotoperiyot değişikliğinin üre, BUN ve Kreatinin değerlerine etkisi .....	<b>36</b>
<b>Tablo 4.3</b> Bir ve dört hafta süre ile uygulanan fotoperiyot değişikliğinin AST ve ALT değerlerine etkisi .....	<b>37</b>
<b>Tablo 4.4</b> Bir ve dört hafta süre ile uygulanan fotoperiyot değişikliğinin hormonlara etkisi .....	<b>37</b>
<b>Tablo 4.5</b> Bir ve dört hafta süre ile uygulanan fotoperiyot değişikliğinin toplam lökositlere etkisi .....	<b>38</b>
<b>Tablo 4.6</b> Bir ve dört hafta süre ile uygulanan fotoperiyot değişikliğinin lökosit yüzdelerine etkisi .....	<b>39</b>
<b>Tablo 4.7</b> Bir ve dört hafta süre ile uygulanan fotoperiyot değişikliğinin TAK ve TOS'a etkisi .....	<b>40</b>
<b>Tablo 4.8</b> Bir haftalık dönemde karanlığı uzatılmış grupların parametre ortalamaları .....	<b>41</b>
<b>Tablo 4.9</b> Bir haftalık dönemde aydınlığı uzatılmış grupların parametre ortalamaları .....	<b>42</b>
<b>Tablo 4.10</b> Dört haftalık dönemde karanlığı uzatılmış grupların parametre ortalamaları .....	<b>42</b>
<b>Tablo 4.11</b> Dört haftalık dönemde aydınlığı uzatılmış grupların parametre ortalamaları .....	<b>43</b>

# 1. GİRİŞ

Canlı fizyolojisi gün boyunca artan ya da azalan ritmik değişikliklere uğrar. Bu ritmik değişiklikler düzgün çalışmadığında vücudun bu durumdan etkilendiği belirtilmektedir. Bu ritimlerden biri olan aydınlık-karanlık döngüsü de alışılmış düzenin dışına çıkan bir fotoperiyot değişimine uğradığında canlılarda psikolojik ve fizyolojik değişiklikler ortaya çıktığı bildirilmektedir. Fotoperiyot değişiminin hayvanların üreme fonksiyonlarını ve hormon düzeylerini, ön hipofiz bezindeki leptin sentezini, kasları, kemikleri, davranışları, lipid metabolizmasını etkilediği, beyin ve göz dokusu mitokondrilerinde ve eritrosit antioksidan savunma sisteminde değişikliklere sebep olduğu çalışmalarla gösterilmektedir. Aydınlık karanlık döngüsünü sağlayan sirkadiyen ritimdir. Sirkadiyen ritim yaklaşık 24 saatte bir tekrarlayan fizyolojik süreçleri içeren biyoritm döngüsüdür. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde pineal bezden salınan melatonin hormonu ve suprakiazmatik nukleus (SCN) görev alır. Melatoninin biyolojik sistemler üzerinde; gece-gündüz döngüsünün düzenlenmesinin ötesinde; kan basıncı, vücut ısısı ve mevsimsel üreme fonksiyonlarının düzenlenmesi gibi etkileri vardır. Melatonin hormonu hem yağda hem de suda çözünebildiğinden çekirdek dahil her organelle ulaşabilmektedir. Melatoninin bir antioksidan olduğu ve lipid peroksidasyonunu önlediği bildirilmektedir. Melatoninin antioksidan özelliği yanında immün cevabı arttırdığı, yaşlanmayı geciktirdiği, antitümoral etkiye sahip olduğu ifade edilmektedir. Sirkadiyen ritim değişikliğinin nöbet eğilimini etkilediğine yönelik çalışmalarla gösterilmiş güçlü deliller vardır. Melatoninin çeşitli hayvan modellerinde nöbeti önlediği, insanlarda da epilepsi görülmesini azalttığı gösterilmiştir.

Melatonin ile salınımı zıtlık gösteren ve bir hormon olan kortizol elektrolit, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını etkileyerek fizyolojik dengelerdeki oluşabilecek herhangi bir değişime karşı organizmayı korumaktadır. Kortizol günlük değişim gösteren bir ritimle salınır. Salınım, canlıların aktif oldukları periyodla ilişkilidir. Gece aktif canlılarda salınımı akşam saatlerinde artarken, sabah saatlerinde

azalır. Gündüz aktif canlılarda ise sabah saatlerinde artıp akşam saatlerinde düşüş gösterir. Sabit olmayan bir fotoperiyotta nasıl etkilendiği tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca herhangi bir stresle karşılaşılması durumunda da salınımı artar. Kortizol stres karşısında organizmayı strese adapte etmek üzere birçok sisteme etki eder. Organizmada stres esnasında radikal oksijen türleri üretimi artmaktadır. Radikal oksijen türleri orbitalinde bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektron taşıyan kimyasal türevlerdir. Serbest radikallerdeki çiftlenmemiş elektronlar kararlı duruma geçmek ister ve kararlı halde bulunan bir bileşikten elektron alarak, bu bileşiği yeni bir serbest radikal haline dönüştürür. Serbest radikallerin başlattığı zincirleme reaksiyonlar dizisi, antioksidanlar tarafından baskılanarak, kontrol edilirler. Bir antioksidan olan alfa ( $\alpha$ ) lipoik asit, vitamin E ve glutasyonu aktif hale getirir, suda ve yağda çözünür ve serbest radikal hasarını ortadan kaldırır. Ayrıca  $\alpha$  lipoik asidin vitamin E ve vitamin C'yi geri dönüştürdüğü ileri sürülmektedir. Ancak  $\alpha$  lipoik asidin fotoperiyot değişimi sonrası vücutta oluşabilecek biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklere nasıl etki edeceği bilinmemektedir.  $\alpha$  Lipoik asit bazı yiyeceklerde bulunan ve vücutta da sentezlenen, antioksidan özellikleri bulunan bir reaktiftir. Mitokondrileri bol olan hayvan ve bitki dokularında bulunduğu bilinmektedir. Günlük hayatta kullandığımız bitkiler içinde en fazla ıspanak, brokoli ve domateste, hayvan dokularında ise böbrek, kalp ve karaciğerde bulunduğu bildirilmektedir.

Aydınlık-karanlık döngü değişimlerinin organizmada meydana getirdiği etkiler dikkate alınır, bu değişimlerin daha sık ve düzensiz olduğu bir aydınlık-karanlık periyotta antioksidan-oksidan kapasite, melatonin, kortizol, bazı biyokimyasal parametrelerin ve kan değerlerinin nasıl etkileneceği ve değişeceği; oluşabilecek değişimlere bir antioksidan olan  $\alpha$  lipoik asidin nasıl etki edeceğinin izlenmesi ve açıklığa kavuşturulması önem kazanmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada; gün aşırı değiştirilen biyoriitm tarzında uygulanacak fotoperiyodun canlı fizyolojisi ve biyokimyasına etkilerinin araştırılması amacıyla; oksidatif göstergeler, melatonin ve kortizol ile bazı kan parametrelerinin araştırılması hedeflenmiştir. Bunun yanı sıra güncel ve etkin bir antioksidan olarak kabul edilen  $\alpha$  lipoik asit desteğinin bu sürece etkisi de izlemeye alınmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Canlılarda Biyoritim, Biyolojik Saat

Biyoritim, organizmanın duyguları ve fonksiyonları ile biyolojik göstergelerinde değişimlere yol açan çevresel ya da içsel kaynaklı faktörlerle beslenen dakika, saat, yıl; gece-gündüz; soğuk sıcak gibi faz ve periyodlarla ilerleyen bir siklus şeklinde yenilenen birden çok döngü sistemlerini tanımlayan kavramdır (Herdman, 1991).

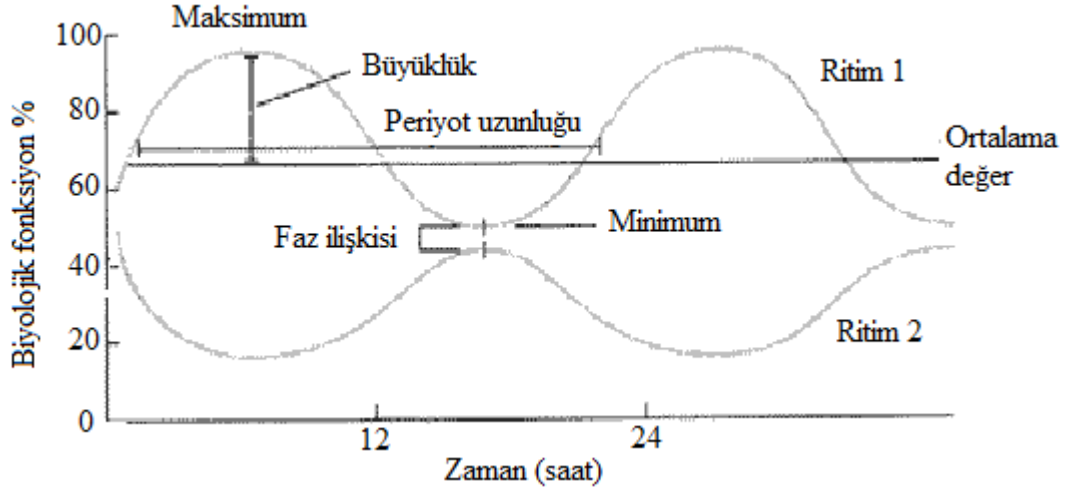
Birçok organizmanın biyolojik ritmi, organizmanın biyokimyasal, fizyolojik ve davranış süreçlerinde yaklaşık 24 saatlik siklus olarak belirtilen bir dalgalanma şeklinde oluşturulduğu ve bu ritimlerin iç sirkadiyen moleküler mekanizmaları, ışık gibi dış abiyotik çevre veya her ikisi tarafından düzenlendiği ifade edilmektedir (Zhang ve ark., 2010). Bu 24 saatlik zaman içinde uyku, kalp atımı, kan basıncı vücut ısısı, kandaki hormon konsantrasyonları, hepatik metabolizma ve detoksifikasyon, renal eliminasyon gibi birçok biyolojik fonksiyon belli bir periyodla gerçekleşir (Schulz ve Steimer, 2009).

Ritim genel anlamda, periyod, sıklık, büyüklük ve faz gibi parametreler hakkında bilgi veren, tekrarlayıcı nitelikteki düzenli, tarif edilebilen ve gözlenebilen olaylar olarak adlandırılmaktadır (Ayan ve ark., 2003).

Periyot ritmin bir döngüsü için geçen zaman; sıklık birim zamanda tekrarlayan döngü sayısı; büyüklük ortalama değerden sapma miktarı; faz ritmin başlama, bitiş evreleri gibi kendine has özellikler gösteren bölümü anlamındadır (Ayan ve ark., 2003).

Canlılar atmosferik çevre ile uyum içindedir. Bu çevre değiştikçe insanlarda da değişimler ortaya çıktığı, insan vücudunun gün boyunca artan ya da azalan ritmik

değişikliklere uğradığı ve vücuttaki bu değişikliklerin zamanlamasını yapanın biyoritim olduğu söylenmektedir. Bu doğal ritim sayesinde hücreler, insan ve diğer canlılardaki bazı hormonların salgılanmasının, beden sıcaklığının düzenlenmesinin ve üreme işlevlerinin biyoritim kontrolünde yapıldığı belirtilmektedir.



**Şekil 2.1** İki biyolojik fonksiyonun faaliyetleri arasında gözlenen faaliyetler ve faz ilişkileri (Ayan ve ark., 2003).

Biyoritim vücutta kimyasal olayların günlük ritmini belirlemesinin yanında, aylık ve mevsimsel değişimlerin de düzenlenmesini sağlar. Örneğin kadınların menstruasyon siklusları biyoritim kontrolündedir. Sadece insanlarda değil hayvanlarda da işlevlerin biyoritmin kontrolünde olduğu vurgulanmaktadır. Örneğin kış uykusuna yatan hayvanların ne zaman kış uykusuna yatacağı ve ne zaman uyanacağı, göçmen kuşların ne zaman göç edeceği biyoritmin denetimindedir (Şenel, 2008).

Biyoritim aydınlık-karanlık ve mevsimsel değişimlerden etkilenmesine rağmen, bu değişimlere tam bağımlı olmadığı gösterilmiştir. Örneğin günebakan çiçeği ışığa göre hareket eden bir bitki olmasına rağmen, karanlık bir dolapta bırakıldığında da ışık alıyormuş gibi aynı açılıp kapanma düzenini koruduğu gözlenmiştir (Şenel, 2008).

Gün ışığından faydalanmak üzere kurulan uyku-uyanıklık biyoritmi düzgün

çalışmadığında da vücut etkilenir. Yapılan çalışmalar trafik kazalarının gece uykuya geçiş zamanında meydana geldiğini göstermektedir. Çünkü vücut biyolojik saati o saatte uyku için kurulmuştur. Ancak bu uyku- uyanıklık saati isteyerek ya da istemeyerek değiştirilebilir. Örneğin vardiyalı çalışanlarda uyku-uyanıklık saati değişir (Şenel, 2008).

### **2.1.1. Biyoritim Türleri**

**Sirkadiyen Ritim:** Vücudun sirkadiyen saatinin, vücut ısısı, kalp oranı, kan basıncı ve hormon seviyeleri gibi biyolojik göstergelerde 24 saatlik belirli bir periyodiklik gösteren fizyolojik ve davranış fonksiyonlarındaki günlük değişkenliğini ürettiği bildirilmektedir (Vieira ve ark., 2010). Yaklaşık bir gün süren, 22-26 saatlik biyoritim döngüsüdür. Gece gündüz fazları vardır. Işıktan maksimum etkilenen ritimdir. Işık varlığında kortizol salınımı artarak metabolizmayı hızlandırır ve ışık azalması melatonin salınımını uyararak, ısı, solunum, kalp atımı gibi temel fizyolojik göstergelerin hızını azaltır. Uyku-uyanıklık, vücut ısı dalgalanmaları, kan basıncı, yorgunluk-dinçlik, ruh durumu, stres, fiziksel ve zihinsel performans gibi fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik göstergeleri etkiler. Örneğin; depresyonda bedendeki sirkadiyan ritimde bozulma görülür. Bu alanda kortizol ve melatonin salgılanmasında bozukluk, uyku fazında kaymanın olması önemlidir (Yerer, 2006).

**Ultradian Ritim:** 24 saatten daha kısa sürede yenilenen biyoritim döngüsüdür. Görme ve işitme sistemleri, EEG dalgaları, kalp hızı, solunum sayısı, kan dolaşımı, çeşitli enzim aktiviteleri, mide hareketleri, yeme, içme, idrar çıkarma, dışkılama, REM/nonREM uyku basamaklarını etkilediği ifade edilmektedir (Yerer, 2006).

**İnfradian Ritim:** Bir günü (24 saat) aşan değişik periyodlara sahip olarak yenilenen biyoritim döngüleridir. Menstrual döngü, insan ve primatlarda ayın evrelerine menstrual döngünün kilitlemesi, erkeklerde yaklaşık 21-28 günlük testosteron salınım döngüsünü etkilediği söylenmektedir (Çalıyurt, 2001; Yerer, 2006).

**Sirkatidal Ritim (Gel-gitler):** 11-14 saatte bir yenilenen biyoritim döngüsüdür (Yerer, 2006).

**Sirkaseptan Ritim:**  $7\pm 3$  gün de bir yenilenen biyoritim döngüsüdür (Yerer, 2006).

**Sirkadiseptan Ritim:**  $14\pm 3$  gün de bir yenilenen biyoritim döngüsüdür (Yerer, 2006) .

**Sirkavijintan Ritim:**  $21\pm 3$  günde bir yenilenen biyoritim döngüsüdür (Yerer, 2006).

**Sirkatrivijintan Ritim:**  $30\pm 5$  günde bir yenilenen biyoritim döngüsüdür (Yerer, 2006) .

**Sirkalunar Ritim:** Ayın evrelerini baz alan ve 26-30 gün aralığında yenilenen biyoritim döngüsüdür (Yerer, 2006) .

**Sirkannual Ritim:** Yılın mevsimleri doğrultusunda devam eden 330-400 günde bir yenilenen biyoritim döngüsüdür. Örneğin bazı hayvanların kış uykusuna yatması ve kuşların göç etmesi (Çalıyurt, 2001; Yerer, 2006; Şenel, 2008).

### 2.1.2. Biyoritmin Mekanizması

Joseph S. Takahashi 1997'de, meyve sineklerinde yaptığı bir çalışmada CLOCK adı verilen, biyoritim geninin kodladığı bir molekül bulmuş, daha sonra yapılan çalışmalar, protein yapısındaki bu molekülün biyoritmi belirlemede önemli role sahip olduğunu ortaya koymuştur. CLOCK molekülü ile çalışan BMAL1 adındaki ikinci bir molekülün de biyoritmi düzenlediği, meyve sineklerinde bulunan bu iki molekülün insandaki eşdeğerinin CLK/CYC olduğu bildirilmiştir (Şenel, 2008).



Hipotalamusun ön kısmında, chiasma opticum'un hemen üst kısmında yer alan SCN olarak adlandırılan hücre grubu biyorihtmin kumanda merkezi olarak kabul edilmektedir (Herdman, 1991; Yerer, 2006; Şenel, 2008). Bu merkezin göz sinirleri ile yakın ilişkide olduğu, buradan sinyal olarak gen aktivitesini başlattığı söylenmektedir.

SCN'ye gelen sinyallerin CLK/CYC molekülleri hücre çekirdeğindeki bir dizi geni etkin hale getirdiği, bilginin messenger RNA (mRNA)'lar ile hücre stoplazmasına ulaştırıldığı, bu bilgi ile birlikte hücre içinde PER ve TİM proteinleri yapıldığı ve akşama doğru maksimum düzeye ulaştığı bildirilmektedir. Daha sonra PER ve TİM hücre çekirdeğine geri dönerek CLK/CYC moleküllerini kodlayan genleri baskıladı, gün ışığıyla birlikte PER ve TİM en düşük seviyesine gerilediğinden, CLK/CYC molekülleri tekrar artırılarak, PER ve TİM sentezinin başladığı ifade edilmektedir. Bu döngü 24 saatte bir yinelenir ve üretim ve yıkım işlemleri, gün ışımaya göre ayarlı olarak her gün aynı saatte olur (Hastings, 1998; Yerer, 2006; Şenel, 2008).

## **2.2. Oksidan-Antioksidan Sistem**

### **2.2.1. Serbest Radikaller**

Orbitalinde bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektron taşıyan kimyasal türevlerdir. Serbest radikallerdeki çiftlenmemiş elektronlar kararlı duruma geçmek ister ve kararlı halde bulunan bir bileşikten elektron alarak, bu bileşiği yeni bir serbest radikal haline dönüştürür (Dündar ve Aslan, 1999; Gökpinar ve ark., 2006; Yüce ve Aksakal, 2006).

Oksijen, yaşam için vazgeçilmez bir molekül olmasına rağmen, aynı zamanda vücut içinde reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olur. Reaktif oksijen türleri birçok normal biyolojik olaylarda önemlidir ve fizyolojik olarak üretilir. Fakat reaktif

oksijen türlerinin aşırı üretimi ve toplanması hücrelerde ve dokularda zararlı hale gelebilir (Dündar ve Aslan, 1999; Koca ve Karadeniz, 2003; Songur ve ark., 2008). Bu nedenle birçok hastalığın gelişme sürecinde rol oynarlar. Kanser, diyabet, miyokart enfarktüs, dejeneratif hastalıklar, infertilite, stres ve yaşlanma süreçlerinde, antioksidan enzim aktivitelerinde değişiklikler ve lipid peroksidasyonunda artışa neden olabilirler (Gökkuşu ve ark., 2001; Yüce ve Aksakal, 2006).

Son orbitalinde bir veya birden fazla elektron taşıyan halojen atomlar (Cl ve Br), hidrojen atomu, sodyum, potasyum gibi alkali metal atomları ve oksijenin reaksiyon ara ürünleri süperoksit ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil ( $OH^\bullet$ ) gibi bağımsız, kısa ömürlü, reaktif atomlar serbest radikal olarak adlandırılmaktadır. Diğer taraftan bazı atom kombinasyonları bir orbitalinde tek elektron bulunduran dağılımları nedeniyle radikaldir. Demir, bakır, mangan, molibden gibi geçiş metalleri dış yörüngelerinde birer elektron taşımalarına rağmen radikal karakter göstermezler (Dündar ve Aslan, 2000). Sık karşılaşılan radikaller simgeleri ve kimlikleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

Çevresel kimyasal ajanlara maruz kalma, hücrelerde radikal oluşumu ve reaksiyonlarını artırarak oksidatif strese yol açmaktadır. Hava kirliliği, kimyasallara maruz kalma, yanmış gıdalar, sigara dumanı gibi ve iyonize edici radyasyon başlıca eksojen radikal kaynaklarıdır (Dündar ve Aslan, 1999).

### **2.2.1.1. Serbest Radikal Kaynakları**

#### **2.2.1.1.1. Oksijen**

Oksijenin suya indirgenmesi sırasındaki tek elektron aktarmaları sonucunda oluşan reaktif moleküller radikallerin önemli bir grubunu oluşturur. Bunlar; hidroperoksit ( $HO_2^-$ ),  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^-$  radikaldir (Dündar ve Aslan, 1999).

**Tablo 2.1** Sık karşılaşılan radikaller, simgeler ve kimlikleri (Dündar ve Aslan, 1999; Dündar ve Aslan, 2000)

Radikal	Simge	Tanımlama
Hidrojen	H•	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidroksil	OH•	En toksik (reaktif) oksijen metaboliti radikal
Hidrojen peroksit	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf
Singlet oksijen	O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu
Perhidroksi radikal	HO <sub>2</sub> •	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksitasyonunu artırır
Peroksil radikal	ROO <sup>-</sup>	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipidlere lokalize olur
Triklorometil	CCl <sub>3</sub>	CCl <sub>4</sub> metabolizması ürünü karaciğerde üretilen bir radikal
Thyl radikal	RS•	Sülfürlü ve çitlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı
Alkoksil	RO•	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Nitrojen oksit	NO	L-arjinin amino asitinden in vivo üretilir
Nitrojen dioksit	NO <sub>2</sub>	NO'in oksijen ile reaksiyonundan üretilir

Bakır ve demir gibi geçiş metaller de hücre içi bazı reaksiyonlar sırasında elektron alıp vererek serbest radikal oluşumunu katalize ederler (Kumar ve ark., 2000). Demir iyonları katalizörlüğünde “Fenton tepkimesi” gerçekleşir ve reaksiyon yaklaşık 4000 kez hızlanır (Dündar ve Aslan, 1999; Koca ve Karadeniz, 2003).



#### 2.2.1.1.2. Aktive Nötrofiller

Hipoklorik asidi (HOCl), aktive nötrofillerden üretilen güçlü bir oksidandır. Fagositler membran NADPH oksidaz sistemi ile O<sub>2</sub><sup>-</sup> radikalini oluşturur. Oluşan radikal hızla dismutasyona uğrar ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> meydana gelir. HOCl ise, oksidan bir molekül olup protein oksidasyonuna yol açabilir veya O<sub>2</sub><sup>-</sup> radikali veya demir tuzları

ile reaksiyona girerek OH<sup>•</sup> grubunu oluşturur (İnan ve Gül, 2001; Koca ve Karadeniz, 2003).

#### **2.2.1.1.3. Nitrik Oksit**

Nitrik oksidin kendisi zayıf bir indirgeyici ajan olmasına karşın, endojen serbest radikaller ile birleşerek peroksit radikalini meydana getirir. Bu güçlü bir oksidan olup kolaylıkla OH<sup>•</sup> radikalini oluşturabilir (İnan ve Gül, 2001).

#### **2.2.1.1.4. Mitokondrial Elektron Transport Sistemi**

Mitokondride oksijenin suya indirgenmesi sırasında iç membranda lokalize elektron transport zincirinde O<sub>2</sub><sup>-</sup> radikali oluşur (İnan ve Gül, 2001; Yerer, 2006).

#### **2.2.1.1.5. Endoplazmik Retikulum**

Bir sistemi stokrom P450 ve stokrom b5 içermektedir. Bu sistemler doymamış yağ asitlerinin ve ksenobiyotiklerin oksidasyonunda rol oynarlar. Detoksifikasyon sırasında serbest radikaller meydana gelir (İnan ve Gül, 2001; Yapar, 2006).

#### **2.2.1.1.6. Peroksizom**

Peroksizomlar yüksek düzeyde oksidaz (örneğin KoA oksidaz) içerdiklerinden dolayı güçlü bir H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynağıdır (İnan ve Gül, 2001; Yapar, 2006).

#### **2.2.1.1.7. Plazma Membranları**

Plazma membranlarında bulunan lipooksijenaz ve siklooksijenaz, radikal üretimine yol açan reaksiyonlardan sorumludur. Bu enzimlerin katalizlediği reaksiyonlar sonucunda prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler meydana gelir (İnan ve Gül, 2001).

#### **2.2.1.2. Serbest Radikallerin Etkileri**

Serbest radikal aracılığı ile gelişen hücre zedelenmesi özellikle üç reaksiyon ile ilgilidir.

##### **2.2.1.2.1. Membranların ve Diğer Lipidlerin Peroksidasyonu**

Otooksidasyon ürünlerinden lipid-hidroperoksitler  $O_2^-$  iyonu atakları ya da liposigenaz aktivitesi ile bir kaç mekanizma ile parçalanarak yeni radikaller üretmeye başlar (Dündar ve Aslan, 2000). Lipid hidroperoksitler doğrudan DNA (deoksiribonükleik asit) zincirini kırabilir ve lipid peroksil ve alkoksil radikalleri DNA'da oksidasyona neden olabilir. Okzoaldehidler DNA, RNA (ribonükleik asit) ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar yapabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Bu nedenle, kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (Yılmaz ve Ozan, 2003).

##### **2.2.1.2.2. Proteinlerin Çapraz Bağlanması, Protein Oksidasyonu**

Serbest radikaller sülfidril aracılı protein çapraz bağları oluşturarak parçalanmanın artmasına veya enzimatik aktivitenin kaybına neden olur. Serbest radikal

reaksiyonları direkt olarak polipeptit parçalanmasına da yol açabilir (Kumar ve ark., 2000).

#### **2.2.1.2.3. DNA Lezyonları, DNA Oksidasyonu**

Timinle serbest radikal eaksiyonları nükleer ve mitokondrial DNA'da tek iplik kırılmaları oluşturur. DNA hasarı hem hücre ölümü, hem de hücrelerin malign değişiminde rol alır (Kumar ve ark., 2000).

#### **2.2.2. Antioksidanlar**

Hücre ve dokular arası sıvılar radikal ürünleri ve reaksiyonlarını inhibe eden, bir sisteme sahiptir. Radikallerle oldukça hızlı bir şekilde reaksiyonlara girerek peroksidasyonun ilerlemesini önleyen, radikal ürünleri toplayan, oksidatif hasarı onaran maddeler antioksidanlar olarak bilinir. Zincir kırma reaksiyonlarının her basamağında az da olsa hidroperoksit oluşması, ortamdaki ürünler ve haraplanmanın sıfırlanamaması nedeniyle oksidasyon reaksiyonları ve radikaller tamamen yok edilemez ve tamamen ortadan kaldırılmaları da istenmez (Dündar ve Aslan, 1999).

Antioksidanlar başlıca dört yolla oksidanları etkisiz hale getirirler (Gökpınar ve ark., 2006).

- 1. Süpürme etkisi:** Oksidanları daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirir. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu yolla etki eder.
- 2. Söndürme etkisi:** Oksidanlara bir hidrojen aktararak inaktive etmesine denir. Vitaminler, flavanoidler, timetazidin ve mannitol bu şekilde etki eder.
- 3. Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi:** Hemoglobin, serüloplazmin ve ağır mineraller oksidanları kendilerine bağlar ve inaktive eder.
- 4. Onarma etkisi:** Oksidatif hasar görmüş biyomolekülü onarırlar.

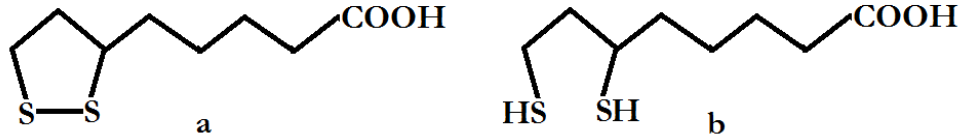
Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılır. Endojen antioksidanlar enzimsel ve nonenzimsel olarak ikiye ayrılır (Tablo 2.2) (Dündar ve Aslan, 1999).

**Tablo 2.2** Antioksidanlar ve Etkileri (Dündar ve Aslan, 1999)

<b>Enzimsel Antioksidanlar</b>	<b>Etkileri</b>
Süperoksit Dismutaz (SOD)	$O_2^-$ giderilmesi reaksiyonlarında katalizör görevi yapar.
Katalaz (CAT)	$H_2O_2$ 'nin yüksek konsantrasyonlarının giderilmesini katalizler.
Glutasyon peroksitaz (GSH-Px)	$H_2O_2$ 'nin düşük konsantrasyonlarının giderilmesini katalizler.
Sitokrom oksidaz	Oksijen indirgenmesi basamaklarında reaktif tür oluşmasını önler
<b>Nonenzimsel antioksidanlar</b>	
Transferrin	Serbest demir iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonunu inhibe eder
Laktoferrin	Düşük PH'lı ortamlardaki demir iyonlarını bağlar
Haptoglobulinler	Hemoglobin bağlayarak "hem" in salınmasını önler
Hemopeksin	Ortamdaki serbest hem proteinlerini bağlayarak oksidasyonu inhibe eder
Albumin	HOCL radikalini toplar, hem proteini ve bakır metal iyonlarını bağlar
Serüloplazmin	$O_2^-$ radikalini nötralizse eder, bakır iyonlarını bağlar
Bilirubin	Önemli bir peroksil radikal toplayıcısıdır
Mukus	OH <sup>*</sup> radikali toplayıcısıdır
Ürik asit	Genelde metal bağlayıcısı olarak çalışırken değişik radikalleri de toplar
Glikoz	OH <sup>*</sup> radikali giderici antioksidan moleküldür
<b>Eksojen antioksidanlar</b>	
Vitamin E	Membran lipidlerinde çözünerek peroksitasyon zincirini kırar
Koenzim Q	Mitokondriyal enerji metabolizmasında bir antioksidan olarak rol alır
Beta Karoten	Radikal türleri toplar ve singlet oksijen oluşumunu inhibe eder
Askorbik asit	OH <sup>*</sup> radikal giderici ve tokoferolü indirgeyici antioksidan vitamindir

### 2.2.2.1. Alfa Lipoik Asit

Alfa lipoik asit vücutta doğal olarak üretilen, enerji üretimi ve metabolizmada yer alan enzimlerde bir kofaktör olarak görev alan bir bileşiktir (Bhatti ve ark., 2005; Karaca, 2007; Yadav ve ark., 2010). İki formundan bahsedilmektedir. Birincisi **okside lipoik asit**, ikincisi ise **redükte lipoik asit**'dir. Okside lipoik asitde 6. ve 8. pozisyonlarda bulunan kükürtlerin kapalı bir halka oluşturduğu söylenmektedir (Karaca, 2007; Singh ve Jialal, 2008). Lipoik asidin redükte şeklinin açık zincir şeklinde olduğu, 6. ve 8. pozisyonda bulunan kükürtlerin sülfidril grubu halinde bulunduğu bildirilmektedir. Lipoik asidin redükte haline **dihidrolipoik asit (DHHLA)** denir (Karaca, 2007; Yadav ve ark., 2010). DHHLA güçlü bir antioksidandır (Bhatti ve ark., 2005; Shay ve ark., 2009).



Şekil 2.2 a-  $\alpha$  lipoik asit

b- dihidrolipoik asit

$\alpha$  lipoik asidin R- $\alpha$  lipoik asit ve S- $\alpha$  lipoik asit olarak iki enantiyomeri varlığından bahsedilmektedir. Bu iki formun aynı sayı ve pozisyonda atom içerdiği, fakat moleküllerinde atomlarının farklı düzenlemelerine sahip olduğu vurgulanmaktadır (Karaca, 2007; Shay ve ark., 2009). Canlılarda lipoik asidin DHHLA'ya redüksiyonu enzimatik işlemlerle olur. Lipoik asidi DHHLA'ya indirgeyen birkaç enzim bilinmektedir. Bu enzimler lipoik asidin R-enantiyomerine spesifik olan lipoamid dehidrogenaz; S- enantiyomerine spesifik olan glutasyon redüktaz ve tiyoredoksin redüktazdır (Yapar, 2006; Karaca, 2007).

Lipoik asidin diyetle alınabildiği ve bakteriden insana kadar birçok canlının hücreleri tarafından sentezlendiği, insanlarda karaciğer ve diğer dokularda sentezinin yapıldığı bildirilmektedir (Karaca, 2007; Güvenç, 2008). Ökaryotlarda lipoik asidin sentez yolunun mitokondride bulunduğu söylenmektedir (Karaca, 2007). Lipoik asit



hem yağ hem de sulu ortamda çözünür, kolayca emilir ve hücrelere taşınarak, DHLA'ya indirgenir. lipoik asit bağırsaktan emildikten sonra, çeşitli dokularda metabolik değişikliğe uğradıktan sonra salgılanır. Lipoat metabolizmasındaki katabolik sürecin pentanoik asit yan zincirinin  $\beta$ -oksidasyonu üzerinden gerçekleştiği bilinmektedir.  $\alpha$  lipoik asit metaboliti olan 3 ketolipoat, serbest  $\alpha$ -lipoik asit  $\beta$ -oksidasyonla salgılandığını göstermektedir (Yapar, 2006). Hem ratlarda hem insanlarda lipoik asit idrarla atılır.

Lipoik asidin vücutta birçok etkisinden bahsedilmektedir. Bunlar;

1. Lipoik asit suda ve yağda çözünebilir bir antioksidandır. Serbest oksijen, süperoksit, peroksit ve hidroksil radikalleri, hipoklorit ve peroksinitrit gibi serbest radikalleri nötralize eder (Karaca, 2007; Singh ve Jialal, 2008; Shay ve ark., 2009).
2. Toksik metaller vücudumuz için oldukça tehlikelidir. Lipoik asit demir, bakır, çinko, alüminyum gibi toksik metalleri yakalar, bağlar, nötralize eder (Karaca, 2007; Maczurek ve ark., 2008; Shay ve ark., 2009).
3. Serbest radikali nötralize eden bir antioksidan özelliğini kaybeder. Bir antioksidan başka bir antioksidanın yardımı ile yenilenebilir. Lipoik asit de glutasyonu, vitamin C, E ve mitokondriyal antioksidan koenzim Q'yu yenileyebilir (Karaca, 2007; Singh ve Jialal, 2008; Çiftçi ve ark., 2009).
4. Serbest radikaller aktive DNA, lipid ve proteinler gibi maddelerde hasar oluşturur. Lipoik asit okside olmuş moleküler hasarın tamirinde görev alır (Karaca, 2007).
5. Glikasyon protein molekülleri ve glukoz arasında kimyasal bağların oluşumudur. Bu olay yaşlanmanın ve özellikle diyabet ile birlikte olan birçok hastalığın etkilerine katkıda bulunur ve proteinlerin fizyolojik fonksiyonlarını bozar. Çalışmalarda albümine bağlanan lipoik asidin glikasyona karşı proteinleri koruduğu gösterilmiştir. Böylece lipoik asidin hem antioksidan özellikler hem de antiglikasyon özellikleri ile bir antiaging gibi davrandığı belirtilmektedir (Karaca, 2007).

6. Lipoik asit mitokondriyal enerji metabolizmasında önemli role sahiptir (Shay ve ark., 2009). Vücudun lipoik asit olmadan enerji için glikozu kullanmadığı, lipoik asidin aynı zamanda yorgunluğun ana nedeni olan serbest radikallerin nötralizasyonu ile vücuda enerji verdiği bildirilmektedir (Karaca, 2007).

### 2.3. Fotoperiyot

24 saatlik zaman dilimi içinde aydınlık ve karanlık dönüşümlü olarak meydana gelmektedir. Canlıların çoğu aydınlık karanlık fazları olan 24 saatlik sirkadiyen ritme bağımlıdır. İnsan geninin %10'unun sirkadiyen ritme sahip olduğu ve ekspresyonları aydınlık karanlık döngüsü ile düzenlendiği söylenmektedir (Korkmaz ve ark., 2009). Aydınlanma süresindeki değişim birçok biyolojik olayın başlama ve bitiş zamanında önemli rol oynar. Fotoperiyot hayvanlarda renk değişimi, aktivite tarzı, aktivitenin zamanlaması, metabolizma, gelişim ve üreme, hormon düzeyleri, davranışlar gibi birçok fizyolojik olayı etkilemektedir (Koç ve Gülel, 2006; Huang ve ark., 2010). Fotoperiyot gibi çevrede meydana gelen değişimler canlıların uyum yeteneklerini zorlar. Canlıların çevre ile etkileşimlerinin bozulmasının, metabolik hastalıklar, hipertansiyon, obezite, reproduktif, nörodejeneratif ve bazı psikiyatrik hastalıklara neden olabildiği bildirilmektedir (Korkmaz ve ark., 2009). Örneğin gece vardiyasında çalışanda fotoperiyot değişmesine bağlı peptik ülser, ağrı, özellikle konstipasyon ve diyare gibi bağırsak alışkanlıklarındaki değişikliklerin yaygın ve ortak sorunlar olduğu bildirilmektedir (Knutsson, 2003). Bu semptomların ve ilişkili oldukları hastalıkların insidansının gece çalışanlarda altı kat daha fazla olduğu ifade edilmektedir (Muecke, 2005).

İnsanlarda sabahın ilk ışığı ile birlikte fizyolojik değişimlerin ortaya çıkmaya başladığı ve “Şafak Fenomeni” olarak adlandırılan sempatik sinir aktivasyonu ile sonlandığı söylenmektedir. Akşam saatlerinde ortaya çıkan ve “Alacakaranlık Fenomeni” olarak adlandırılan parasempatik-sempatik sinir değişiminin meydana geldiği bildirilmektedir. Bu değişimlerin canlılarda kan basıncı, kalp atım hızı, kan

şekeri yükselmesi gibi fizyolojik değişimler olarak kendini gösterdiği ifade edilmektedir (Korkmaz ve ark., 2009).

### **2.3.1. Fotoperiyot Değişiklikleri ve Etkileri**

#### **2.3.1.1. Fotoperiyodun Emosyonel Durum ve Davranışlara Etkileri**

Çevrede oluşan değişiklikler canlıların uyumunu etkiler. Aydınlık karanlık döngüsü de bu değişikliklerdendir. Birçok canlı fotoperiyot gibi çevresel faktörlere cevapda sezonsal olarak morfolojik ve davranışsal değişiklik gösterebilmektedir. Bu değişikliklerin fotoperiyot ile direk ilişkili olan pineal bezden salınan melatonin sekresyonunun paternindeki sezonsal değişiklikler nedeniyle olduğu ileri sürülmektedir. Davranışsal ve emosyonel cevaptaki değişiklikler, değişen çevre ve bu değişime adaptasyonla ilişkili olabilmektedir (Wen ve ark., 2004; Benabid ve ark., 2008).

Sezonsal olarak ortaya çıkan Mevsimsel affektif bozukluk; depresif belirtiler, uyku bozuklukları, fazla yemek yeme, kilo alımı, libido kaybı gibi belirtilerle kendini gösteren, özellikle kış aylarında günlerin kısalması ile birlikte ortaya çıkan bir bozukluktur. Bu bozukluğun temelinde, gün ışığının azalmasından dolayı özellikle sabah otonom değişiklik için gerekli olan melatonin baskılanmasının gerçekleşmemesi ve gün içine uzamış melatonin salınımının santral sinir sisteminde gerekli otonom değişimin gecikmesine yol açmasının yattığı ileri sürülmektedir (Korkmaz ve ark., 2009).

Duygulanım hastalıkları yıllardır normal olmayan biyolojik ritimle ilişkilendirilmiştir. İnsanda ve hayvandaki son genetik bilgi, duygulanım hastalıklarında sirkadiyen ritim ilgililiğini desteklemektedir. İnsan genetik ilişkili çalışmalar, ruh hastalıklarında clock geni üzerine yoğunlaşmaktadırlar. Hayvan çalışmaları duygulanım benzeri davranışsal değişikliklerin clock gendeki mutasyon

ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ratların üç hafta veya daha fazla kısa fotoperiotda (5 saat aydınlık- 19 saat karanlık) anksiyete ve depresyon benzeri davranışlar gösterdiği belirtilmektedir (Frolinger ve ark., 2009).

### **2.3.1.2. Fotoperiyodun Bağışıklık Sistemine ve Lökositlere Etkileri**

Fotoperiyot bağışıklık sistemi fonksiyonlarının güçlü bir modülatörü olabilmektedir (Pawlak ve ark., 2009). Kısa günde az ışığa maruz kalma enerji dengesinde, üreme fizyolojisinde ve immün fonksiyonlarda değişikliğe sebep olur. Kısa güne maruz kalmaya devam edildiğinde gece melatonin sekresyonunun süresindeki bir uzama immün fonksiyonları etkiler (Presdegast ve ark., 2003; Çetin, 2005; Presdegast ve ark., 2008). Kısa günlerde doğal öldürücü sitolitik kapasite ve spontan blastogenezis gelişir (Yellon ve ark, 1999).

Lökositler temel olarak savunmada rol alan kan hücreleridir. Lökosit sayısında beslenme, egzersiz, adrenalin ve diğer stres koşulları fizyolojik artışa neden olabilir (Bozdoğan, 2000; Akkelle, 2009). Dolaşımdaki lenfosit, monosit ve nötrofil konsantrasyonları kısa günlerde uzun günlere göre daha fazla olduğu araştırmalarla gösterilmiştir (Wen ve ark., 2007; Presdegast ve ark., 2008).

DeneySEL olarak enfeksiyon oluşturulmuş hayvanlarda enfeksiyona karşı cevabın kısa günde daha etkili olduğu belirtilmektedir (Presdegast ve ark., 2008; Pawlak ve ark., 2009). Ayrıca deneySEL olarak enfeksiyon oluşturulan hayvanlarda gıda alımındaki düşüş ve vücut kütle kaybı, uzun gündeki hayvanlarda kısa gündeki hayvanlara göre anlamlı olarak fazla olduğu belirtilmektedir (Wen ve ark., 2007; Presdegast ve ark., 2008). Tüm bu etkilerin nedeni kısa günlerdeki melatonin salınımının fazla olmasına bağlanmaktadır. DeneySEL olarak pineal bezin çıkarılması ile yapılan çalışmalarda bağışıklık sisteminin baskılandığı, dışarıdan melatonin verilmesiyle bağışıklık sisteminin tekrar aktive olduğu gösterilmektedir (Çetin, 2005; Pawlak ve ark., 2009). Ayrıca farelerde pineal bezin çıkarılması ile doğal öldürücü

hücre aktivitesinin azaldığı bildirilmektedir. Pineal bezi çıkarılmış farelere dışarıdan melatonin verilmesinden 7-14 gün sonra doğal öldürücü ve monosit sayısının arttığı belirtilmektedir. Melatoninin immun sistem hücrelerini ya doğrudan melatonin reseptörleri aracılığı ile ya da dolaylı bir şekilde steroid hormonlardaki değişikliklere bağlı olarak aktive ettiği kabul edilmektedir. Melatonin reseptörleri monosit ve makrofaj üzerinde tanımlanmıştır (Çetin, 2005). Özet olarak fotoperiyoda immun cevapta pineal bez etkendir. Hastalık davranışlarını yöneten nöral-immun etkileşimlerdeki, fotoperiyodik değişimlere immun cevapların tanımı için gerekli olan melatonin olduğu bildirilmektedir (Wen ve ark., 2007).

### **2.3.1.3. Fotoperiyodun Hormonlara Etkileri**

Birçok hormon ritmik salgılanma gösterir. Sirkadiyen ritimler, diurnal ritimler veya ultradien ritimler salgılanma yollarını oluşturur. Düzenli salınımlı döngülerin kaynağı, hipotalamusun SCN'deki uyarı oluşturucu alan veya alanlardır. Laboratuvar şartlarında her 24-25 saatin aynı zamanlarında kendiliğinden elektriksel aktivite artışı gösteren içsel bir sirkadiyen saat de SCN'de yerleşmiş durumda olduğu ve bütün SCN nöronları  $\gamma$ -aminobütirik asit nörotransmitteri; bazılarının ise vazopressin, vazointestinal peptid ve somatostatin gibi nörohormonları sentezlediği bildirilmektedir (Berne ve ark., 2008).

Pineal bezin, sirkadiyen kontrol gerektiren birçok fizyolojik mekanizmalar ve SCN arasında endokrin bir bağ oluşturduğu ifade edilmektedir. Ayrıca hormon salgılanma ritminde mevsimsel değişimlerin olduğu, bu olayın sirkadiyen saat üzerine sıcaklık, gel-git, gün ışığı uzunluğunun etkisini gösterdiği belirtilmektedir (Berne ve ark., 2008).

Fotoperiyodun özellikle tiroid ve üreme sistemi hormonları üzerinde etkilerinin belirgin olduğu bildirilmektedir. Bu etkinin melatonin aracılı ve genel olarak inhibitör bir etki olduğu ifade edilmektedir (Mert, 2001; Moğulkoç ve Baltacı,

2002). Melatoninin tiroid bezine olan inhibitör etkisinin bezin büyüme periyodu yanında fonksiyonu üzerinde de olduğu söylenmektedir (Moğulkoç ve Baltacı, 2002). Yapılan bir çalışmada (Todini ve ark., 2006) En yüksek tiroid hormonları konsantrasyonları ilkbaharda gün uzunluğunun arttığı periyod boyunca, düşük konsantrasyonları ise geç yaz ve erken sonbaharda gün uzunluğunun azaldığı süre boyunca kaydedildiği belirtilmektedir. Ayrıca bu değişikliğin seksual sezonun başlaması ve bitimiyle uyumlu olduğuna dikkat çekilmektedir.

Tiroid bezinin başlıca hormonları tiroksin ( $T_4$ ) ve triiyodotironin ( $T_3$ )'dir (Noyan, 2006). Tiroid hormonlarının melatonin bağımlı fotoperiyodik çeşitliliklerinin 5- deiyodinaz enzimi tarafından düzenlendiği belirtilmektedir. Tip 2 5- deiyodinaz ( $DIO_2$ ),  $T_4$ 'ü  $T_3$ 'e dönüştürür. Tip 3 5-deiyodinaz ( $DIO_3$ ) ise  $T_3$  ve  $T_4$ 'ün inaktif formlara dönüşümüne yol açar. (Kıran, 2007; Berne ve ark., 2008; Walton ve ark., 2011).  $DIO_2$ 'nin reseptör sayısında uzun günde artma olurken,  $DIO_3$ 'ün reseptör sayısında ise kısa günde artma olduğu bildirilmektedir (Walton ve ark., 2011).

Fotoperiyodun etkilerinin belirgin olduğu diğer hormonlar da üreme sistemi hormonlarıdır. Birçok memeli türlerinde melatonin luteinize hormon (LH), Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve prolaktin gibi üreme sistemi hormonlarındaki sezonsal değişiklikleri düzenlediği bildirilmektedir (Dodge ve Badura, 2002; Kripke ve ark., 2006). Melatonin bazı hayvan türlerinde gonadları uyarıcı, bazı hayvan türlerinde ise gonadları baskılayıcı etki gösterdiği ifade edilmektedir (Alan ve Uyar, 2008). Melatonin mevsimsel üreme üzerindeki etkisini, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve bu hormona bağlı LH sentez ve salınımını etkileyerek oluşturduğu söylenmektedir (Bozkurt, 2007). Ancak nörokimyasal sistemlerin nasıl fotoperiyodik şifreyi çözüp hormon düzeylerini düzenlediği açık değildir (Dodge ve Badura, 2002).

#### 2.3.1.4. Fotoperiyodun Üreme Sistemine Etkileri

Fotoperiyot, koyun, kısrak, hamster ve geyik gibi türlerin üreme sistemleri üzerine oldukça etkili olduğu belirtilmektedir. Karanlık periyodun daha uzun olduğu günlerde melatonin salgısı artış göstermekte ve belli bir seviyeden sonra sabit kalmaktadır. Fotoperiyodik değişimlerden etkilenecek mevsimsel üreme gösteren bu memelilerde üreme siklus zamanı ve üreme sistemindeki değişiklikler melatonin sentezindeki günlük ritimle kontrol edilir. Melatoninin, kısa günlerde siklik aktivite gösteren hayvanlarda (koyun, keçi, geyik) gonadları uyarıcı, uzun günlerde siklik aktivite gösteren hayvanlarda (at, hamster, deve) ise baskılayıcı etki gösterdiği söylenmektedir (Alan ve Uyar, 2008). Melatoninin, prolaktin salınımını baskılayarak hipotalamus'tan GnRH salınımına neden olduğu, GnRH da hipofiz'den gonadotropik hormonların salınımını başlattığı (Bozkurt, 2007; Alan ve Uyar, 2008; Çınar ve ark., 2011) ve bununla beraber seksüel döngünün de başladığı ifade edilmektedir (Çınar ve ark., 2011).

Fotoperiyot ile ilgili veriler, hipotalamus–hipofiz eksenine gün uzunluğunun ölçülmesinde görevli aktarıcılar vasıtasıyla iletiildiği, ışığın algılanmasında birincil olarak göz fotoreseptörlerinin görevli olduğu ve verilerin gözden sonra SCN'ye iletiildiği bildirilmektedir. Koyunlarda SCN'nin çıkartılması sonrasında üremenin mevsimsel düzeninin bozulduğu gösterilmiştir. Bunun yanında SCN'nin epifiz bezini de kontrol ettiği ve fonksiyonundaki bir aksamada ise melatonin hormonunun biyosentezinde değişiklikler meydana geldiği belirtilmektedir. Koyun ve keçide bilinen diğer bir aktarıcı da superior servikal ganglionlar (SCG)'dir. SCG'nin, kafa üstünde bulunduğu, sempatik bir ganglion olduğu ve gözden aldığı verleri beyne gönderdiği bilinmektedir. SCG'nin fonksiyonunun bozulması sonucunda epifiz bezinde atrofi meydana geldiği ve melatonin hormonunun sentez ve salınımındaki günlük ritmin bozulduğu ifade edilmektedir. Melatoninin ana etkisi LH'nin ritmik salınımı üzerindedir. Bu etki melatoninin, üremenin mevsimsel olarak düzenlenmesindeki rolünü açık bir şekilde göstermektedir. Melatonin, LH salınımını hipotalamus düzeyinde LH – RH (Gn–RH) salınımını etkileyerek düzenlediği

bildirilmektedir (Dellal ve Cedden, 2002).

Bir başka mekanizmada, kisspeptinler ve melatonin ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Kisspeptinler memelilerde, üremenin nöroendokrin düzenlenmesi, puberte ve ovulasyon gibi fonksiyonlarda önemli ve ana roller üstlendikleri belirtilmektedir. KISS-1 geni (1q32) tarafından üretilen 145 aminoasitlik bir öncü proteinden türeyen ve GPR54 reseptörü üzerinden etkilerini gösteren peptidler kisspeptin nöropeptid ailesini oluşturduğu, kisspeptinlerin hipotalamik salınımları sonucunda, GnRH etkinliğinin artmasının puberte başlangıcındaki tetikleyici mekanizmanın önemli bir parçası olduğu bildirilmektedir (Kafa ve Eyigör, 2011; J.T. Smith, 2011). Pubertenin tetiklenmesi kadar, organizmanın üreme döngülerine hazırlanması ve mevsimsel üremenin düzenlenmesinde de kisspeptinlerin önemli etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı bilimsel çalışmalarda, mevsimsel üreme ve kisspeptinler arasındaki ilişkiyi ortaya koyulmuş ve gün ışında azalma olan mevsimsel şartların arkuat çekirdekte Kiss-1 mRNA seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Bu kisspeptin inhibisyonu pineal bezin çıkarılması ile önlenebildiği ve direkt veya indirekt olarak melatonin aracılı düşünüldüğü bildirilmektedir (Kafa ve Eyigör, 2011).

Koyun ve keçide üreme fonksiyonu aşım mevsimi ve anestrus dönem olmak üzere iki farklı periyot tarafından düzenlenmektedir. Aşım mevsiminde, gebelik oluşmadığı sürece, kızgınlık ve ovulasyon aktivitesi düzenli aralıklarla tekrarlanmakta ve anestrus dönemine girilmesiyle beraber bu aktiviteler kesilmektedir. Aşım mevsimini gittikçe kısalan, anestrus dönemini de gittikçe uzayan günler oluşturmaktadır (Dellal ve Cedden, 2002).

Son yıllarda özellikle keçilerde dışarıdan melatonin uygulamaları, aşım sezonu dışında seksüel aktivitenin uyarılmasına olanak sağlayan bir uygulama olarak kullanılmaktadır (Çınar ve ark., 2011). Melatonin uygulamalarının başarısının uygulama süresine, sayısına ve doz miktarına bağlı olduğu belirtilmektedir. Melatoninin günlük olarak 2mg ve 36 – 90 gün süreyle uygulanması halinde % 70'in

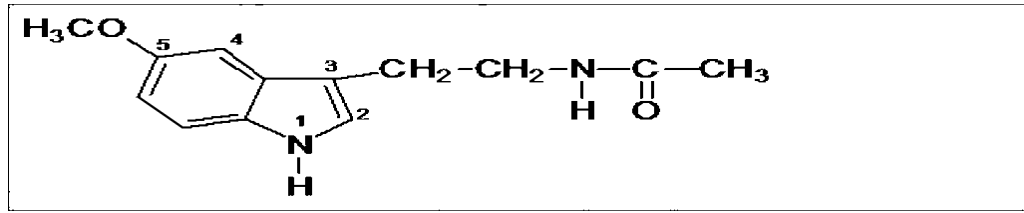


üzerinde erken ovulasyon elde edildiği bildirilmektedir (Dellal ve Cedden, 2002).

### 2.3.2. Fotoperiyodun İzlenebilirliği

#### 2.3.2.1. Melatonin

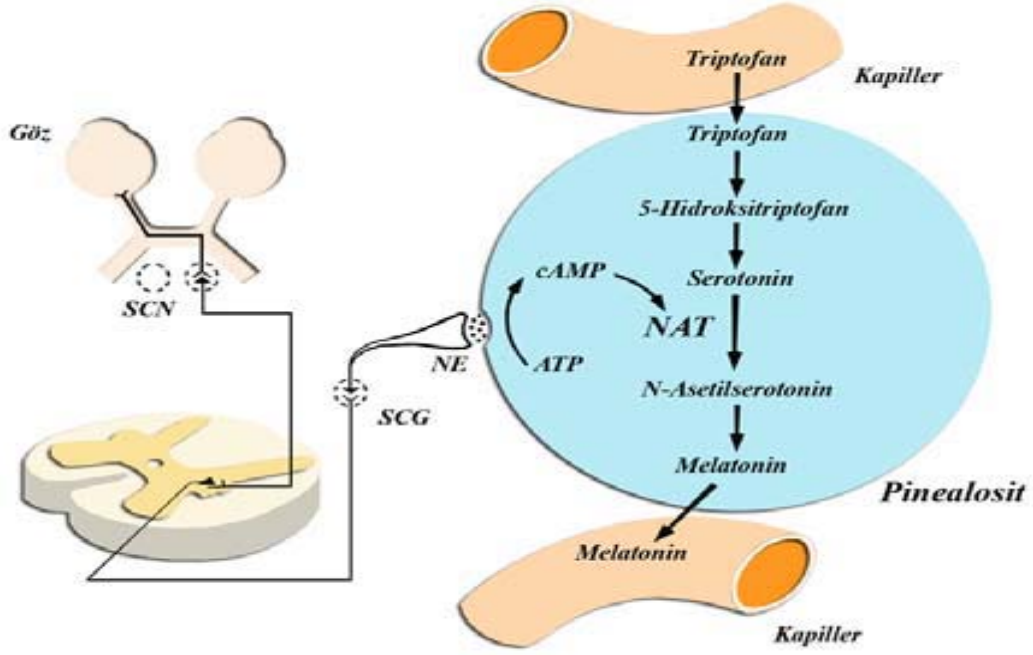
Melatonin hormonu ilk defa 1958 yılında Aaron Lerner tarafından tanımlanmıştır (Ataş, 1998; Şener, 2010). Daha sonra 1993 yılında melatoninin bütün memeli hayvanlarda pineal bezden salgılandığı ve canlıların biyolojik ritmini düzenlediği gösterilmiştir (Yerer, 2006).



**Şekil 2.3** Melatonin (N-asetil-5metoksitriptamin) kimyasal yapısı (Şener, 2010).

Pineal bez insanlarda üçüncü ventrikülün arka üst kısmında yer alır ve bu bölgeye pineal sapı aracılığı ile bağlanır. Pineal bez insan ve diğer memeli türlerinde tek bölümden oluşur. Erişkin bir insanda ortalama 100-180 mg ağırlığında, 5-9 mm uzunluğunda, 3-6 mm genişliğindedir ve piamater ile sarılmıştır. Bezin kanlanması oldukça fazladır ve böbrekten sonra ikinci en fazla kanlanan organdır (Palaoglu ve Beşkonaklı, 1998). Pineal bez pinealosit ve nöroglia hücrelerini içerir. Pineal bezin endokrin fonksiyonu sinirsel inervasyona bağlıdır. Bu nedenle nöroendokrin organ olarak kabul edilmektedir (Ataş, 1998). Melatonin bir esansiyel amino asit olan triptofandan sentezlenir (Mert, 2001). Triptofan öncelikle hücre içine alınır. Daha sonra triptofan 5-hidroksilaz enzimi tarafından 5-hidroksitriptofana, 5-hidroksitriptofan da aromatik amino asit dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) etkisiyle serotonine (5-hidroksitriptamin) dönüştürülür. Serotonin N-asetiltransferaz

ile N-asetilserotonine ve son olarak da N-asetilserotonin hidroksiindol-O-metil transferaz (HIOMT) enziminin etkisi ile melatonin sentezlenir (Ataş, 1998; Yıldırım, 1999; Aydoğdu, 2003). Melatonin, pineal bezde depolanmadan pasif difüzyonla dolaşıma geçer. Lipofilik özelliği nedeniyle tüm doku ve sıvılara dağılır. Plazmada yaklaşık olarak % 70'i albumine bağlanarak taşınır (Aydoğdu, 2003).



**Şekil 2.4** Melatonin Sentezi (Topal ve ark, 2009; Reiter ve ark., 2009)

İnsanlarda melatonin salgısının genellikle akşam 21:00-22:00 saatlerinde başladığı ve gece 02:00-04:00 saatleri arasında en üst noktasına ulaştığı bildirilmektedir. Serum melatonin konsantrasyonunun yaşa bağlı olarak değişiklik gösterdiği söylenmektedir. Üç aylıktan küçük bebeklerde melatonin salgısı oldukça azdır. Üç aylıktan büyük bebeklerde melatonin salgısı artmaya başlar ve gece en üst konsantrasyona bir ile üç yaş arasında ulaşır ve giderek azalır (Aydoğdu, 2003).

Melatonin salınımı için uyarılar SCN'den çıkmaktadır. Gün ışığı var olduğu zaman dilimi içerisinde, retinadaki fotoreseptör hücrelerinin hiperpolarize olduğu, bu durumda norepinefrin salınmasının baskılandığı ifade edilmektedir. Karanlıkla birlikte polarize olan fotoreseptör hücrelerinin norepinefrin salgılamaya başladığı

bildirilmektedir. Norepinefrin triptofanın dolaşımından beze girişini artırmakla birlikte, pinealosit membranındaki  $\beta$ -1 reseptörleri aracılığıyla membrandaki adenil siklazı aktive etmekte ve hücre içi siklik adenzin monofosfat (cAMP) seviyelerini yükseltmektedir. cAMP etkisiyle, melatonin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan N-asetil transferaz aktivitesi yükselir ve böylece melatonin sentez ve salgılanması başlamaktadır (Yerer, 2006).

Melatoninin büyük çoğunluğu karaciğerde, bir kısmı da böbrekte metabolize edilmektedir. Karaciğerde 6-hidroksimelatonine metabolize olduğu ve sulfirik veya glukuronik asitle konjuge olduktan sonra idrarla atıldığı belirtilmektedir. Melatoninin idrardaki başlıca metaboliti 6-sulfatoksimeletonindir (Ataş, 1998; Aydoğdu, 2003).

Melatonin hem yağda hem de suda çözünebilir özelliğe sahip olduğundan dolayı çekirdek dahil hücrenin her organeline ulaşabilmektedir. Bu özelliğin DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasında önemli olduğu vurgulanmaktadır (Zarasız ve ark., 2004). Bu nedenle melatonin kanser oluşumunu engelleyebilecek ve kanser oluşuktan sonraki süreçte tabloyu hafifletebilecek kuvvetli antioksidan aktiviteye sahip olduğu ifade edilmekte ve melatoninin antioksidan özelliğini iki ana etki altında toplanmaktadır. Birincisi reseptörden bağımsız bir şekilde oksidan maddeye elektron sağlaması yoluyla olan doğrudan süpürücü etkisi, ikincisi indirekt etki olarak adlandırılan endojen antioksidan mekanizmaları reseptör bağımlı olarak harekete geçirmesidir. Direkt süpürücü etkisi ile  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^*$ , peroksinitritler ( $ONOO^-$ ) gibi radikal ve reaktif maddeleri zararsız hale getirdiği belirtilmektedir. İndirekt etkisi ise SOD, katalaz, GSH-Px, glutasyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzimlerin DNA seviyesinde ekspresyonlarını artırdığı ve nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Melatonin klasik antioksidanlardan (E vitamini, C vitamini,  $\beta$ -karoten vs.) farkı, klasik antioksidanlar etkilerini gösterdikten sonra prooksidan maddelere dönüşürken, melatonin ise oksidan maddelere etki ettikten sonra yine antioksidan etkili olmasıdır. Ayrıca melatoninin kanser gibi kronik oksidatif stres oluşturan hastalıklarda ortaya çıkan kısır döngüyü engellediği belirtilmektedir (Topal ve ark., 2009).

Melatoninin diğer bir etkisi de bağışıklık sistemini g¼c¼lendirmeye y¼neliktir. Melatoninin, interl¼kin-2, interferon-gama gibi sitokinlerin salgısını arttırdığı ve imm¼n sistemin komponentlerinden T yardımcı lenfositlerin aktivasyonuna neden olduğu bildirilmektedir. Ayrıca imm¼n sistem h¼resi olan doğal ¼ld¼r¼c¼ h¼crelerin de artışına yol a¼tıđı ifade edilmektedir. Bunun yanında gran¼losit-monosit koloni uyarıcı fakt¼r¼n salgısını arttırdığı, t¼m¼r nekroze edici fakt¼r- alfa (TNF- $\alpha$ ), interl¼kin-1 (IL- 1), d¼n¼şt¼r¼c¼ b¼y¼me fakt¼r¼-beta, k¼k h¼cre fakt¼r¼ gibi sitokinlerin gen ekspresyonlarını kontrol ettiği ve imm¼n h¼crelerin apoptozisini baskıladığı g¼sterilmiřtir (Topal ve ark., 2009).

Melatoninin kardiyovask¼ler sistem ¼zerinde de koruyucu bir etkiye sahip olduğu, ateroskleroza ¼nlediđi, kan kolesterol metabolizmasını d¼zenlediđi ve d¼ř¼k dansiteli lipoprotein (LDL) metabolizmasında etkili olduğu bildirilmektedir (Ataş 1998; Yıldıırım, 1999; Yerer, 2006).

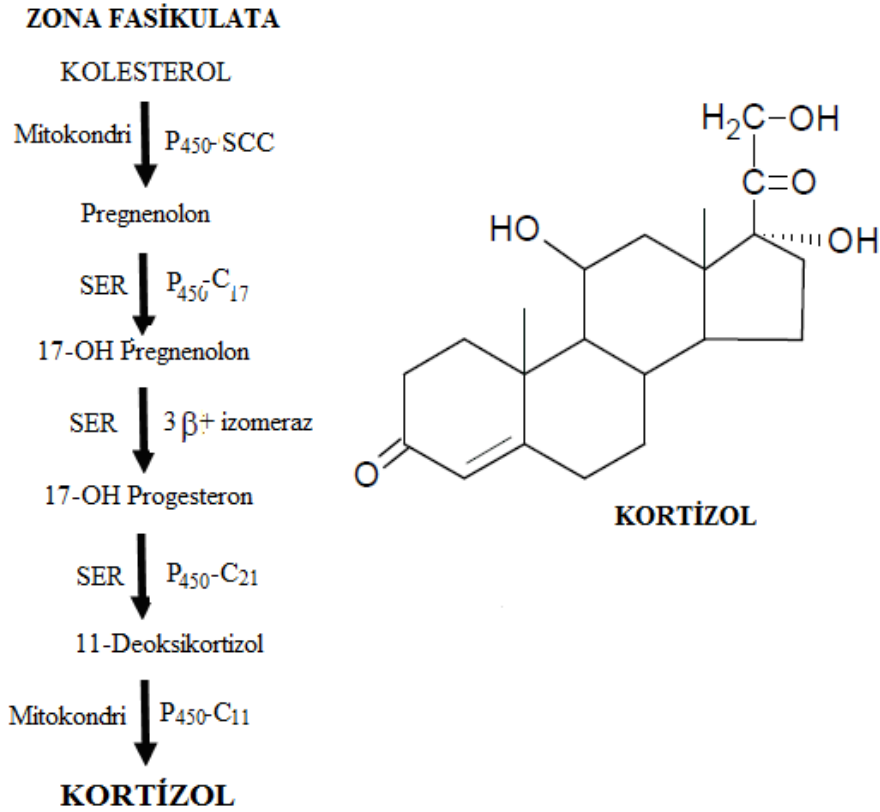
Melatonin ¼reme fonksiyonlarını d¼zenleyici bir etkiye sahip olduğu bilimsel olarak g¼sterilmiřtir (Topal ve ark., 2009). ¼zellikle fotoperiyodik değişimlerden etkilenerak mevsimsel ¼reme ¼zelliđi g¼steren memelilerde ¼reme sistemindeki değişikliklerin ve ¼reme siklus zamanın g¼nl¼k melatonin sentezi ritimiyle kontrol edildiği ifade edilmektedir (Alan ve Uyar, 2008). Ayrıca melatoninin, estradiol salgısını baskıladığı, hipotalamik amenoresi olan kadınlarda ve hipogonadotropik hipogonadizimli erkeklerde arttığı g¼sterilmiřtir. Bu veriler, melatonin salgısının, seks steroidlerin ¼retimini etkileyebileceğini g¼stermektedir (Yerer, 2006).

Melatoninin bu etkilerinin yanında uykuyu ind¼klediđi, uykuya dalış s¼resini kısalttığı ve uyku kalitesini arttırdığı belirtilmektedir (şener, 2010).

#### **2.3.2.2. Kortizol**

Kortizol, adrenal korteksin zona fasikulata ve retik¼laris tabakasında kolesterolden

sentezlenmektedir (Karadağ, 2010). Adrenal bezin adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile uyarılması ile esteraz aktive olduğu ve kolesterol oluşarak mitokondriye nakledildiği bildirilmektedir (Gürman, 1990). Kolesterol mitokondri içinde kolesterol desmolaz etkisi ile yan zincirdeki 6 karbon atomunu kaybedip pregnanolona dönüşmektedir (Han, 2006). Pregnenolon, önce endoplazmik retikulumda 17 $\alpha$ -hidroksilaz ve 17/20-desmolaz aktivitesine sahip P450-C17 enzim sistemiyle 17-OH-pregnenolona, sonra 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz ve  $\Delta^5$ -ketosteroid izomeraz ile 17-OH-progesteron sentezlenmektedir. Daha sonraki basamakta, 17-OH-progesteron, endoplazmik retikulumda 21-hidroksilaz aktivitesine sahip P450-C21 enziminin etkisi ile 11-deoksikortizole dönüşür. Son basamakta ise 11-deoksikortizolden, mitokondride 11 $\beta$ -hidroksilaz aktivitesine sahip P450-C11 etkisi ile kortizol oluşur (Karadağ, 2010).



Şekil 2.5 Kortizol Sentezi (Karadağ, 2010).

Adrenal korteksten salgılanan steroidlerin yarısını kortizol oluşturur. Kalan kısmın büyük bir bölümü adrenal androjenlerdir. Mineralokortikoidler az miktarda salgılanır (Han, 2006). Kortizol'un yaklaşık % 75'i yüksek affinite gösterdiği kortikosteroid bağlayıcı globulin'e veya transkortin'e, % 22'si gevşek olarak albümine bağlı bir şekilde ve % 8'i de serbest olarak kanda bulunmaktadır. Bağlı olmayan kortizol hücreden geçebilmekte ve hücre içi reseptörlere bağlanarak biyolojik etki ortaya çıkarabilmektedir (Ateş, 2005).

Kortizol başlıca karaciğerde yıkılmakta, yıkılan miktarın % 25 kadarı safra ile bağırsağa ve dolayısıyla feçesle, kalan %75'i ise idrarla atılmaktadır. Kortizolün kandaki konsantrasyon düzeyi 12µg/100ml ve salgı hızı günde ortalama 15 mg kadardır (Aktaş, 2008). Glukokortikoidlerin üretimi santral sinir sistemi – hipotalamik – pitüiter – adrenal aksın kontrolü altında olmaktadır. Santral sinir sistemi stres ile ilgili nörolojik ya da hormonal uyarıları hipotalamusa gönderir. Sitokin salınımı, doku hasarı, ağrı, hipotansiyon, hipoglisemi, hipoksemi gibi uyarılar santral sinir sistemi tarafından hipotalamusa iletilir. Hipotalamus bu uyarıları değerlendirir ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımı azaltır ya da artırır. CRH hipofiz bezi uyararak ACTH salgılanmasına neden olur. ACTH ise sürrenal bezlerden androjen, aldosteron ve kortizol salınımını stimüle eder. Kanda kortizol konsantrasyonu arttıkça negatif feedback etkisi ile CRH ve ACTH salınımı inhibe edilir (Han, 2006).

Kortizol salınımının insanda sirkadiyen bir ritim izlediği ve sabah saat 06:00-09:00 arası maksimum, gece yarısı da minimum düzeylerde seyrettiği bildirilmektedir (Ateş, 2005).

Kortizol salınım periyodu, canlının diurnal veya nokturnal olmasına bağlı olarak değişmektedir. Ratlar da gece aktif, nokturnal canlılar olduğundan insandan farklı olarak, kortizol seviyesi akşam saatlerinde yüksek, sabah saatlerinde ise düşük düzeydedir (Johansson ve ark, 2003).

Kortizol, karaciğerde glikoneojenezi arttırmakta ve vücudun her yerindeki hücrelerin glukoz kullanma hızını düşürmektedir. Karaciğer hücreleri dışındaki tüm vücut hücrelerinde protein sentezini azaltır, katabolizmasını ise artırır (Ateş, 2005; Aktaş, 2008; Sözbilir ve Bayşu, 2008). Kortizol, yağ dokusundan yağ asitlerinin mobilizasyonunu ve plazma serbest yağ asit konsantrasyonu artırır ve hücrelerde yağ asitlerinin oksidasyonunu orta derecede yükseltir. Hipotalamusda nöropeptid Y reseptörlerini ve nöropeptid Y sentezini sitümüle ederek ve CRH salınımını baskılayarak iştahı ve kalorik yiyecek alınımını artırır. Aşırı kortizol salgısı olan bireylerde yağ, vücudun göğüs ve baş bölgesinde depolanarak “ay dede yüzü” görünümü oluşturur (Aktaş, 2008).

Glukokortikoidler antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkiye sahiptir. İmmunolojik ve inflamatuvar reaksiyonlarda görev alan hücrelerin bir çoğunun fonksiyonu ve inflamasyon bölgesinde toplanmasını glukokortikoidler etkiler (Han, 2006). Glikokortikoidlerden olan kortizol inflamasyonun erken dönemlerini baskılar, inflamasyon başlamışsa çabuk iyileşmesini hızlandırır. Bu etkiyi lizozomal membranları stabilize ederek, kapiller geçirgenliği azaltarak, lökositlerin fagositik etkilerini azaltarak, T lenfositleri baskılayarak ve ateşi düşürüp vazodilatasyonu azaltarak sağladığı belirtilmektedir. Ayrıca kortizol nötrofillerin etkinliğini de azalttığı, bu etkiyi gösterirken kemik iliğinden nötrofil salınımını arttırdığından bu hücrelerin kandaki sayısının arttığı gösterilmiştir. Bunun yanında kanda lenfosit sayısını azaltıp, eritrositlerin yapımını ise artırır. Apoptozisi arttırarak eozinofillerin sayısını da azalttığına yönelik bildirimler bulunmaktadır (Aktaş, 2008).

Kortizolün, iskelet ve kalp kası iş performansını ve kasılmasını koruduğu, miyokardiyal  $Na^+$ ,  $K^+$ - ATPaz ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörleri arttırdığı, fakat aşırı kortizolün kas kütlelerinde ve kas kuvvetinde azalmayla sonuçlanarak, kas protein sentezini azalttığı ve kas metabolizmasını arttırdığı belirtilmektedir (Aktaş, 2008). Ayrıca glukokortikoidler, anjiyotensin II, adrenalin ve noradrenalin gibi kardiyak kasılma, vasküler tonüs ve kan basıncı üzerine etkili olan hormonların normal fonksiyonlarını göstermesi için gereklidir (Han, 2006; Aktaş, 2008). Glukokortikoidler Katekolaminler ve Anjiyotensin II ‘nin vazokonstriktör etkisini

göstermesine izin verirken, vazodilatör prostaglandin sentezini azaltarak damar endotelyumunun geçirgenliğini azaltır (Aktaş, 2008).

Kortizolün bu etkilerinin yanında, osteoblast fonksiyonunu baskılayarak, yeni kemik oluşumunu azalttığı, osteoklast sayısını ve osteoklastların kemik yüzeyine bağlanma yeteneklerini arttırdığı bildirilmektedir (Karadağ, 2010).

Kortizolün beyin fonksiyonlarını da etkilediği, davranış, uyku paterni, duygulanım ve duyuşal uyarıların alınmasında etkili olduğu, öğrenme ve hafıza için gerektiği belirtilmektedir (Karadağ, 2010). Glukokortikoid reseptörleri özellikle limbik sistem ve hipokampusda bulunmaktadır. Kortizol yetersizliğı olan bireyler üzerinde yapılan çalışmaların, REM uykusunun başlatılması ve korunması ile takip eden uyanıklığı kolaylaştırmak için bir miktar kortizole ihtiyaç olduğunu gösterdiği bildirilmektedir. Ayrıca aşırı kortizol uykusuzluğa sebep olabilmekle birlikte, depresif bir ruh haline sebep olabilmektedir. Bunun yanında Kortizolün tat, koku, işitme ve görsel uyarı keskinliğini azaltabileceğı vurgulanmaktadır (Aktaş, 2008).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji ve Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirilmiştir. Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneysel Yere Etik Kurulu tarafından verilen 17.02.2010 tarih ve 37 sayılı izin doğrultusunda tasarlanıp başlatılmıştır.

#### 3.1. Hayvan Grupları

Çalışmada 84 adet 250-300 gr ağırlıklı, erkek, Sprague-Dawley rat kullanılmıştır. Hayvanlar ad libitum şekilde %23 ham protein, 2600 kcal/kg metabolik enerji içeren standart rat yemi ile beslenmiştir.

Deneysel hayvanları 7 gruba ayrılmış ve her grupta 6 hayvan yer almıştır. Hayvanlar 22-23 °C oda ısısında ve kafeslerde 3'erli gruplar halinde barındırılmıştır. Bir haftalık zaman zarfında taşıma stresinin kalkması ve hayvanların yeni bölgelerine adaptasyonları sağlandıktan sonra çalışma başlatılarak çalışma iki evrede yapılmıştır. Birinci evre bir haftalık dönemi, ikinci evre dört haftalık dönemi oluşturmuştur. Çalışmanın birinci evresi bittikten sonra, yeni hayvanlarla ikinci evre başlatılmıştır. Işık fazının fazla olduğu 16 saat aydınlık 8 saat karanlık, ışık fazının az olduğu 8 saat aydınlık 16 saat karanlık fotoperiyot uygulanmıştır (Wen ve ark., 2004; Benabid ve ark., 2008;). Fotoperiyot değişimi sabah 07:00'de olacak şekilde otomatik zaman ayarlayıcı ile yapılmıştır (Frolinger ve ark., 2010). Işık kaynağı olarak yaklaşık 600 lux'lük ışık şiddeti kullanılmıştır (Benabid ve ark., 2008).  $\alpha$  lipoik asit olarak da GNC firmasına ait jel kapsül preparat 100 mg/kg olacak şekilde oral gavaj ile verilmiştir. Uygulama aşağıdaki gruplara göre yapılmıştır.

**1. Grup (Kontrol grubu (KG)):** Kontrol grubu olarak belirlenmiş ve 12/12

aydınlık/karanlık (A/K) döngüsü uygulanmıştır.

**2. Grup** : Aydınliğı uzatılmış zeytinyağı grubu (AZG) olarak belirlenmiştir. Dönüşümlü olarak bir gün 16/8 A/K, bir gün 12/12 A/K döngüsü uygulanmış ve oral gavaj ile 2 cc/kg/gün zeytinyağı verilmiştir.

**3. Grup** : Karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubu (KZG) olarak belirlenmiştir. Dönüşümlü olarak bir gün 8/16 A/K, bir gün 12/12 A/K döngüsü uygulanmış ve oral gavaj ile 2 cc/kg/gün zeytinyağı verilmiştir.

**4. Grup** : Aydınliğı uzatılmış su grubu (ASG) olarak belirlenmiştir. Dönüşümlü olarak bir gün 16/8 A/K, bir gün 12/12 A/K döngüsü uygulanmış ve oral gavaj ile 2 cc/kg/gün su verilmiştir.

**5. Grup** : Karanlığı uzatılmış su grubu (KSG) olarak belirlenmiştir. Dönüşümlü olarak bir gün 8/16 A/K, bir gün 12/12 A/K döngüsü uygulanmış ve oral gavaj ile 2cc/kg/gün su verilmiştir.

**6. Grup** : Aydınliğı uzatılmış lipoik asit grubu (ALG) olarak belirlenmiştir. Dönüşümlü olarak bir gün 16/8 A/K, bir gün 12/12 A/K döngüsü uygulanmış ve oral gavaj ile  $\alpha$  lipoik asit 100 mg/kg/gün dozunda 2cc zeytinyağında çözdürülerek verilmiştir.

**7. Grup** : Karanlığı uzatılmış lipoik asit grubu (KLG) olarak belirlenmiştir. Dönüşümlü olarak bir gün 8/16 A/K, bir gün 12/12 A/K döngüsü uygulanmış ve oral gavaj ile  $\alpha$  lipoik asit 100 mg/kg/gün dozunda 2cc zeytinyağında çözdürülerek verilmiştir.

Çalışmanın birinci evresinde bir haftanın sonunda, ikinci evresinde ise dört haftanın sonunda 50 mg/kg Ketamin HCl+10 mg/kg Ksilazin HCl enjeksiyonu ile anestezi altında enjektörle deneklerin kalplerine girilerek tam kan için heparinli tüplere ve serum için jelli tüplere yaklaşık 8-10 cc kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan

örneklerinden bir kısmı lökositlerin sayımının yapılması için hiçbir işleme tabi tutulmadan tam kan olarak ayrılmış ve periferik yaymaları yapılmıştır. Geriye kalan kan örneklerinden aspartataminotransferaz (AST), alaninaminotransferaz (ALT), üre, kan üre azotu (BUN), kreatinin, kortizol, melatonin, total antioksidan kapasite, total oksidan seviye parametrelerinin ölçülmesi için 4°C'de 5000 rpm'de 10 dakika santrifüjleme işlemiyle serum elde edilmiştir. Serumda AST, ALT, üre, BUN, kreatinin, kortizol parametreleri kan alındıktan 24 saat sonra ölçülmüş, melatonin ile total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidan seviye (TOS) ölçümleri yapılmaya kadar serum, -20 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır. AST, ALT, üre, BUN, kreatinin, kortizol, melatonin, total antioksidan kapasite ve total oksidan seviye Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır.

### **3.2. AST, ALT, Üre, BUN, Kreatinin Analizi**

Roche firmasına ait Cobas c 501 otoanalizöründe Roche firmasına ait, sırasıyla 0764949, 0764957, 4460715, 4810716 katalog numaralı kitler kullanılarak çalışılmıştır.

### **3.3. Kortizol Analizi**

Roche firmasına ait Cobas e 601 otoanalizöründe Roche firmasına ait 1875116 kataloğ numaralı kitler kullanılarak çalışılmıştır.

### **3.4. Melatonin**

Melatonin seviyesi Cusabio Biotech Co. Ltd. firmasına ait CSB-E13433R katalog numaralı kit kullanılarak Trinity Biotech Captia Reader Elisa okuyucusunda elde

edilmiştir.

### **3.5. Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidan Seviye Analizi**

Total antioksidan kapasite Rel Assay RL0017, total oksidan seviye ise, Rel Assay RL0024 katalog numaralı kitler (Rel Assay Diagnostics Mega Tıp San. Tic. Ltd. Şti.) kullanılarak Trinity Biotech Captia Reader Elisa okuyucusunda elde edilmiştir.

### **3.6. Lökositlerin Sayımı**

Akyuvar pipetinin 1 çizgisine kadar kan çekilmiş, üzeri ampul bölümünün yukarısında bulunan 11 sayısına kadar Türk eriyiği ile tamamlanmış ve 5 dakika çalkalanmıştır. Bir iki damla kan atılmıştır. Thoma lamında sayma kamarası doldurulmuş ve 3-5 dakika hücrelerin çökmesi için beklenmiştir. Thoma sayma lamında bir büyük kare üzerine düşen lökositlerin tümü sayılmıştır (Konuk, 1991).

Akyuvar formülü için Konuk 1991'in bildirdiği yöntemle boyanmıştır. İmmersiyon objektifi ile inceleme yapılarak 100 hücre sayılmış ve akyuvar yüzdeleri hesaplanmıştır.

### **3.7. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizde SPSS for Windows 11.5 standart sürümü kullanılmıştır. Gruplar arasında farkın değerlendirilmesi One-way ANOVA ile yapılmıştır. Eğer bu testte önemli farklılık ortaya çıkmış ise Duncan's multiple range testi kullanılarak post-hoc değerlendirme yapılmış ve  $P < 0,05$  ise anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Tüm parametrelerin gruplara ait ortalama değerleri aşağıdaki tablolarda verilmiştir. Gruplar arasında çalışmanın birinci evresinde kreatinin, AST, ALT, TOS, TAK, kortizol, melatonin ve lökosit seviyelerinde, çalışmanın ikinci evresinde ise monosit, ALT, TAK, kortizol, melatonin seviyelerinde bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 4.1** Bir haftalık ve dört haftalık dönemlerin başlangıç ve bitimindeki hayvan ağırlık ortalamaları

GRUP	BİR HAFTALIK DÖNEM		DÖRT HAFTALIK DÖNEM	
	İlk tartım ağırlık ortalamaları (gr)	Son tartım ağırlık ortalamaları (gr)	İlk tartım ağırlık ortalamaları (gr)	Son tartım ağırlık ortalamaları (gr)
	MEANS±SE	MEANS±SE	MEANS±SE	MEANS±SE
KG	286,50±5,88	353,33±6,41	309,33 ±20,48	391,33±20,34
AZG	290,50±5,77	322,50±9,16	287,50±16,96	350,66±21,56
KZG	297,50±7,93	331,83±9,09	298,66±7,39	329,33±8,44
ASG	295,83±8,84	336,66±12,36	271,16±20,71	330,00±15,31
KSG	298,83±7,70	324,83±8,61	275,83±11,95	308,16±15,08
ALG	300,00±4,97	322,33±6,42	239,00±6,15	291,00±12,42*
KLG	291,50±4,34	337,66±8,21	317,66±8,70	348,00±10,22

### 4.1. Üre, BUN ve Kreatinin Düzeyleri

Grupların çalışmanın bir haftalık döneminde üre düzeylerine göre değerlendirilmesinde Tablo 4.2 görüldüğü gibi sadece KSG’de kontrol grubu ile ASG’ye göre önemli düzeyde ( $P<0,05$ ) bir azalma vardır. Diğer gruplar kontrol grubu ile benzerdir. Dört haftalık dönemde ise AZG ve KZG arasında ayrıca ASG ve KSG arasında önemli farklılık bulunmaktadır. Karanlık uygulaması, dört haftalık dönemde bir haftalık dönemin aksine, üre değerini arttırmıştır.

Grupların bir haftalık döneminde BUN düzeylerine göre değerlendirilmesinde Tablo 4.2 görüldüğü gibi sadece KSG’de kontrol grubu ile ASG’ye göre önemli düzeyde ( $P<0,05$ ) bir azalma vardır. Diğer gruplar kontrol grubu ile benzerdir. Dört

haftalık dönemde ise AZG ve KZG arasında ayrıca ASG ve KSG arasında önemli farklılık bulunmaktadır. Karanlık uygulaması, dört haftalık dönemde bir haftalık dönemin aksine, BUN değerini arttırmıştır.

Çalışmanın bir haftalık döneminde kreatinin parametresinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Çalışmanın dört haftalık döneminde ise kreatinin değerinde Tablo 4.2 görüldüğü gibi KZG’de anlamlı ( $P<0,001$ ) bir yükselme tespit edilmiştir. Diğer gruplar kontrol grubu ile benzer bulunmuştur.

**Tablo 4.2** Bir ve dört hafta süre ile uygulanan fotoperiyot değişikliğinin üre, BUN ve kreatinin değerlerine etkisi

GRUP	BİR HAFTALIK DÖNEM			DÖRT HAFTALIK DÖNEM		
	Üre (mg/dl) MEANS±SE	BUN (mg/dl) MEANS±SE	Kreatinin (mg/dl) MEANS±SE	Üre (mg/dl) MEANS±SE	BUN (mg/dl) MEANS±SE	Kreatinin (mg/dl) MEANS±SE
<b>KG</b>	63,63±1,68 <sup>a*</sup>	29,73±0,78 <sup>a*</sup>	0,29±0,01	69,06±1,02 <sup>abc*</sup>	32,27±0,47 <sup>abc*</sup>	0,35±0,01 <sup>b***</sup>
<b>AZG</b>	59,76±1,90 <sup>a*</sup>	27,92±0,89 <sup>a*</sup>	0,30±0,02	65,01±2,20 <sup>bc*</sup>	30,38±1,03 <sup>bc*</sup>	0,35±0,01 <sup>b***</sup>
<b>KZG</b>	55,56±1,29 <sup>ab*</sup>	25,96±0,60 <sup>ab*</sup>	0,32±0,00	76,21±6,98 <sup>a*</sup>	35,61±3,26 <sup>a*</sup>	0,44±0,02 <sup>a***</sup>
<b>ASG</b>	61,53±3,25 <sup>a*</sup>	28,75±1,51 <sup>a*</sup>	0,29±0,01	62,90±2,98 <sup>c*</sup>	29,39±1,39 <sup>c*</sup>	0,31±0,01 <sup>b***</sup>
<b>KSG</b>	50,00±3,39 <sup>b*</sup>	23,36±1,58 <sup>b*</sup>	0,29±0,00	75,51±3,25 <sup>ab*</sup>	35,29±1,51 <sup>ab*</sup>	0,34±0,01 <sup>b***</sup>
<b>ALG</b>	56,45±3,58 <sup>ab*</sup>	26,37±1,67 <sup>ab*</sup>	0,34±0,01	60,93±2,35 <sup>c*</sup>	28,47±1,10 <sup>c*</sup>	0,32±0,01 <sup>b***</sup>
<b>KLG</b>	58,96±2,12 <sup>a*</sup>	27,55±0,99 <sup>a*</sup>	0,27±0,01	69,53±1,81 <sup>abc*</sup>	32,49±0,84 <sup>abc*</sup>	0,35±0,01 <sup>b***</sup>
<b>P değeri</b>	0,019	0,019	0,091	0,019	0,019	0,000

a,b,c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir.

\*:p<0,05 \*\*:p<0,01\*\*\*:p<0,001

KG: Kontrol grubu

KSG: Karanlığı uzatılmış su grubu

AZG: Aydınlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

ALG: Aydınlığı uzatılmış lipoik asit grubu

KZG: Karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

KLG: Karanlığı uzatılmış lipoik asit grubu

ASG: Aydınlığı uzatılmış su grubu

## 4.2. ALT ve AST Düzeyleri

Çalışmanın dört haftalık döneminde AST, hem bir hem de dört haftalık döneminde ALT değerinde bir değişiklik olmamıştır.

Çalışmanın dört haftalık döneminde AST’de Tablo 4.3 görüldüğü gibi KZG’de anlamlı ( $P<0,01$ ) bir artış tespit edilmiştir. KLG, AZG, ASG, KSG, ALG

kontrol grubu ile benzer olarak değerlendirilmiştir.

**Tablo 4.3** Bir ve dört hafta süre ile uygulanan fotoperiyot değişikliğinin AST ve ALT değerlerine etkisi

GRUP	BİR HAFTALIK DÖNEM		DÖRT HAFTALIK DÖNEM	
	ALT(U/L) MEANS ±SE	AST(U/L) MEANS ±SE	ALT(U/L) MEANS ±SE	AST(U/L) MEANS ±SE
KG	57,51±4,78	154,70±10,74	57,06±2,91	134,81±7,39 <sup>bc**</sup>
AZG	51,15±3,16	165,25±18,03	62,31±8,23	138,98±12,32 <sup>bc**</sup>
KZG	52,03±2,90	166,15±22,02	56,51±6,26	178,30±9,02 <sup>a**</sup>
ASG	50,90±2,92	157,8±12,40	61,35±4,16	134,4±11,87 <sup>bc**</sup>
KSG	53,55±3,65	151,45±10,48	57,28±3,35	149,13±10,32 <sup>b**</sup>
ALG	54,46±4,11	154,36±7,05	62,60±2,40	116,71±6,55 <sup>c**</sup>
KLG	52,86±3,86	159,11±17,87	64,06±5,53	140,16±10,81 <sup>bc**</sup>
<b>P değeri</b>	0,884	0,990	0,888	0,007

a,b,c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir.

\*:p<0,05 \*\*:p<0,01\*\*\*:p<0,001

KG: Kontrol grubu

AZG: Aydınlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

KZG: Karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

ASG: Aydınlığı uzatılmış su grubu

KSG: Karanlığı uzatılmış su grubu

ALG: Aydınlığı uzatılmış lipoik asit grubu

KLG: Karanlığı uzatılmış lipoik asit grubu

### 4.3. Kortizol ve Melatonin Düzeyleri

Çalışmanın hem bir hem de dört haftalık döneminde Tablo 4.4'de görüldüğü gibi kortizol ve melatonin değerlerinde bir değişiklik olmamıştır.

**Tablo 4.4** Bir ve dört hafta süre ile uygulanan fotoperiyot değişikliğinin hormonlara etkisi

GRUP	BİR HAFTALIK DÖNEM		DÖRT HAFTALIK DÖNEM	
	Kortizol(ug/dl) MEANS ±SE	Melatonin(ng/ml) MEANS ±SE	Kortizol(ug/dl) MEANS ±SE	Melatonin(ng/ml) MEANS ±SE
KG	0,72±0,27	20,91±0,55	0,90±0,20	19,92±0,60
AZG	1,17±0,17	19,93±0,87	1,03±0,35	18,94±0,60
KZG	1,10±0,18	19,81±0,70	1,06±0,29	19,53±0,92
ASG	1,05±0,21	20,28±0,50	1,08±0,26	20,00±0,62
KSG	1,52±0,33	19,79±0,25	0,74±0,24	19,50±0,65
ALG	1,17±0,41	19,75±0,72	0,85±0,24	20,27±0,59
KLG	1,29±0,30	18,68±0,59	0,83±0,21	18,93±0,73
<b>P değeri</b>	0,624	0,371	0,956	0,751

KG: Kontrol grubu

AZG: Aydınlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

KZG: Karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

ASG: Aydınlığı uzatılmış su grubu

KSG: Karanlığı uzatılmış su grubu

ALG: Aydınlığı uzatılmış lipoik asit grubu

KLG: Karanlığı uzatılmış lipoik asit grubu

#### 4.4. Lökosit Düzeyleri

Çalışmanın bir haftalık döneminde lökosit düzeyleri değişmezken, dört haftalık dönemde Tablo 4.5 görüldüğü gibi ALG ve ASG’de kontrol grubuna göre önemli ( $P<0,05$ ) bir yükselme kaydedilmiştir. Diğer gruplar istatistiksel olarak kontrol grubu ile benzer olmakla birlikte sayısal olarak artış dikkati çekmiştir.

**Tablo 4.5** Bir ve dört hafta süre ile uygulanan fotoperiyot değişikliğinin toplam lökositlere etkisi

GRUP	BİR HAFTALIK DÖNEM	DÖRT HAFTALIK DÖNEM
	Lökosit(adet/ml) MEANS $\pm$ SE	Lökosit (adet/ml) MEANS $\pm$ SE
KG	7566 $\pm$ 1076	5800 $\pm$ 808,7 <sup>c*</sup>
AZG	7550 $\pm$ 923,3	7483 $\pm$ 594,9 <sup>abc*</sup>
KZG	7633 $\pm$ 791,0	6866 $\pm$ 282,4 <sup>bc*</sup>
ASG	7450 $\pm$ 625,4	8183 $\pm$ 820,3 <sup>ab*</sup>
KSG	6550 $\pm$ 761,4	7633 $\pm$ 817,9 <sup>abc*</sup>
ALG	7450 $\pm$ 1204	9333 $\pm$ 1106 <sup>a*</sup>
KLK	7050 $\pm$ 872,8	6083 $\pm$ 313,4 <sup>bc*</sup>
<b>P değeri</b>	0,980	0,025

a,b,c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir.

\*:p<0,05 \*\*:p<0,01\*\*\*:p<0,001

KG: Kontrol grubu

KSG: Karanlığı uzatılmış su grubu

AZG: Aydınlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

ALG: Aydınlığı uzatılmış lipoik asit grubu

KZG: Karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

KLK: Karanlığı uzatılmış lipoik asit grubu

ASG: Aydınlığı uzatılmış su grubu

#### 4.5. Lenfosit, Nötrofil ve Monosit Düzeyleri

Çalışmanın bir haftalık döneminde grupların lenfosit düzeylerine göre değerlendirilmesinde Tablo 4.6’da görüldüğü gibi lenfosit yüzdesi, kontrol grubuna göre bütün gruplarda artmıştır. Çalışmanın dört haftalık döneminde ise, lenfosit yüzdesi tüm gruplarda kontrol grubu ile benzerdir. Ancak KSG’de ASG’ye göre bir artış vardır.

Çalışmanın bir haftalık döneminde grupların nötrofil düzeylerine göre değerlendirilmesinde Tablo 4.6’da görüldüğü gibi nötrofil yüzdesinde ASG dışındaki tüm gruplarda kontrol grubuna göre düşme kaydedilmiştir. ASG’de KSG’den önemli



derecede yüksektir. Dört haftalık dönemde ise ASG’de KSG’den önemli derecede yüksektir. Bunun dışında tüm gruplar kontrol grubu ile benzer olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmanın bir haftalık döneminde grupların monosit düzeylerine göre değerlendirilmesinde Tablo 4.6’da görüldüğü gibi monosit yüzdesinde tüm gruplarda kontrol grubuna göre önemli ( $P<0,01$ ) bir düşme kaydedilmiştir. Ancak dört haftalık dönemde bir değişiklik olmamıştır.

**Tablo 4.6** Bir ve dört hafta süre ile uygulanan fotoperiyot değişikliğinin lökosit yüzdelere etkisi

GRUP	BİR HAFTALIK DÖNEM			DÖRT HAFTALIK DÖNEM		
	Lenfosit (%) MEANS±SE	Nötrofil (%) MEANS ±SE	Monosit (%) MEANS ±SE	Lenfosit (%) MEANS ±SE	Nötrofil (%) MEANS ±SE	Monosit (%) MEANS ±SE
KG	64,16±2,52 <sup>****</sup>	32,00±2,06 <sup>****</sup>	3,83±0,60 <sup>a**</sup>	78,83±1,32 <sup>ab*</sup>	18,83±0,94 <sup>abc*</sup>	2,33±1,20
AZG	78,16±3,35 <sup>ab****</sup>	20,16±3,10 <sup>bc****</sup>	1,50±0,42 <sup>bc**</sup>	74,00±1,61 <sup>b*</sup>	24,33±1,83 <sup>a*</sup>	1,66±0,55
KZG	82,66±2,53 <sup>****</sup>	15,33±2,30 <sup>****</sup>	2,00±0,44 <sup>bc**</sup>	70,83±4,79 <sup>b*</sup>	26,00±4,69 <sup>a*</sup>	3,16±0,70
ASG	72,16±3,79 <sup>b****</sup>	26,16±3,47 <sup>ab****</sup>	2,33±0,42 <sup>b**</sup>	73,83±2,05 <sup>b*</sup>	22,83±2,40 <sup>ab*</sup>	3,33±1,05
KSG	84,50±2,06 <sup>****</sup>	12,66±2,13 <sup>****</sup>	2,83±0,30 <sup>b**</sup>	84,83±3,26 <sup>a*</sup>	13,00±2,58 <sup>*</sup>	2,16±1,07
ALG	86,50±2,01 <sup>****</sup>	12,83±2,05 <sup>****</sup>	0,66±0,21 <sup>c**</sup>	80,83±5,00 <sup>ab*</sup>	18,00±4,80 <sup>abc*</sup>	1,16±0,60
KLG	83,66±2,10 <sup>****</sup>	14,33±2,18 <sup>****</sup>	1,66±0,55 <sup>bc**</sup>	84,83±1,66 <sup>a*</sup>	14,00±1,61 <sup>bc*</sup>	1,16±0,30
P değeri	0,000	0,000	0,001	0,015	0,027	0,390

a,b,c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir.

\*:p<0,05 \*\*:p<0,01\*\*\*:p<0,001

KG: Kontrol grubu

AZG: Aydınlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

KZG: Karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

ASG: Aydınlığı uzatılmış su grubu

KSG: Karanlığı uzatılmış su grubu

ALG: Aydınlığı uzatılmış lipoik asit grubu

KLG: Karanlığı uzatılmış lipoik asit grubu

#### 4.6. TAK ve TOS Düzeyleri

Çalışmanın bir haftalık döneminde TOS, hem bir hem de dört haftalık dönemde TAK değerinde bir değişiklik olmamıştır.

Çalışmanın dört haftalık döneminde TOS düzeylerine göre değerlendirilmesinde Tablo 4.7 görüldüğü gibi ALG ve KLG’de kontrol grubuna göre düşme tespit edilmiştir. Diğer gruplar kontrol grubu ile benzer görünmekle birlikte TOS KZG’de

AZG'ye göre önemli düzeyde ( $P<0,05$ ) yüksek bulunmuştur.

**Tablo 4.7** Bir ve dört hafta süre ile uygulanan fotoperiyot değişikliğinin TAK ve TOS'a etkisi

GRUP	BİR HAFTALIK DÖNEM		DÖRT HAFTALIK DÖNEM	
	TAK	TOS	TAK	TOS
	(mmol/troloxequiv/L)	( $\mu\text{mol}/\text{H}_2\text{O}_2\text{equiv/L}$ )	(mmol/troloxequiv/L)	( $\mu\text{mol}/\text{H}_2\text{O}_2\text{equiv/L}$ )
	MEANS $\pm$ SE	MEANS $\pm$ SE	MEANS $\pm$ SE	MEANS $\pm$ SE
KG	1,17 $\pm$ 0,01	7,91 $\pm$ 2,40	1,23 $\pm$ 0,02	5,97 $\pm$ 0,61 <sup>ab*</sup>
AZG	1,16 $\pm$ 0,04	6,45 $\pm$ 1,08	1,23 $\pm$ 0,05	4,81 $\pm$ 0,16 <sup>bc*</sup>
KZG	1,19 $\pm$ 0,02	5,87 $\pm$ 1,46	1,29 $\pm$ 0,02	6,55 $\pm$ 0,28 <sup>a*</sup>
ASG	1,14 $\pm$ 0,04	5,10 $\pm$ 0,46	1,26 $\pm$ 0,01	4,88 $\pm$ 0,63 <sup>bc*</sup>
KSG	1,09 $\pm$ 0,04	5,97 $\pm$ 0,66	1,25 $\pm$ 0,03	5,16 $\pm$ 0,15 <sup>bc*</sup>
ALG	1,12 $\pm$ 0,03	5,69 $\pm$ 0,96	1,22 $\pm$ 0,02	4,61 $\pm$ 0,33 <sup>c*</sup>
KLG	1,13 $\pm$ 0,06	8,95 $\pm$ 1,64	1,26 $\pm$ 0,01	4,54 $\pm$ 0,43 <sup>c*</sup>
P değeri	0,746	0,453	0,699	0,018

a,b,c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir.

\*:p<0,05 \*\*:p<0,01\*\*\*:p<0,001

KG: Kontrol grubu

AZG: Aydınlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

KZG: Karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

ASG: Aydınlığı uzatılmış su grubu

KSG: Karanlığı uzatılmış su grubu

ALG: Aydınlığı uzatılmış lipoik asit grubu

KLK: Karanlığı uzatılmış lipoik asit grubu

Tablo 4.8'de görüldüğü gibi bir haftalık dönemde karanlığı uzatılmış grupların kendi içinde yapılan istatistiksel değerlendirmesinde kreatinin değerinin KZG'de KLG'ye göre önemli olmak üzere ( $P<0,05$ ) yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.9'da da görüldüğü gibi bir haftalık dönemde aydınlığı uzatılmış grupların kendi içindeki istatistiksel değerlendirmesinde lenfosit yüzdesi ALG'de ASG'ye göre önemli olmak üzere ( $P<0,01$ ) yüksektir. Nötrofil ve monosit yüzdesi ise ASG'de ALG'ye göre önemli yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.10'a göre dört haftalık dönemde karanlığı uzatılmış grupların istatistiksel değerlendirilmesinde AST, KLG'ye göre önemli yüksektir. Kreatinin ve TOS değeri KZG'de diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Lenfosit yüzdesi KZG'de düşük diğer iki grupta benzer, nötrofil yüzdesi ise KZG'de yüksek diğer iki grupta benzer olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.11'e göre dört haftalık dönemde aydınlığı uzatılmış grupların değerlendirilmesinde fark bulunmamıştır ( $P>0,05$ ).

**Tablo 4.8 .Bir haftalık dönemde karanlığı uzatılmış grupların parametre ortalamaları**

PARAMETRE	KSG	KZG	KLG	P
	MEANS $\pm$ SE	MEANS $\pm$ SE	MEANS $\pm$ SE	
ÜRE (mg/dl)	50,00 $\pm$ 3,39	55,56 $\pm$ 1,29	58,96 $\pm$ 2,12	0,058
BUN (mg/dl)	23,36 $\pm$ 1,58	25,96 $\pm$ 0,60	27,55 $\pm$ 0,99	0,057
ALT (U/L)	53,55 $\pm$ 3,65	52,03 $\pm$ 2,90	52,86 $\pm$ 3,86	0,954
AST (U/L)	151,4 $\pm$ 10,48	166,1 $\pm$ 22,02	159,1 $\pm$ 17,87	0,839
KREATİNİN (mg/dl)	0,29 $\pm$ 0,00 <sup>ab*</sup>	0,32 $\pm$ 0,00 <sup>a*</sup>	0,27 $\pm$ 0,01 <sup>b*</sup>	0,040
KORTİZOL (ug/dl)	1,52 $\pm$ 0,33	1,10 $\pm$ 0,18	1,29 $\pm$ 0,30	0,574
LÖKOSİT(adet/ml)	6550 $\pm$ 761,4	7633 $\pm$ 791,0	7050 $\pm$ 872,8	0,647
LENFOSİT (%)	84,50 $\pm$ 2,06	82,66 $\pm$ 2,53	83,66 $\pm$ 2,10	0,848
NÖTROFİL (%)	12,66 $\pm$ 2,13	15,16 $\pm$ 2,38	14,33 $\pm$ 2,18	0,729
MONOSİT (%)	2,83 $\pm$ 0,30	2,00 $\pm$ 0,44	1,66 $\pm$ 0,55	0,201
TAK (mmol/troloxequiv/L)	1,09 $\pm$ 0,04	1,19 $\pm$ 0,02	1,13 $\pm$ 0,06	0,391
TOS (umol/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> equiv/L)	5,97 $\pm$ 0,66	5,87 $\pm$ 1,46	8,95 $\pm$ 1,64	0,210
MELATONİN (ng/ml)	19,79 $\pm$ 0,25	19,81 $\pm$ 0,70	18,68 $\pm$ 0,59	0,288

a,b,c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir.

\*:p<0,05 \*\*:p<0,01\*\*\*:p<0,001

KG: Kontrol grubu

AZG: Aydınlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

KZG: Karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

ASG: Aydınlığı uzatılmış su grubu

KSG: Karanlığı uzatılmış su grubu

ALG: Aydınlığı uzatılmış lipoik asit grubu

KLG: Karanlığı uzatılmış lipoik asit grubu

**Tablo 4.9** Bir haftalık dönemde aydınlığı uzatılmış grupların parametre ortalamaları

PARAMETRE	ASG MEANS ±SE	AZG MEANS ±SE	ALG MEANS ±SE	P
ÜRE (mg/dl)	61,53±3,25	59,76±1,90	56,45±3,58	0,495
BUN (mg/dl)	28,75±1,51	27,92±0,89	26,37±1,67	0,495
ALT (U/L)	50,90±2,92	51,15±3,16	54,46±4,11	0,721
AST (U/L)	157,8±12,40	165,2±18,03	154,3±7,05	0,841
KREATİNİN (mg/dl)	0,29±0,01	0,30±0,02	0,34±0,01	0,209
KORTİZOL (ug/dl)	1,05±0,21	1,17±0,17	1,17±0,41	0,946
LÖKOSİT (adet/ml)	7450±625,4	7550±923,3	7450±1204,6	0,996
LENFOSİT (%)	72,16±3,79 <sup>b*</sup>	78,16±3,35 <sup>ab*</sup>	86,50±2,01 <sup>a*</sup>	0,019
NÖTROFİL (%)	26,16±3,47 <sup>a*</sup>	20,16±3,10 <sup>ab*</sup>	12,83±2,05 <sup>b*</sup>	0,020
MONOSİT (%)	2,33±0,42 <sup>a*</sup>	1,50±0,42 <sup>ab*</sup>	0,66±0,21 <sup>b*</sup>	0,020
TAK (mmol/troloxequiv/L)	1,14±0,04	1,16±0,04	1,12±0,03	0,811
TOS (umol/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> equiv/L)	5,10±0,46	6,45±1,08	5,69±0,96	0,565
MELATONİN (ng/ml)	20,28±0,50	19,93±0,87	19,75±0,72	0,872

a,b,c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir.

\*:p<0,05 \*\*:p<0,01\*\*\*:p<0,001

KG: Kontrol grubu

AZG: Aydınlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

KZG: Karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

ASG: Aydınlığı uzatılmış su grubu

KSG: Karanlığı uzatılmış su grubu

ALG: Aydınlığı uzatılmış lipoik asit grubu

KLG: Karanlığı uzatılmış lipoik asit grubu

**Tablo 4.10** Dört haftalık dönemde karanlığı uzatılmış grupların parametre ortalamaları

PARAMETRE	KSG MEANS ±SE	KZG MEANS ±SE	KLK MEANS ±SE	P
ÜRE (mg/dl)	75,51±3,25	76,21±6,98	69,53±1,81	0,538
BUN (mg/dl)	35,29±1,51	35,61±3,26	32,49±0,84	0,537
ALT (U/L)	57,28±3,35	56,51±6,26	64,06±5,53	0,542
AST (U/L)	149,1±10,32 <sup>ab*</sup>	178,3±9,02 <sup>a*</sup>	140,1±10,81 <sup>b*</sup>	0,043
KREATİNİN (mg/dl)	0,34±0,01 <sup>b**</sup>	0,44±0,02 <sup>a**</sup>	0,35±0,01 <sup>b**</sup>	0,004
KORTİZOL (ug/dl)	0,74±0,24	1,06±0,29	0,83±0,21	0,652
LÖKOSİT (adet/ml)	7633 ±817,9	6866±282,4	6083±313,4	0,154
LENFOSİT (%)	84,83±3,26 <sup>a*</sup>	70,83±4,79 <sup>b*</sup>	84,83±1,66 <sup>a*</sup>	0,017
NÖTROFİL (%)	13,00±2,58 <sup>b*</sup>	26,00±4,69 <sup>a*</sup>	14,00±1,61 <sup>b*</sup>	0,022
MONOSİT (%)	2,16±1,07	3,16±0,70	1,16±0,30	0,214
TAK (mmol/troloxequiv/L)	1,25±0,03	1,29±0,02	1,26±0,01	0,528
TOS (umol/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> equiv/L)	5,16±0,15 <sup>b**</sup>	6,55±0,28 <sup>a**</sup>	4,54±0,43 <sup>b**</sup>	0,002
MELATONİN (ng/ml)	19,50±0,65	19,53±0,92	18,93±0,73	0,833

a,b,c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir.

\*:p<0,05 \*\*:p<0,01\*\*\*:p<0,001

KG: Kontrol grubu

AZG: Aydınlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

KZG: Karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

ASG: Aydınlığı uzatılmış su grubu

KSG: Karanlığı uzatılmış su grubu

ALG: Aydınlığı uzatılmış lipoik asit grubu

KLG: Karanlığı uzatılmış lipoik asit grubu

**Tablo 4.11** Dört haftalık dönemde aydınlığı uzatılmış grupların parametre ortalamaları

PARAMETRE	ASG MEANS ±SE	AZG MEANS ±SE	ALG MEANS ±SE	P
ÜRE (mg/dl)	62,90±2,98	65,01±2,20	60,93±2,35	0,538
BUN (mg/dl)	29,39±1,39	30,38±1,03	28,47±1,10	0,537
ALT (U/L)	61,35±4,16	62,31±8,23	62,60±2,40	0,986
AST (U/L)	134,4±11,87	138,9±12,32	116,7±6,55	0,318
KREATİNİN (mg/dl)	0,31±0,01	0,35±0,01	0,32±0,01	0,194
KORTİZOL (ug/dl)	1,08±0,26	1,03±0,35	0,85±0,24	0,841
LÖKOSİT (adet/ml)	8183±820,3	7483±594,0	9333±1106,8	0,339
LENFOSİT (%)	73,83±2,05	74,00±1,61	80,83±5,00	0,254
NÖTROPİL (%)	22,83±2,40	24,33±1,83	18,00±4,80	0,385
MONOSİT (%)	3,33±1,05	1,66±0,55	1,16±0,60	0,149
TAK (mmol/troloxequiv/L)	1,26±0,01	1,23±0,05	1,22±0,02	0,684
TOS (umol/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> equiv/L)	4,88±0,63	4,81±0,16	4,61±0,33	0,893
MELATONİN (ng/ml)	20,00±0,62	18,94±0,60	20,27±0,59	0,287

KG: Kontrol grubu

AZG: Aydınlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

KZG: Karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubu

ASG: Aydınlığı uzatılmış su grubu

KSG: Karanlığı uzatılmış su grubu

ALG: Aydınlığı uzatılmış lipoik asit grubu

KLK: Karanlığı uzatılmış lipoik asit grubu

## 5. TARTIŞMA

Aminoasitler ve başka kaynaklardan gelen azot bileşikleri üre ya da ürik asit, amonyum olarak atılmaktadır. Üre molekülünün içindeki azotlardan biri serbest amonyak diğeri ise aspartattan elde edilir (Tokullugil ve ark., 1997; Sözbilir ve Bayşu, 2008). Üre sentezi karaciğerde olmakta ve kan dolaşımı ile böbreklere taşınmaktadır. Üre böbrek geçişinde glomerüler filtrasyona ve reabsorbisyona uğramaktadır. Glukagon, glukokortikoidler, uzun süren açlık, proteinden zengin beslenme, N-asetil glutamat üre sentezini arttırmaktadır (Konukoğlu, 2006). BUN ürenin içindeki azottur. BUN azalmış etkili dolaşım hacminin bir göstergesidir. Birçok böbreklerle ilgili olmayan nedenler BUN değerini değiştirebilir (Aksu, 2005). Dehidratasyon, böbrek yetmezliği, gastrointestinal kanama, azalmış idrar akımı, yüksek proteinli diyet, steroidler ve tetrasiklinler gibi ilaçların kullanımı, katabolik durumlar BUN seviyesini arttırabilir. Azaltan nedenler ise karaciğer hastalığı, açlık, anabolik durumlar, poliüri, gebelik, düşük proteinli diyet, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu gibi durumlardır (Akpolat ve Utaş, 2006; Konukoğlu, 2006). Yaptığımız çalışmanın dört haftalık ikinci evresinde üre, BUN değerlerinde karanlığı uzatılmış gruplarda aydınlığı uzatılmış gruplara göre yükselme tespit edilmiştir. Bu artışın karanlığı uzatılmış gruplarda gerçekleştiği ve deney hayvanlarının gece aktif olduğu düşünüldüğünde; aktif olan süre arttıkça enerji gereksiniminin artması nedeniyle karbonhidrat olmayan kaynaklardan glukoz sentezinin fazlaştırılarak glukoneogenezise katkı sağlamak amacıyla aminoasit katabolizmasının arttığı ve dolayısıyla üre, BUN değerinin yükseldiği düşünülmektedir. Ürenin sezonsal ritmi ile ilgili keçilerde yapılmış bir çalışmada (Piccione, 2007) belirli bir ritim olmadığı gösterilmiştir. Ancak deneysel modelli fotoperiyot değişikliklerinin üre, BUN değerlerine etkisini gösteren çalışmalara rastlanılamamıştır. Uyguladığımız gün aşırı intervale sahip fotoperiyot değişikliği nedeniyle çalışmamız literatürde bir ilk niteliğindedir.

Kreatin sentezi böbrekte başlar. Kreatin kasa taşıyıcı bir sistem aracılığı ile

girer. Kreatin, glomerüllerden filtre edilmekte, fakat büyük miktarlarda proksimal tübüllerden geri emilmektedir. Oluşan kreatin % 2 oranında kreatinine çevrilir. Ancak kreatinin miktarı kas kitlesine bağlı olmaktadır. Günlük kreatinin miktarı sabit olup protein metabolizması ve hidrasyondan etkilenmemektedir. Et ile beslenme, akut enfeksiyon, yaralanma, emosyonel stres, ağır egzersiz, akut kas hasarı ve kas kitlesinin artması durumunda kreatinin seviyesi artmaktadır (Konukoğlu, 2006; Akpolat ve Utaş, 2006). Serum kreatinin seviyesi böbrek fonksiyonların bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu seviye böbrek hastalıklarında artmaktadır. Çalışmamamızın dört haftalık ikinci evresinde zeytinyağı grubunda kreatinin değerlerinde yükselme olmuştur. Bu yükseliş oksidatif stres bağımlı olabilir. Ayrıca hayvanların aktif süresinin artması nedeniyle daha çok hareketli olmalarıyla kas kitlesi aktivitesinin artmış olabileceği ve kreatinin değerinin yükselmiş olabileceği de düşünülebilir.

$\alpha$ -Aminoasitlerin  $\alpha$  keto asitlere dönüşümünü sağlayan enzimler transaminazlar olarak adlandırılmaktadır. Bunlardan tanı amaçlı yaygın kullanımı bulunan iki enzim; ALT ve AST'dir (Çetin 1996; Yıldız 2010). Her iki enzim intraselüler enzimdir ve yüksek oranlarda hepatositlerde bulunmaktadır. Bu enzimler karbonhidrat olmayan kaynaklardan glukoz sentezini arttırarak glukoneogenezise etki ederler (Aksu, 2005). AST vücutta yoğun olarak sırasıyla kalp, karaciğer, iskelet kası, böbrek, pankreas, dalak, akciğer, eritrosit ve serumda bulunmaktadır. ALT ise en fazla karaciğerde bulunurken böbrek, kalp, iskelet kası, pankreas, dalak, akciğer, eritrosit ve serumda ise daha az miktarlarda bulunmaktadır (Aksu 2005; Yıldız, 2010). AST aminoasit katabolizması sırasında aspartat oluşumu için çalışır. Aminoasit katabolizması anında amino gruplarını glutamattan oksaloasetata transfer eder ve oluşan aspartat üre döngüsüne girer. ALT ise aminoasit katabolizması sırasında glutamat sentezinde görev alır. Oluşan glutamat aleninden azot toplayıcısı gibi çalışır (Tokullugil ve ark., 1997). Serum ALT ve AST seviyeleri karaciğerin hemen bütün hastalıklarında artış gösterdiği bilinmektedir (Aksu 2005; Yıldız, 2010). Özellikle viral hepatitlerde, hepatik nekroz ve iskemik hepatitde artma gösterdikleri belirtilmektedir (Aksu, 2005). Ayrıca diyabetli hastalarda ve obez bireylerde aminotransferazların arttığı bildirilmektedir (Yıldız, 2010). Diyetle aşırı yağ tüketimi

sonrasında karaciğer, yağ dokudan mobilize olan yağ asitleri ile dolar. Yağ asitlerinin yıkımı sırasında oluşan ve giderek artan karaciğerdeki asetil CoA'lar pirüvat dehidrogenazı inhibe edip, pirüvat karboksilazı aktive ederler. Aktive olan pirüvat karboksilaz, pirüvatı oksaloasetata çevirir. Oluşan oksaloasetat Trisikarboksilik Asit Döngüsü yerine karaciğerde glukoneogenesis için kullanılır. Oksaloasetatdan AST ile transaminasyonu sonucu aspartat elde edilir (Harvey ve ark., 2007). Çalışmamızın dört haftalık evresinde AST parametresinde anlamlı bir değişiklik olmuş ve AST değerinin KZG'de arttığı tespit edilmiştir. Zeytinyağı grubundaki AST yükselişinin, glukoneogenesis nedeniyle artan aminoasit katabolizması sonrasında oksaloasetatdan aspartat oluşumunu arttırmak amacıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Bunun yanında hepatositlerdeki yağ asidi oksidasyonu sırasında ortaya çıkan oksidatif stres ürünlerinin hepatosit hasarına neden olabileceği ve bu hasarla hepatosit permeabilitesinin artarak AST'nin hücre dışına çıkabileceği ve serum düzeyini yükseltebileceğini de (Uygun ve Polat, 2009) akla getirmektedir. Aynı grupta oksidatif stresin oluştuğuna bir işaret olan TOS'da sayısal olarak artış göstermiştir. Karanlığı uzatılmış ve zeytinyağı verilmiş başka bir grup olan KLG'de AST değerinin kontrol gruba benzer bulunmasının nedeni ise lipoik asidin karaciğerde hasara bağlı AST'de meydana gelen değişikliklikleri düzeltme etkisine bağlanabilir (Zacharias, 2003; Kumar ve ark., 2006). Karaca'nın (2007) yaptığı bir çalışmada 100 mg/kg/gün verilen lipoik asidin AST meydana gelen artışı düşürdüğü saptanmıştır.

Kandaki glukokortikoidlerin seviyesi sirkadiyen bir ritim gösterir. Glukokortikoidlerden olan kortizolün salınımı hipotalamik – pitüiter – adrenal aksın kontrolü altında olmaktadır. Bu hipotalamik – pitüiter – adrenal yolda bazı faktörler kortizol sentezlenmesini ve salınımını etkilemektedir (Johansson ve ark, 2003). Bu faktörlerden birincisi fizyolojik ve psikolojik strestir (Johansson ve ark, 2003; Kılıçoğlu ve Gülcan, 2007). Stres anında hipotalamustan CRH salgılanır ve CRH ön hipofizden ACTH salgılanmasını uyarır. ACTH da adrenal kortekste kortizol yapım ve salınımının artmasına neden olur. İkinci faktör ise ışıktır. Kortizol salınımı diurnal bir ritmin kontrolündedir. Bu ritmi sağlayan CRH'dir. Kanda kortizol seviyesi sabaha karşı en üst, gece ise en alt düzeydedir (Kılıçoğlu ve Gülcan, 2007). Kortizol hormonu fizyolojik dengelerdeki herhangi bir değişimde organizmayı korumaktadır



(Ceylan ve ark., 2002). Lemos ve arkadaşları, maymunlarda yaptığı 8/16 A/K, 12/12 A/K, 16/8 A/K fotoperiyodik modülasyonlarının 24 saatlik plazma kortizol ritmine etkisini araştırdıkları çalışmada saatte bir kortizol seviyesini ölçmüşler ve 8/16 A/K fotoperiyotdaki deney hayvanlarının 24 saatlik kortizol paterninin diğer gruplara göre maksimum düzeyde daha fazla kaldığını tespit etmişlerdir (Lemos ve ark., 2009). Başka bir çalışmada Johansson ve arkadaşları (Johansson ve ark., 2003) keçilerde sezonsal kortizol seviyelerini araştırmak amacıyla 24 saat boyunca 2 saat aralıklarla kan numunelerini almışlar ve kış mevsimi benzeri fotoperiyot uygulamasında serum kortizol seviyeleri erken bahar, geç bahar, yaz ve geç sonbahar benzeri fotoperiyot uygulamalarına göre daha fazla yüksek kaldığını göstermişlerdir. Kış aylarındaki bu yüksekliğin gece yarısından sonra daha belirgin olduğunu ifade etmişlerdir. Kortizol seviyelerinde mevsimsel değişiklikler kaydetmelerine rağmen; yılın herhangi bir zamanında kısa günde veya uzun günde ışıkların açılıp kapatılmasından sonraki zaman dilimlerinde kortizol seviyelerinin herhangi bir farklılık göstermediğini belirtmişlerdir. Yine Pawlak ve arkadaşları (Pawlak ve ark., 2009) hamsterlerde fotoperiyot ilişkili değişiklikleri araştırmışlar, kısa ve uzun günde; aydınlık fazın başlangıcında kortizol seviyelerini ölçmüşlerdir. Kısa günde uzun güne göre daha yüksek konsantrasyonlar elde etmişlerdir. Bu yükselişi kısa gün uzunluğuna maruz kalmanın hamsterlerde kronik stres olarak algılanmasına bağlamışlardır. Bu çalışmalardan farklı olarak Gutzler ve arkadaşları (Gutzler ve ark., 2009) hamsterlerde 14/10 A/K ve 8/16 A/K fotoperiyotları uygulamışlar; karanlık evre başlamadan 3 saat önce saatlik kan almaya başlamışlar ve karanlık evrenin 4. saatine kadar devam etmişlerdir. Işıklar kapatıldıktan 2 ve 3 saat sonra kortizol konsantrasyonları kısa gün fotoperiyot uygulamasında uzun gün fotoperiyod uygulamasına göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Kısa güne maruz kalma ile kortizol seviyesinin azaldığını kortizol ritminin baskılandığı sonucuna varmışlardır. Bu farklılığa kısa güne maruz kalmanın hipotalamik – pitüiter – adrenal yol aktivitesindeki herhangi bir değişikliğin neden olabileceğini savunmuşlardır. Ancak çalışmaların çoğunluğu kısa günde kortizol seviyesinin daha yüksek olduğu kanısındadır. Çalışmamızda fotoperiyot değişikliğinin kortizol salınım döngüsünde bir değişikliğe yol açmadığını, bütün gruplardaki hormon düzeylerinin hemen hemen aynı seviyede seyrettiğini saptadık. Bu nedenle çalışmamızda uygulanan fotoperiyot

değişikliği ritim ve süresinin hayvanlarda metabolik strese yol açmadığını düşünmekteyiz. Ancak çalışmamız bu çalışmalardan karanlık evrenin sonunda tek numune alınmasıyla farklılık göstermektedir. Bu çalışmalarda özellikle örneklerin sık aralıklarda toplandığı veya kortizolün bu amaçla sorgulandığı durumlarda, daha anlamlı veya daha sabit günlük varyasyon gösterdiği ve numunelerin hem aydınlık hem de karanlık fazda toplandığı göz önüne alındığında; gruplardan karanlık evre sonunda, tek ölçüm yapılması ve çalışmamızın günaşırı değişen fotoperiyot ritmine sahip olması ile ilişkilendirilebilir.

Melatonin, bütün canlı türlerinde gece sentezlenir ve salgılanır. Melatonin sekresyonu gecenin uzunluğuna bağlıdır. Başka bir deyişle karanlık evre ne kadar uzun ise salgılanması o kadar uzun sürer. Kısa günlerde uzun süreli melatonin salgısı, uzun günlerde ise kısa süreli melatonin salgısı görüldüğü bildirilmektedir (Çam ve Erdoğan, 2003). Gece ışığa maruz kalmanın melatonin salgısını azalttığı ifade edilmektedir (Srinivasan ve ark., 2008). Pawlak ve arkadaşları (Pawlak ve ark., 2009) hamsterlerde fotoperiyot ilişkili değişiklikleri araştırmışlar, kısa ve uzun günde; ışık fazının tam ortasında, ışıklar kapatıldıktan 2 saat sonra, karanlığın ortasında ve ışıkları açmadan 2 saat önce plazma melatonin ölçmüşlerdir. Kısa gün benzeri fotoperiyot uygulanan hamster grubunda melatonin yükselişi karanlığın sonuna doğru gecikmiş, uzun gün benzeri fotoperiyot uygulanan hamster grubundaki yükselişin ise karanlık evrenin yarısında gerçekleştiğini tespit etmişlerdir. Işık fazının ortasında ölçülen plazma melatonin seviyesi kısa günde uzun güne göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Buna karşın karanlığın ortasında ölçülen melatonin seviyelerinde fotoperiyotlar arasında farklılık bulunmamıştır. Yerer'in (Yerer, 2006) yaptığı bir çalışmada ratlara 0/24 A/K, 24/0 A/K, 8/16 A/K, 16/8 A/K, 12/12 A/K fotoperiyotları uygulanmış, 0/24 A/K fotoperiyot uygulanan ratlarda en yüksek plazma melatonin seviyelerini tespit etmiştir. Diğer gruplarda ise ışığa maruziyet arttıkça plazma melatonin seviyeleri azalmış, sürekli ışığa maruz bırakılan hayvan grubundaki melatonin seviyesi ise kontrol grubuna yakın değerde bulunmuştur. Gündüz'ün (Gündüz, 2002) hamsterlerde yaptığı başka bir çalışmada ise kısa gün uygulamasında serum melatonin seviyeleri uzun gün uygulamasına göre daha uzun süre yüksek ölçülmüştür. Kısa gün ve uzun gün uygulamasında karanlık evre süresi

kadar yüksek seyrettiğini tespit edilmiştir. 24 saat boyunca ışığa maruz bırakılan hamster grubunda ise melatonin seviyeleri saatler arasında farklılık göstermemiştir. Edmonds ve arkadaşları (Edmonds ve ark., 1995) ratlarda 10/14 A/K, 12/12 A/K, 14/10 A/K ve 16/8 A/K fotoperiyotlarda melatonin seviyelerini ölçmüşler; ışık esnasında tüm gruplarda melatonin seviyesi bazal seyretmiş, ışık kapatıldıktan bir saat sonra artmaya başlamış ve iki saat içinde yüksek seviyeye ulaşmış ve yükseklik karanlık periyot boyunca devam etmiştir. Özellikle 10/14 A/K deney grubunda ışık başlangıç evresine kadar yüksek kalmış, ışık açıldıktan bir saat sonra belirgin azalmıştır. 16/8 A/K deney grubunda ilk bir saat 20 dakikada bir melatonin seviyelerini ölçmüşler burada da melatonin seviyesi ilk bir saat içinde giderek artmış ve ışıklar açıldıktan 20 dakika sonra belirgin azalmıştır. Çalışmamızda uygulanan fotoperiyot ritmi melatonin salınım döngüsünde bir değişikliğe yol açmamıştır. Çalışmamızın bu çalışmalardan farkı karanlık evrenin sonunda tek numune alınmasıdır. Bu doğrultuda oluşan kanı, ya metabolik ve endokrinolojik döngünün bu uygulamadan izlenebilir özellikte etkilenmediği ya da melatonin seviyesinde olabilecek değişimlerin tek bir ölçümle gözlemlenememiş olabileceği şeklindedir.

Fotoperiyot sezonsal biyolojik fonksiyonların çevredeki değişikliklere fizyolojik adaptasyonunda moderatör role sahiptir (Pawlak ve ark., 2009; Haldar ve Ahmad, 2010). Kısa günlerde total lökosit ile lenfosit, nötrofil ve monosit konsantrasyonları uzun günlere göre daha fazla olduğu bildirilmektedir. Kısa günlerdeki melatonin salınımının fazla olmasının bu etkiye neden olduğu ifade edilmektedir (Wen ve ark., 2007; Presdegast ve ark., 2008). Lökositler temel olarak savunmada rol alırlar. Lökosit sayısında beslenme, egzersiz, adrenalin ve diğer stres koşulları fizyolojik artışa neden olabilir (Bozdoğan, 2000; Akkelle, 2009). Çalışmamızda ikinci evrede toplam lökosit sayılarında AZG ve ALG’de bir artış bulunmuştur. Bu grupların dışındaki diğer gruplarda da kontrol grubuna göre sayısal olarak lökosit sayılarının arttığı dikkati çekmiştir. Bu sonuç fotoperiyot değişimleri ve oral gavaj uygulamaları gibi deneysel metodların tümünün hayvanlarda bir fizyolojik strese yol açtığını düşündürebilir. Ayrıca kısa gün uzun gün uygulamaları arasında bir fark oluşmamıştır. Presdegast ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (Presdegast ve ark., 2008) kısa güne maruz kalan hamsterlarda toplam lenfosit sayıları artmış,

total monosit ve nötrofil sayıları etkilenmemiştir. Bilbo ve arkadaşları (Bilbo ve ark., 2003) da hamsterlerde yaptıkları çalışmada total lökosit sayılarının kısa günde uzun güne göre daha fazla olduğunu ifade etmektedirler.

Oksijenin oksidasyon tepkimelerinde rol almasından dolayı hücreler için yaşamsal bir fonksiyona sahiptir. Ancak yüksek konsantrasyonlardaki oksijenin toksik olması hücreyi risk altına aldığı bilinmektedir (Gökpınar ve ark., 2006). Canlılarda en önemli serbest radikaller oksijenin oluşturduğu radikallerdir (Mercan, 2004). Oksijen indirgendiği reaksiyonlarda son ürün olarak suya dönüşür ve indirgemenin ara basamaklarında reaktif metabolitleri oluşturur (Gökpınar ve ark., 2006). Çalışmamızda karanlığın sonunda aydınlık siklusu başlamadan alınan kanlarda KZG'de TOS seviyesi istatistiksel anlamda kontrol grubu ile fark görünmemekle birlikte sayısal olarak bir artış görülmüştür. Ayrıca karanlığı uzatılmış grupların kendi içinde yapılan istatistiksel değerlendirilmesinde KZG'de anlamlı bir artış mevcuttur. Uzun karanlık periyot ve zeytinyağı grubundaki bu yükselişin nedeninin, deney hayvanı olarak kullanılan ratların gece aktif olmaları nedeniyle karanlığa maruz kaldıkları süre arttıkça aktif oldukları süre artacağından daha fazla enerjiye ihtiyaç duymaları ve bu enerjiyi karşılayabilmek için her gün verilen zeytinyağın enerji kaynağı olarak kullanılmasının daha fazla oksijen kullanımıyla sonuçlanması ve oksijenin suya dönüşmesi sırasında ara ürünlerin ortaya çıkması olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu grupta istatistiksel anlamda olmamakla birlikte sayısal olarak nötrofil artışı mevcuttur. Nötrofil aktivasyonu nedeniyle TOS değerinin artabileceği de akla gelmektedir. Karanlığı uzatılmış ve zeytinyağı içerisinde çözülerek  $\alpha$ -lipoik asit verilen grupta,  $\alpha$ -lipoik asidin antioksidan özelliğinden dolayı herhangi bir yükselme kaydedilmemiş olup aksine kontrol grubuna göre sayısal olarak bir düşüş vardır. Baran ve arkadaşlarının (Baran ve ark., 2000) Fotoperiyot değişimlerinin serbest radikal seviyesine etkisinin araştırdığı bir çalışmada sürekli karanlıkta bırakılan ratlarda genel olarak SOD, CAT ve GSH değerlerinin azaldığı fakat karanlık evrenin 48. saatinde GPX ve 72. Saatinde CAT değerinin arttığı, MDA seviyelerinin çok yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Grup içi istatistiksel değerlendirmede de yaklaşık aynı kanıya ulaştıran sonuçlar elde edilmiştir.

## 6. SONUÇ

Gün aşırı uygulanan fotoperiyot değişiklerinin etkisini ve bir antioksidan olarak  $\alpha$  lipoik asidin koruyuculuğunu görebilmek amacıyla gerçekleştirmiş olduğumuz bu deneme modelinde ;

1- Çalışmamız gün aşırı dönüşümlü fotoperiyot uygulaması tasarımıyla ve bu deneysel modeldeki fotoperiyot çalışmalarında üre, BUN, kreatinin ölçümlerinin ilk yapıldığı literatür çalışması olarak görülmektedir.

2- Gün aşırı dönüşümlü uygulanan 8/16 A/K, 16/8 A/K şeklindeki fotoperiyot değişikliklerinin ratlarda metabolik strese yol açmadığı saptanmıştır.

3- Aktif olan süre arttıkça karbonhidrat olamayan kaynaklardan glukoz sentezini arttırmak amacıyla proteinlerin kullanılması sonucu üre ve BUN değerlerinin karanlığı uzatılmış gruplarda aydınlığı uzatılmış gruplara göre yükseldiğı kanısına varılmıştır.

Dört haftalık evrede karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubunda kreatinin yükselmesi, bu gruptaki sayısal olarak TOS artışı da göz önüne alındığında oksidatif stres nedeniyle olabilir. Ayrıca hayvanların aktif süresinin artması nedeniyle daha çok hareketli olmalarıyla kas kitlesi aktivitesinin artmış olabileceğı ve kreatinin değerinin yükselmiş olabileceğı de düşünülebilir.

4- Çalışmamızda karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubunda AST ve total oksidan seviye/TOS değerinin arttığı tespit edilmiştir. AST'deki bu artış aminoasit katabolizması artmasıyla ilişkilendirilebileceğı gibi fazla zeytinyağı tüketimine bağılı hepatositlerdeki yağ asidi oksidasyonu sırasında meydana gelen oksidatif stres ürünlerinin hepatosit yıkımına neden olarak hepatosit geçirgenliğı artışı nedeniyle AST'nin hücre dışına çıkarak serum düzeyini arttırmasına bağılı oluşabileceğı düşünülmektedir. Karanlığı uzatılmış ve zeytinyağı içinde lipoik asit verilmiş grupta

(KLG) kontrol grubu sınırlarında bir AST düzeyi mevcuttur. Bu tabloda lipoik asidin AST düzeylerinin oluşmasında etkili olan fizyolojik süreçlere olumlu etkisinden bahsedilebilir.

Total oksidan seviyedeki sayısal artış; zeytinyağının enerji kaynağı olarak kullanılmasına bağlı daha fazla oksijen tüketim ve oksijenin suya dönüşmesi sırasında oluşan ara metabolitlerinin ortaya çıkmasına veya karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubundaki artan nötrofil düzeyine bağlı oluşan artmış nötrofil aktivasyonu sonucu üretilen serbest radikallere bağlanabilir.

5- Zeytinyağı antioksidan olarak bilinmesine rağmen, çalışmamızdaki karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubunda total oksidan seviye artışı tespit edilmiştir. Bu tablo ilk bakışta klasik verilerle çelişiyor gözükse de; bir, antioksidan olarak tanımlanan bir maddenin her zaman antioksidan rol oynamayacağı, iki; ortamda serbest yağ moleküllerinin bulunmasının zaten bir oksidasyon faktörü olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, preparatların antioksidan güvenliği tartışılmalı ve bir maddenin hangi aralıklarda ve ortamlarda oksidan, hangi düzey ve durumlarda antioksidan rol oynadığının bilinmesi önemlidir.

6- Numune alım zamanları kapsamında düşünüldüğünde çalışmada uyguladığımız fotoperiyot değişikliği kortizol ve melatonin seviyesini değiştirmemiştir. Bu sonuç, gruplardan karanlık evre sonunda, tek ölçüm yapılması ve çalışmamızın güneşin değişen fotoperiyot ritmine sahip olması ile ilişkilendirilebilir.

7- Çalışmada uzun süre uygulanan fotoperiyot değişikliğinin ve oral gavaj uygulamasının hayvanlarda toplam lökosit arttırdığı gözönüne alındığında vücut direncinin bu durumdan etkilendiği, bu nedenle savunma elemanlarının arttığı düşünülmektedir.

## ÖZET

Bu çalışmada; gün aşırı değiştirilen biyoriyim tarzında uygulanacak fotoperiyodun canlı fizyolojisi ve biyokimyasına etkilerinin araştırılması amacıyla; oksidatif göstergeler, melatonin ve kortizol ile bazı kan parametrelerinin araştırılması hedeflenmiştir. Bunun yanı sıra güncel ve etkin bir antioksidan olarak kabul edilen alfa lipoik asit desteğinin bu sürece etkisi de izlemeye alınmıştır.

Deney hayvanı olarak 84 adet yaklaşık 250-300 gr ağırlıklı, erkek, Sprague-Dawley rat kullanılmıştır. Ratlar 7 eşit gruba ayrılmıştır ve gruplar aşağıdaki şekilde adlandırılmıştır; grup 1: Kontrol grubu (KG) olarak belirlenen ve 12/12 Aydınlık/Karanlık (A/K) döngüsü uygulanan grup. Grup 2: Aydınlığı uzatılmış zeytinyağı grubu (AZG) olarak belirlenen, dönüşümlü olarak bir gün 16/8 A/K, bir gün 12/12 A/K döngüsü uygulanan ve oral gavaj ile 2 cc/kg/gün zeytinyağı verilen grup. Grup 3: Karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubu (KZG) olarak belirlenen, dönüşümlü olarak bir gün 8/16 A/K, bir gün 12/12 A/K döngüsü uygulanan ve oral gavaj ile 2 cc/kg/gün zeytinyağı verilen grup. Grup 4: Aydınlığı uzatılmış su grubu (ASG) olarak belirlenen dönüşümlü olarak bir gün 16/8 A/K, bir gün 12/12 A/K döngüsü uygulanan ve oral gavaj ile 2 cc/kg/gün su verilen grup. Grup 5: Karanlığı uzatılmış su grubu (KSG) olarak belirlenen dönüşümlü olarak bir gün 8/16 A/K, bir gün 12/12 A/K döngüsü uygulanan ve oral gavaj ile 2cc/kg/gün su verilen grup. Grup 6: Aydınlığı uzatılmış lipoik asit grubu (ALG) olarak belirlenen, dönüşümlü olarak bir gün 16/8 A/K, bir gün 12/12 A/K döngüsü uygulanan ve oral gavaj ile  $\alpha$ -lipoik asit 100 mg/kg/gün dozunda 2cc zeytinyağında çözdürülerek verilen grup. Grup 7: Karanlığı uzatılmış lipoik asit grubu (KLG) olarak belirlenen, dönüşümlü olarak bir gün 8/16 A/K, bir gün 12/12 A/K döngüsü uygulanan ve oral gavaj ile  $\alpha$ -lipoik asit 100 mg/kg/gün dozunda 2cc zeytinyağında çözdürülerek verilen grup. Çalışma iki evrede tamamlanmıştır. Birinci evre bir haftalık dönemi, ikinci evre dört haftalık dönemi oluşturmuştur. Birinci evre bittikten sonra yeni hayvanlarla ikinci evreye başlanmıştır. Birinci evrede bir, ikinci evrede ise dört haftanın sonunda anestezi altında ve karanlık evrenin sonunda kan numuneleri alınmıştır. Tam kanda



lökositlerin sayımı, serumda aspartataminotransferaz (AST), alaninaminotransferaz (ALT), üre, kan üre azotu (BUN), kreatinin, kortizol, melatonin, total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan seviye (TOS) parametrelerinin ölçümü yapılmıştır.

Çalışmanın ikinci evresinde özellikle karanlığı uzatılmış zeytinyağı grubunda AST ve kreatinin değerlerinde belirgin yükselme tespit edilmiştir. Bu değerler karanlığı uzatılmış diğer gruplardan olan KSG ve KLG’de kontrol grubu ile benzerdir. Bu grupta istatistiksel anlamda kontrol grubu ile bir fark olmamakla birlikte sayısal olarak TOS değerinde artış gözlenmiştir. Yine ikinci evrede üre, BUN değerlerinde karanlığı uzatılmış gruplarda aydınlığı uzatılmış gruplara göre yükselme tespit edilmiştir. İkinci evrede lökosit sayılarında ASG ve ALG’de artış bulunmuştur. Yine lökosit sayılarında ASG ve ALG dışındaki diğer gruplarda istatistiksel olarak kontrol grubu ile bir fark olmamasına karşın sayısal olarak bir artış gözlenmiştir. Melatonin ve kortizol değerleri ise her iki evrede anlamlı olarak değişmemiştir.

Sonuç olarak; güneşli uygulanan 16/8 A/K ve 8/16 A/K şeklindeki fotoperiyodun deneklerde ölçülebilir akut ve kronik strese yol açmadığı izlenmiştir. Hayvanların aktif olduğu karanlık evrenin uzatılması ile birlikte zeytinyağı verilmesinin oksidatif stres ürünleri artışına yol açabileceği görülmüştür. Oksidan statü artışının AST değerini yükseltebildiği, lipoik asidin bu artışı baskılamada etkili olabileceği, oksidan göstergeleri kontrol grubu düzeylerinde tutabildiği düşünülmektedir. Hayvanların aktif olduğu süre arttıkça karbonhidrat olmayan kaynaklardan glukoz sentezi için glukoneogenezise katkı sağlamak amacıyla aminoasit katabolizmasının artmış olabileceği ve bu nedenle de üre ve BUN değerlerinin karanlığı uzatılmış gruplarda aydınlığı uzatılmış gruplara göre yükseldiği düşünülmektedir. Dönüşümlü uygulanan fotoperiyot değişim ritminin ratlarda metabolik stresi izlenebilir düzeyde arttırmadığı, buna rağmen gavaj gibi deneysel uygulamaların hayvanlar için bir stresör olduğu, bunun da lökosit düzeylerinde artışta yol açabileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** AST, Alfa Lipoik asit, Fotoperiyot, Lökosit, Oksidatif Stres.

## SUMMARY

In this study, we aimed to investigate oxidative markers, melatonin and cortisol levels and some blood parameters to study the effects of alternating 2-day biorhythm-type photoperiods. Additionally, we also monitored the effect of alpha lipoic acid, an updated and effective antioxidant, on this process.

Eighty-four male Sprague-Dawley rats, weighing 250-300gr, are enrolled in the study. Rats are divided in 7 equal groups, which are labeled as follows; group 1: control group which underwent 12/12 Light/Dark (L/D) cycle. Group 2: prolonged light olive oil group (DOG), which was fed with 2cc/kg/day olive oil via oral gavage in 2-day periods of 16/8 L/D and 12/12 L/D. Group 3: prolonged dark olive oil group (NOG), which was fed with 2cc/kg/day olive oil via oral gavage in periods of 8/16 L/D and 12/12 L/D. Group 4: prolonged light water group (DWG), which was fed with 2cc/kg/day water via oral gavage in periods of 16/8 L/D and 12/12 L/D. Group 5: prolonged dark water group (NWG), which was fed with 2cc/kg/day water via oral gavage in periods of 8/16 L/D and 12/12 L/D. Group 6: prolonged light lipoic acid group (DLG), which was fed with  $\alpha$ -lipoic acid 100mg/kg/day dissolved in 2cc olive oil via oral gavage in periods of 16/8 L/D and 12/12 L/D. Group 7: prolonged dark lipoic acid group (NLG), which was fed with  $\alpha$ -lipoic acid 100mg/kg/day dissolved in 2cc olive oil via oral gavage in periods of 8/16 L/D and 12/12 L/D. Study is completed in two stages, which are subsequently composed of one-week and four-week periods, respectively. Blood samples are obtained under anesthesia at the end of the first and fourth weeks and the dark period for the first and second stages, respectively. Leukocyte in whole blood, serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), urea, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, cortisol, melatonin, total antioxidant capacity (TAC), total antioxidant level (TOC) parameters were determined.

There was significant elevation in AST and creatinine levels of the prolonged-dark olive oil group in the second stage of the study. These values were

similar to control group in NWG and NLG groups, the other two prolonged-dark groups. There was no statistically significant difference between this group and the control group; however, numerical TOC value was increased. Increased levels of urea and BUN were noted in prolonged-dark groups in the second stage with respect to prolonged light groups. In the second stage, leukocyte counts were increased in DWG and DLG. There was no statistically significant difference in leukocyte counts of all groups, except DWG and DLG, in comparison with the control group; however, a numerical increase is identified. Melatonin and cortisol values did not change significantly.

In conclusion; two-day periods of 16/8 L/D and 8/16 L/D photoperiods do not cause measurable acute or chronic stress in subjects. Administration of olive oil in prolonged dark periods, in which animals are active, may increase oxidative stress products. The increase in oxidant capacity may increase AST values, lipoic acid may be effective in suppressing this increase and may stabilize oxidant markers in control group levels. As the active period of animals is prolonged, the amino-acid catabolism may increase in order to contribute to glyconeogenesis, the process of glucose synthesis from non-carbohydrate resources, and therefore increase the urea and BUN values in groups of prolonged dark periods with respect to prolonged light periods. Results suggest that alternating photoperiod rhythms do not increase measurable metabolic stress in rats; however, since applications like gavage is a stressor in animals and may cause increase in leukocytes.

**Key words:** AST, Alfa Lipoic acid, Leukocyt, Oxidatif Stress, Photoperiod.

## KAYNAKLAR

- AKKELLE E. (2009). Afebril konvülsiyonla acil servise başvuran çocuklarda geçici periferik lökositoz. Uzmanlık Tezi, Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- AKPOLAT T., UTAŞ C. (2006). Günlük Nefroloji ve böbrek yetmezliğinde ilaç kullanımı. 3. Baskı. Sy: 10-11.
- AKSU R. (2005). İki farklı taze gaz akımı içinde sevofluran anestezisinin karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına etkisi. Uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.
- AKTAŞ N. (2008). Fibromiyaljili hastalarda balneoterapi ile birlikte fizik tedavinin etkinliği ve sonuçların serum kortizol seviyeleri ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD.
- ATAŞ M. (1998). Diabetik Ratlarda retina lipit peroksidasyonu üzerine melatoninin etkisi. Uzmanlık tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD.
- ATEŞ A. (2005). Gebe koyunlarda enerji yetersizliğinin serum kortizol ve dışkı metaboliti (11,17-dioksoandrostan) düzeylerine etkisi. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- AYAN E., ŞEN O., TOROS H. (2003). Biyolojik ritim. *Atmosfer Bilimleri Sempozyumu*, sy: 90-96, İstanbul.
- AYDOĞDU N. (2003). Deneysel miyoglobinürik akut böbrek yetmezliğinde eksojen melatoninin böbrek fonksiyonuna etkisi. Doktora tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- BARAN D., PADURARU I., SARAMET A., PETRESCU E., HAULICA I. (2000). Influence of light-dark cycle alteration on free radical level in rat cns. *Rom J. Physiol* **37(1-4)**: 23-28.
- BENABİD N., MESFİOUİ A., OUİCHOU A. (2008). Effects of photoperiod regimen on emotional behaviour in two tests for anxiolytic activity in Wistar rat. *Brain Research Bulletin* **75**: 53-59.
- BHATTI F., MANKHEY R. W., ASICO L., QUINN M., WELCH W. J., MARIC C. (2005). Mechanisms of antioxidant and pro-oxidant effects of  $\alpha$ -lipoic acid in the diabetic and nondiabetic kidney. *Kidney International* **67**: 1371-1380.
- BİLBO S.D., DHABHAR F.S., VİSWANATHAN K., SAUL A., NELSON R.J.

(2003). Photoperiod affects the expression of sex and species differences in leukocyte number and leukocyte trafficking in congeneric hamsters. *Psychoneuroendocrinology* **28**: 1027–1043.

BOZDOĞAN Ö. (2000). Fizyoloji. 1. Baskı. Sy:150-161. Palme Yayıncılık, Ankara.

BOZKURT Z. (2007). Kısıraklarda aşım öncesi ve sonrası jinekolojik muayeneler ile tedavi girişimlerinin fertiliteye etkisi. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

CEYLAN B.G., EROĞLU F., YAVUZ L. (2002). Epidural anestezi stresinde kortizolün rolü. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **9(1)**:7-8.

ÇALIYURT O. (2001). Duygudurum bozuklukları ve biyolojik ritim. *Duygudurum Dizisi* **5**: 209-214.

ÇAM A., ERDOĞAN M. F. (2003). Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* **56(2)**: 103-112.

ÇETİN E. (2005). Melatonin ve bağışıklık sistemi. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* **2(2)**:119-123.

ÇETİN V. (1996). Küahya Tunçbilek-Ömerler ocağında çalışan işçilerde serum lipid parametreleri ile karaciğer fonksiyon testlerinin araştırılması. Yüksek lisans tezi, Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

ÇINAR M., SERBESTER U., CEYHAN A. (2011). Melatonin biyosentezi ve süt keçisi yetiştiriciliğinde eksojen kullanımının üreme performansı ile süt kalitesi üzerine etkisi. *TÜBAV Bilim Dergisi* **4(2)**: 92-16.

ÇİFTÇİ H., ÖZKAYA A., DAYANGAÇ A., ÖLÇÜLÜ A., ÇELİK S., ŞAHİN Z., ATEŞ S. (2009). DMBA ile indüklenmiş kobayların beyin dokusundaki bazı elementler üzerine alfa lipoik asidin etkisi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* **15(4)**: 569-573.

DELAL G., CEDDEN F. (2002). Koyun ve Keçide üremenin mevsime bağlılığı ve üreme ve fotoperiyot ilişkileri. *Hayvansal Üretim* **43(1)**: 64-73.

DODGE J. C., BADURA L. L. (2002). 5 HT and 5HIAA dialysate levels within the arcuate nucleus of the hypothalamus: relationship with photoperiod-driven differences in serum prolactin and luteinizing hormone in the Siberian hamster. *Brain Research* **946**: 171–178.

DÜNDAR Y., ASLAN R. (1999). Hücre moleküler statünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller-antioksidanlar. *Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi* **2(2)**: 134-142.

- DÜNDAR Y., ASLAN R. (2000). Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. 1. Baskı. Sy: 50-55. Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları. Afyon.
- EDMONDS K.E., ROLLAG M.D, STETSON M.H. (1995). Effects of photoperiod on pineal melatonin in the marsh rice rat (*Oryzomys palustris*). *J Pineal Res.* **18(3)**: 148-153.
- FROLİNGER T. A., SCHOR N. K., JUETTEN J., EINAT H. (2010). It is darkness and not light: Depression-like behaviors of diurnal unstriped Nile grass rats maintained under a short photoperiod Schedule. *Journal of Neuroscience Methods* **186**: 165–170.
- GENUTH S.M.(2008). Endokrin sistem. BERNE R.M., LEVY M.N, KOEPPEN B.M., STANTON B.A. Fizyoloji. 8. bölüm. 5. baskı, Sy: 719-726. Güneş Tıp kitabevleri. Çeviri Türk Fizyoloj Bilimler Derneği.
- GÖKKUŞU C., PALANDUZ Ş., ADEMOĞLU E., TAMER Ş. (2001). Oxidant and antioxidant systems in niddm patients: influence of vitamin e supplementation. *Endocrin Research* **27(3)**: 377-386.
- GÖKPINAR Ş., KORAY T., AKÇİÇEK E., GÖKSAN T., DURMAZ Y.(2006). Algal antioksidanlar. *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*, **23**: 85-89.
- GÜNDÜZ B. (2002). Daily rhythm in serum melatonin and leptin levels in the Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*). *Comparative Biochemistry and Physiology Par A* **132**: 393-401.
- GÜRMAN G. (1990). Bazal ve ACTH uyarısından sonra tükrük ve plazma kortizol düzeyleri. Uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İ Hastalıkları ABD.
- GÜVENÇ M. (2008). Resveratrol, lipoik asit ve vitamin c'nin tip-1 diyabetli sıçanların karaciğer, böbrek ve eritrositlerinde lipofilik vitaminler, kolesterol ve yağ asidi bileşimi üzerine etkileri. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- HALDAR C., AHMAD R. (2010). Photoimmunomodulation and melatonin. *Journal Photochemistry and Photobiology B: Biology* **98**: 107-117.
- HAN E. R. (2006). Mekanik ventilasyon tedavisi gerektiren hastalarda ventilatörden ayırma (weaning) ve serum kortizol düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması. Uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs ABD.
- HARVEY R. A., CHAMPEP.C., FERRIER D.R. (2007). Biyokimya. Çeviri Editörü ULUKAYA E. 3. Baskı. Sy: 108,117,194. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul.

- HASTINGS M. (1998). The brain, circadian rhythms and clock genes. *BMJ* **317(7174)**: 1704-1707.
- HERDMAN R. C.(ed),(1991). Biological Rhythms: Implications For The Worker. U.S. Congress, Office of Technology Assessment, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, **45**: 3-9.
- HUANG T.S., RUOFF P., FJELLDAL P. (2010). Diurnal expression of clock genes in pineal gland and brain and plasma levels of melatonin and cortisol in atlantic salmon parr and smolts. *Chronobiology International*, **27(9-10)**: 1697-1714.
- İNAN Y., GÜL M.(2001). *Biyokimya*, Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul.
- JOHANSSON A. A., ERİKSSON L., SOVERİ T. LAAKSO M.L. (2003). Serum Cortisol Levels in Goats Exhibit Seasonal But Not Daily Rhythmicity. *Chronobiology International* **20(1)**: 65-79.
- KAFA İ. M., EYİGÖR Ö. (2011). Kisspeptinler ve Kisspeptin Nöronları: Üreme Sistemi Üzerine Etkileri ve Hipotalamik Yerleşimleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **37(1)**: 53-60.
- KARACA G. (2007). Dietilnitrozamin verilen ratlarda alfa lipoik asidin koruyucu etkilerinin araştırılması. Doktora Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- KARADAĞ C. (2010). Migren hastalarında borun kalsiyum, magnezyum, adrenokortikotropik hormon, kortizol ve siklik adenozin monofosfat ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD.
- KILIÇOĞLU A., GÜLCAN E. (2007). Diyabet-depresyon etkileşiminde kortizolün etkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* **8**: 297-301.
- KIRAN T. R. (2007). Hipertroidili ve hipotroidili hastalarda oksidatif stres parametreleri ve adenozin deaminaz aktivitesi. Doktora tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- KNUTSSON A. (2003). Health disorders of shift workers, occupational. *Medicine* **53**: 103-108.
- KOCA N., KARADENİZ F. (2003). Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi* **16**: 32-37.
- KOÇ Y., GÜLEL A. (2006). Fotoperiyot ve besin çeşidinin *Drosophila Melanogaster* Meigen, 1830 (Diptera:Drosophiladae) un gelişim süresi, ömür uzunluğu,verim ve eşey oranına etkisi. *OMÜ Zir. Fak. Dergisi*

21(2):204-212.

- KONUKOĞLU D. (2006). Biyokimya konu kitabı. 4. baskı, sy: 49-56, Tumer Danışmanlık ve Yayıncılık, İstanbul.
- KORKMAZ A., ATEŞ A. M., ALGÜL A., BAŞOĞLU C. (2009). Nöropsikiyatrik hastalıklara fizyolojik yaklaşım; otonom sinir sistemi ve melatoninin rolü. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* **19**:173-182.
- KRİPKE D. F., KLİNE L. E., SHADAN F.F., DAWSON A., POCETA J. S., ELLİOTT J.A. (2006). Melatonin effects on luteinizing hormone in postmenopausal women: a pilot clinical trial *BMC Women's Health* **6**:8.
- KUMAR V., COTRAN R. S., ROBBİNS S. L., (2000). Basic Pathology. Çeviri Editörü ÇEVİKBAŞ U. 6.Baskı. Sy: 9-11. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul.
- KUMAR S.A., SUDHAHAR V., VARALAKSHMİ P. (2006). Protective role of eicosapentaenoate-lipoate (EPA-LA) derivative in combating oxidative hepatocellular injury in hypercholesterolemic atherogenesis. *Atherosclerosis*. **189(1)**: 115-122.
- LEMOS D. R., DOWNS J. L., RAİTİERE M. N., URBANSKİ H. F (2009). Photoperiodic modulation of adrenal gland function in the rhesus macaque: effect on 24-hour plasma cortisol and DHEAS rhythms and adrenal gland gene expression. *J Endocrinol*. **201(2)**: 275–285.
- MACZUREK A., HAGER K., KENKLİES M., SHARMAN M., MARTİNS R., ENGEL J., CARLSON A. D., MÜNCH G. (2008). Lipoic acid as anti-inflammatory and neuroprotective treatment for alzheimer's disease. *Advanced Drug Delivery Reviews* **60**: 1463-1470.
- MERCAN U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak Derg*. **15 (1-2)**: 91-96.
- MERT Y. (2001). İnsanda Melatonin, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> düzeyleri ve eksojen melatoninin serum T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeylerine etkileri. Doktora tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- MOĞULKOÇ R., BALTACI K. A. (2002). Hipertiroidi oluşturulan ratlarda intraperitoneal melatonin uygulamasının tiroid hormonları ve testosteron salınmasına etkisi. *Genel Tıp Dergisi* **12(4)**:129-132.
- MUECKE S. (2005). Effects of rotating night shifts. *Journal of Advanced Nursing* **50(4)**: 433-439.
- NOYAN A. (2006). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 16. Baskı, sy: 1008-1010. Metaksan. Ankara.



- PALAOĞLU Ö. S., BEŞKONAKLI E. (1998). Pineal bez ve yaşlanma. *Geriatrî* **1(1)**: 13-18.
- PAWLAK J., GOLAB M., MARKOWSKA M., MAJEWSKI, P., SONTA K. S. (2009). Photoperiod-related changes in hormonal and immune status of male Siberian hamsters, *Phodopus sungorus*. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A* **152**: 299–303.
- PİCCİONE G., CAOLA G., REFİNETTI R. (2007). Annual rhythmicity and maturation of physiological parameters in goats. *Research in Veterinary Science* **83**: 239–243.
- PRENDERGAST B. J., BAİLLİE S. R., DHABHAR F. S. (2008). Gonadal hormone-dependent and -independent regulation of immune function by photoperiod in Siberian hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **294**: R384–R392.
- PRENDERGAST B. J., HOTCHKİSS A. K., NELSON R. J. (2003). Photoperiodic Regulation of Circulating Leukocytes in Juvenile Siberian Hamsters: *Mediation by Melatonin and Testosterone* *Journal Of Biological Rhythms* **18(6)**: 473-480.
- REITER R.J., TAN D.X., MANCHESTER L.C., PAREDES S.D., MAYOJ.C., SAİNZ R.M. (2009). Melatonin and reproduction revisited. *Biology of reproduction* **81**: 445-456.
- SCHULZ P., STEİMER T. (2009). Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs* **23(2)**: 3-13.
- SHAY K. P., MOREAU F. R., SMITH E. J., SMITH A. R., HAGEN T. M. (2009). Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et Biophysica Acta* **1790**: 1149–1160.
- SING U., JIALAL V. (2008). Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr. Rev.* **66(11)**: 646-657.
- SMİTH JT, Lİ Q, YAP KS, SHAHAB M, ROSEWEİR AK, MİLLAR RP, CLARKE IJ (2011). Kisspeptin is essential for the full preovulatory LH surge and stimulates GnRH release from the isolated ovine median eminence. *Endocrinology* **152(3)**: 1001-1012.
- SONGUR A., SARSILMAZ M., ÖZEN O. A., ŞAHİN Ş., KÖKEN R., ZARARSIZ İ., İLHAN N. (2008). The effects of inhaled formaldehyde on oxidant and antioxidant system of rat cerebellum during the postnatal development process. *Toxicology Mechanisms And Methods* **18**: 569-574.
- SÖZBİLİR B.N., BAYŞU N. (2008). *Biyokimya*. Sy: 228, 361-363. *Güneş Tıp*

Kitabevleri. Ankara.

- SRİNİVASAN V., SPENCE D. W., PANDİ-PERUMAL S. R., TRAKHT I., ESQUİFİNO A. I., CARDİNALİ D. P., MAESTRONİ G. J. (2008). Melatonin, environmental light, and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* **108**: 339–350.
- ŞENEL F. (2008). Biyolojik Saat. *Bilim ve Teknik Dergisi* **12**: 56-67.
- ŞENER G. (2010). Karanlığın hormonu: Melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi* **14**: 112-120.
- THORN L., EVANS P., CANNON A., HUCKLEBRIDGE F., CLOW A. (2011). Seasonal differences in the diurnal pattern of cortisol secretion in healthy participants and those with self-assessed seasonal affective disorder. *Psychoneuroendocrinology* **36**: 816-823.
- TODİNİ L., DELGADİLLO J.A., DEBENEDETTİ A., CHEMİNEAU P.V. (2006). Plasma total T3 and T4 concentrations in bucks as affected by photoperiod. *Small Ruminant Research* **65**: 8–13.
- TOKULLUGİL A., DİRİCAN M., ULUKAYA E. (1997). Biyokimya. 2. baskı. Sy: 229-265. Nobel tıp kitabevleri. İstanbul.
- TOPAL T., ÖTER Ş., KORKMAZ A. (2009). Melatonin ve kanserle ilişkisi. *Genel Tıp Dergisi* **19(3)**: 137-143.
- UYAR A., ALAN M. (2008). Koyunlarda erken anöstrüs döneminde melatonin uygulamalarının ovulasyon ve gebelik üzerine etkisi. *YYÜ Vet Fak Derg* **19(1)**: 47-54.
- UYGUN A., POLAT A. (2009). Viral hepatit dışı serum transaminaz düzeyinde artışa neden olan hastalıklar. *Güncel Gastroenteroloji* **13(4)**: 211-223.
- VIEİRA W.S., HİDALGO M.P.L., SİLVA I., TORRES L., CAUMA W. (2010). Biological rhythms of spinal-epidural labor analgesia. *Chronobiology International* **27(4)**: 865-878.
- WALTON J. C., WEİL Z. M., NELSON R. J. (2011). Influence of photoperiod on hormones, behavior, and immune function. *Frontiers in Neuroendocrinology* **32**: 303–319.
- WEN J. C., HOTCHKİSS A. K., DEMAS G. E., NELSON R. J. (2004). Photoperiod affects neuronal nitric oxide synthase and aggressive behaviour in male siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Journal of Neuroendocrinology*, **16**: 916–921.
- WEN J. C., DHABHAR F. S., PRENDERGAST B. J. (2007). Pineal-dependent

and -independent effects of photoperiod on immune function in Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Hormones and Behavior* **51**: 31–39.

YADAV V., MARACCİ G. H., MUNAR Y. M., CHERALA G., STUBER L. E., ALVAREZ L., SHİNTO L., KOOP R. D., BOURDETTE D. N. (2010). Pharmacokinetic study of lipoic acid in multiple sclerosis: comparing mice and human pharmacokinetic parameters. *Multiple Sclerosis* **16(4)**: 387-397.

YAPAR S. (2006). Alfa lipoik asidin rat karaciğer homejenatlarında indüklenmiş lipid peroksidasyonuna etkisi. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD.

YELLON S. M., FAGOAGA O. R., NEHLSSEN-CANNARELLA S.L. (1999). Influence of photoperiod on immune cell functions in the male Siberian hamster. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **276**: 97-102.

YERER B.M. (2006). Sirkadiyen ritme bağlı olarak fizyolojik melatonin seviyesindeki değişikliklerin göz ve beyin dokusunda antioksidan önemi. Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

YILDIRIM N. (1999). Bronşial astmalı hastalar ile sağlıklı bireylerde melatonin, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeyleri ve lateralite ile ilişkilerinin Araştırılması. Doktora tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

YILDIZ C. (2010). Diyabetli hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

YILMAZ S., OZAN S.T. (2003). Meme kanserli hastalarda lipid peroksidasyonu ve bazı enzim aktiviteleri arasındaki ilişki. *Türk Biyokimya Dergisi*. **28(4)**: 252-256.

YÜCE A., AKSAKAL M. (2006). Ratlarda homosisteinin oksidan- antioksidan sistem ve koroner damarlarda oluşturduğu değişiklikler üzerine melatoninin etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* **20(1)**: 51-59.

ZACHARİAS E.S.(2003). Prophylaxis against lipopolysaccharide-induced liver injuries by lipoic acid in rats. *Pharmacological Research* **48(6)**: 585-591.

ZARARSIZ İ., KUŞ İ., ÇOLAKOĞLU N., PEKMEZ H., YILMAZ R., SARSILMAZ M. (2004). Formaldehit maruziyeti sonucu Sıçan akciğerinde oluşan oksidatif hasara karşı melatonin hormonunun koruyucu etkisi. *Van Tıp Dergisi* **11(4)**:105-112.

ZHANG S., WEİ J., GUO X., LİU T., KANG L. (2010). Functional

synchronization of biological rhythms in a tritrophic system. *Plos one*  
**5(6)**: e11064.



T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu  
(AKUHADYЕК)

Sayı : B.30.2.AKÜ.0.9Z.00.00/37

Tarih :17/02/2010

**Konu:** AKÜHADYЕК-02-10-Referans nolu araştırma

Prof. Doç. Dr. Recep Aslan  
A.K.Ü Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı  
Afyonkarahisar

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na sunmuş olduğunuz "Ratlarda Fotoperiyod Değişimlerinde Alfa Lipoik Asit Uygulamasının Oksidatif Göstergeler, Melatonin ve Kortizol Hormonları ile Bazı Kan Parametrelerine Etkilerinin Araştırılması" konulu bilimsel çalışma teklifiniz Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yönergesine ve bilimsel amaçlı hayvan kullanımına ilişkin evrensel etik prensiplere uyumlu bulunmuş ve çalışmalarınıza ONAY verilmiştir.

Görevi	Adı	İmza	Görevi	Adı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Zehra Bozdoğan		Üye	Yrd.Doç.Dr.Abuzer Acar	
Üye	Prof.Dr.Erkan Karadaş		Üye	Yrd.Doç.Dr.Metin Erdoğan	
Üye	Doç. Dr. Gökhan Akbulut		Üye	Koray Pamuk(sivil toplum kuruluş üyesi)	
Üye	Yrd.Doç.Dr. Kamuran Pamuk		Üye	İbrahim Sömer (Halk Üyesi)	
Üye	Yrd.Doç.Dr.Nüket Maç				

Gazlıgöl yolu üzeri A.N.S kampüsü 03200 AFYONKARAHİSAR\_\_Tel : (272) 214 96 70