

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SUPRAKİYAZMATİK NUKLEUSU (SCN) LEZYON YAPILMIŞ
MOĞOLİSTAN GERBİLLERİNDE (*Meriones unguiculatus*) BESİN
DAVRANIŞINA BAĞLI OLARAK LEPTİN, GLİKOZ, VÜCUT
AĞIRLIĞI VE LOKOMOTOR AKTİVİTEDE MEYDANA GELEN
DEĞİŞİMLER**

Nursel HASANOĞLU

Biyoloji Bölümü

Tezin Sunulduğu Tarih:21/06/2013

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ

ÇANAKKALE

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

NURSEL HASANOĞLU tarafından PROF. DR. BÜLENT GÜNDÜZ yönetiminde hazırlanan “SUPRAKİYAZMATİK NUKLEUSU (SCN) LEZYON YAPILMIŞ MOĞOLİSTAN GERBİLLERİNDE (*Meriones unguiculatus*) BESİN DAVRANIŞINA BAĞLI OLARAK LEPTİN, GLİKOZ, VÜCUT AĞIRLIĞI VE LOKOMOTOR AKTİVİTEDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİMLER” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ

Danışman

Doç. Dr. Sibel HAYRETDAG

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Akın PALA

Jüri Üyesi

Sıra No :

Tez Savunma Tarihi: 21/06/2013

Doç. Dr. Zeki KARACA

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

Hazırlanan bu Yüksek Lisans tezi BAP tarafından 2012/051 no' lu projeden desteklenmiştir

İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI

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

Nursel HASANOĞLU

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleŐtirilmesinde, çalıŐmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ' e, çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen babam İzzet HASANOĞLU' na, annem Dilber HASANOĞLU'na, kardeŐim Tansel HASANOĞLU'na ve laboratuvar çalışma arkadaşlarım Zübeyde GÜNEŞ ve Gözde GÜLŞİN' e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Nursel HASANOĞLU

SİMGELER VE KISALTMALAR

SCN	Suprakiazmatik nukleus
NAT	N-asetil transferaz
HIOMT	Hidroksi indol O-metil Transferaz
PVN	Paraventriküler nukleus
IML	İntermedialateral
SCG	Sevikal ganglion
3V	3. Ventrikül
OC	Optik kiyazma
RHT	Retino-hipotalamik yol
GHT	Genikülo-hipotalamik yol
PACAP	Hipofizer adenilat siklaz aktive edici peptit
LH	Lüteinize edici hormon
FSH	Folikül uyarıcı hormon
NPY	Nöropeptit Y
SCNx	Suprakiazmatik nukleus lezyonu
Sham-SCNx	Suprakiazmatik nukleus lezyonu yapılmayan
n	Gerbil sayısı
GABA	Gamma-aminobutirik asit
AVP	Arjinin vazopressin
VIP	Vazoaktif intestinal peptit
MSS	Merkezi sinir sistemi
FAA	Besin beklenti aktivitesi (Food anticipatory activity)

ÖZET

SUPRAKİYAZMATİK NUKLEUSU (SCN) LEZYON YAPILMIŞ MOĞOLİSTAN GERBİLLERİNDE (*Meriones unguiculatus*) BESİN DAVRANIŞINA BAĞLI OLARAK LEPTİN, GLİKOZ, VÜCUT AĞIRLIĞI VE LOKOMOTOR AKTİVİTEDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİMLER

Nursel Hasanoğlu

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Bölümü Yüksek Lisans Tezi

Danışman : Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ

21/06/2013, 71

Canlılarda beslenme davranışı ritmik bir şekilde düzenlenir ve buna uygun olarak çeşitli fizyolojik ve metabolik faaliyetler uyum göstermektedir. İnsanlarda bu ritmik beslenmenin düzensizleşmesi halinde fizyolojik ve metabolik faaliyetlerde sorunlar olabilmektedir. Bu ritmik düzenleme hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleus (SCN) tarafından kontrol edilir. Ancak endojen (iç) ritimleri yaratan SCN' un beslenme davranışıyla ilişkili olarak aktivite ritimleriyle birlikte vücut ağırlığı, günlük besin tüketimi, leptin hormonu ve kan glikoz konsantrasyonu üzerine nasıl etki ettiği tam olarak açık değildir. Bu amaçla farklı besin davranışı uygulanan yetişkin erkek moğolistan gerbilleri SCN lezyonu yapılan (SCNx) ve SCN lezyonu yapılmayan (sham-SCNx) olarak 2 gruba ayrıldı. Hayvanlar (n:32) a) ad libitum b) sadece gece fazında c) sadece gündüz fazında d) gün içerisinde belli saat diliminde (1100-1400) beslenme uygulanacak şekilde 4 farklı alt gruba ayrılmışlardır. Aktivite tekerleklerine bağlı kafeslerde günlük besin tüketimleri, haftalık olarak vücut ağırlıkları ve leptin hormonu değişimleri tespit edilmiştir. Bir aylık beslenme sonunda hayvanlardan 8 farklı (1200, 1500, 1800, 2100, 2400, 0300, 0600, 0900) zamanda kan glikoz konsantrasyonu ölçülmüştür. Gruplar arasında vücut ağırlıkları değişimleri açısından önemli bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Ad libitum beslenme koşullarında SCNx grubunda tüketim miktarı düşmüştür ($p<0.05$). Lokomotor aktiviteleri besin kısıtlanması koşullarında besin verilme zamanına doğru faz kayması göstermiştir. Günlük glikoz konsantrasyon ritmi lezyon yapılan (SCNx) gruplarında kaybolmuş ve daha düşük değerlerde tespit edilmiştir ($p<0.05$). Serum leptin miktarı ise

beslenme ile değişmemiş ancak lezyon yapılan gruplarda (SCNx) düşmüştür ($p<0.05$). Bu çalışma ile Moğolistan gerbilllerinin normal beslenme ritminin dışında uygulanan beslenme durumunda aktivite ritminde faz kaymalarının oluştuğu gösterilmiş olup, bunun da besin varlığında/yokluğunda mevcut fizyolojik ritimlerin SCN ile düzenlendiği gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: Gerbil, Glikoz, Leptin, Suprakiazmatik nukleus, Vücut ağırlığı

ABSTRACT

EFFECTS OF FEEDING BEHAVIOR ON LEPTIN, GLUCOSE, BODY WEIGHT AND LOCOMOTOR ACTIVITY IN SCN-LESIONED MONGOLIAN GERBIL (*Meriones unguiculatus*)

Nursel HASANOĞLU

Çanakkale Onsekiz Mart University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Master of Science Thesis in Biological Science

Advisor : Prof. Dr. Bülent GÜNDÜZ

21/06/2013, 71

In animal feeding behavior is regulated by rhythmic fashion and therefore all physiological and metabolic functions are adjusted to this rhythmicity. Anything that cause arhythmicity could bring many metabolic syndromes. Almost all organism exhibit diurnal rhythms in physiology and behavior under the control of circadian clock (suprachiasmatic nucleus; SCN). Although the SCN control many of the behavioral activities (e.g., feeding), how the body weight, daily food intake, leptin hormone and blood glucose concentration are regulated is not clear. Adult mongolian gerbils were divided into two groups; SCNx and sham-SCNx. Animals (n:32) were further divided into four subgroups; a) ad libitum feeding b) night-time feeding c) day-time feeding d) restricted feeding at 11:00 – 14:00. Daily food intake, weekly body weight and leptin hormone concentration were studied in cages that were connected to running-wheel activity system. At the end of the experiment, blood glucose levels were measured at 8 different time points (1200, 1500, 1800, 2100, 2400, 0300, 0600, 0900). As a result, no difference were found among the body weight of animals in all groups ($p>0.05$). Food intake in ad libitum feeding SCNx animals, decreased significantly compared to other groups ($p<0.05$). Food restriction shifted locomotor activity through the time where food was present. Daily glucose levels were disappeared in SCNx groups and the level was very low ($p<0.05$). Leptin did not change but it decreased in SCNx animals ($p<0.05$). With this study, we have shown that feeding time other than normal food intake time can affect circadian regulation activity and physiological rhythms in the presence and/or absence of can food be controlled by the SCN.

Keywords: Gerbil, Glucose, Leptin, Suprachiasmatic nucleus, Body weight.

İÇERİK	Sayfa
YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAVI SONUÇ FORMU	ii
İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
BÖLÜM 1 – GİRİŞ	1
1.1. Biyolojik ritimler	1
1.2. Fotoperiyot	2
1.3. Pineal Bez ve Melatonin	3
1.4. Suprakiazmatik Nukleus	6
1.4.1. Suprakiazmatik nukleusun yapısı	7
1.4.2. Suprakiazmatik nukleusun belirlenmesi	7
1.4.3. Suprakiazmatik nukleusta bulunan nörotransmitterler	10
1.4.4. Suprakiazmatik nukleusa ışık bilgisinin iletilmesi	11
1.4.5. Senkronize edici olarak SCN	13
1.6. Leptin	14
1.7. Gerbil Türünün Özellikleri	16
1.8. Çalışmanın Amacı	17
BÖLÜM 2 – ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	18

BÖLÜM 3- MATERYAL VE YÖNTEM.....	23
3. 1. Hayvan Materyali	23
3.2. Anestezi Yöntemi	23
3.3. SCN Lezyonu	23
3.4. Lokomotor Aktivite Ölçümü	24
3.5. Hormon Ölçümü	24
3.6. Glikoz ve Vücut ağırlığı Ölçümü	24
3.7. Deney Düzenegi	24
3.7.1. Beslenme davranışları	25
3.8. İstatistiksel Analizler	26
BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	27
4.1. Araştırma Bulguları	27
4.1.1. Grup 1 beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarına ait bulgular	27
4.1.2. Grup 2 beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarına ait bulgular	33
4.1.3. Grup 3 beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarına ait bulgular	39
4.1.4. Grup 4 beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarına ait bulgular	45
4.2. Tartışma	51
BÖLÜM 5 – SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR.....	57
Çizelgeler.....	I

Şekiller.....	II
Özgeçmiş.....	IV

BÖLÜM 1**GİRİŞ****1.1. Biyolojik Ritimler**

Yeryüzü üzerinde yaşanan bütün organizmalar, dünyanın hareketi dolayısıyla çevresel ritmik değişimlere maruz kalırlar. Dünya güneş etrafında döndüğü zaman canlılar farklı mevsimsel değişimlere tanık olurken, ay dünya etrafında döndüğü zaman ise canlılar gelgit olaylarına maruz kalırlar. Ayrıca dünya kendi eksenini etrafında dönerken gündüz-gece periyotlarından etkilenirler. Bu değişimlerin canlılar üzerinde yarattığı etki ile birlikte biyolojik ritim olarak adlandırılan ritimler ortaya çıkar. Kısaca biyolojik ritim kişinin düzenli aralıklarla ortaya çıkardığı fizyolojik ve davranışsal değişimlerdir. Biyolojik ritimler canlılarda kalp atımı, solunum, hormon salgılanması, vücut sıcaklığı değişimi ve uyku uyanıklık döngülerini kapsar.

Yaklaşık 24 saatte kendini tekrar eden biyolojik ritimler günlük ya da sirkadiyen ritim olarak adlandırılır. Sirkadiyen ritimler Latince de circa, "yaklaşık "; dies, "gün" anlamına gelmektedir. Bu ritim sadece insanlara özgü değildir. Bütün hayvan ve bitkilerde, hatta tek hücreliler de bile vardır. Canlılarda sirkadiyen ritim ilk kez 1729'da Je Jacques De Marian tarafından "Küstüm Çiçeği" ile keşfedilmiştir. Bunun dışında sirkadiyen ritimlerden yüksek oluş frekansı görülen ritim ultradian ritim (<20), düşük oluş frekansı gösteren ise infradian ritim (>28) olarak adlandırılır. İnfradian ritme örnek olarak menstrual döngü verilebilir. Bunların dışında okyanus ve deniz kıyılarında yaşayan canlılar da ise tidal (12.4 saat) ve lunar (24.8 saat) ritimler gözlenmiştir.

Memelilerde 24 saatlik gece-gündüz ritmine tüm vücudu senkronize eden yapı Suprakiazmatik nukleus (SCN)' dir. Sirkadiyen ritimlerde önemli olan lokomotor aktivite, estrus siklus ve fotoperiyoda karşı duyarlılık SCN lezyonu yapılan Suriye hamsterlarında kaybolmuştur.

Biyolojik ritimler özellikle canlılarda üreme üzerine etki gösterir. Doğada görülen mevsimsel değişimler üreme aktivitesini belirler. Örneğin hamsterlarda kış mevsiminde gonadlar küçülerek üreme özelliğinin ortadan kalktığı gözlenir. Üreme yanında birçok fiziksel özellik mevsimsel değişim gösterir. Vücut ağırlığında artma-azalma, kürk-tüy rengindeki değişim, lokomotor aktivite süresindeki değişiklik ve hibernasyonda görülen vücut sıcaklığındaki değişimler bunlara örnek olarak verilebilir (Refinetti ve Menaker, 1992; Refinetti, 1996).

Son yıllarda yapılan çalışmalar beslenme takviminin sirkadiyen ritimleri kontrol ettiğini ortaya koymuştur. Bu durum her gün belli saatte düzenli olarak beslenen sıçanlarda beslenme saatinden önce lokomotor aktivitede artış tanımlandı (Abe ve Rusak, 1992). Ayrıca besin kısıtlamasının sirkadiyen saatleri düzenlediği yani sınırlandırılmış besinin sirkadiyen ritimler üzerinde ışık gibi önemli bir girdi yaptığı düşünülmüştür (Rusak 1990). Bunların yanında beslenme, takvimi lokomotor aktivite ve içme ritmi gibi sirkadiyen ritimleri içeren davranışları da kontrol eder.

1.2. Fotoperiyot

Birçok tür vücut ağırlığını, üremesini, enerji dengesini gün uzunluğuna bağlı olarak yani fotoperiyodik olarak düzenlerler (Reiter, 1974). Fotoperiyot, kemirici türlerde meydana gelen vücut ağırlığı değişimini kontrol eden çok önemli bir unsurdur. (Bartness ve Wade, 1984, 1985; Bartness ve ark., 1985). Suriye hamsterleri ve gerbiller uzun günde aktif hayvanlardır. Koyun, geyik gibi diğer fotoperiyodik hayvanlarla karşılaştırıldığında üreme davranışları, hamilelik dönemi, laktasyon ve yavrudan ayrılma gibi karakterler bahar ve yaz aylarında görülmektedir. Bu dönemde gün uzunluğu artar (Bittman, 1984). Suriye hamsterlerinde testis gelişimini uyarmak için en az 12.5 saat ışık gereklidir. Hamsterler bu sürenin üstünde bir zaman diliminde ışıkta tutularsa eşeyssel olarak aktif olacaklardır (Wade, 1982).

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

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

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

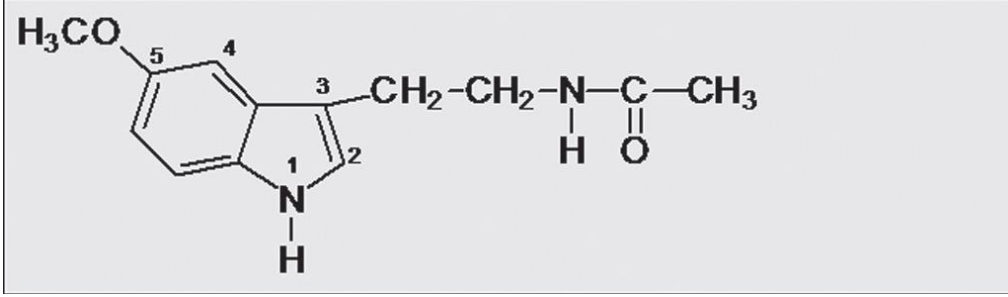
1.3. Pineal Bez ve Melatonin

Pineal bez İsa'dan önce 300. yılda İskenderiyeli Herophilus (325-280 İ.Ö.) tarafından tanımlanmıştır (Erlich ve Apuzzo 1984). Bergamalı Galen, pineal bez için, çam kozalağına benzemesi nedeni ile konareion (Latince conarium) adını kullanmıştır. Bu sözcük pineal bezi temsil eden Nervi conarii adı ile günümüzde de sürmektedir. Pineal sözcüğü ise yine Latince çam kozalağı anlamına gelen pinealis sözcüğünden gelmektedir. Anatomist Vesalius (1514-1564) pineal bezin topografyasını ve yapısını tanımlamış, yine orta çağın ünlü filozof, hekim ve matematikçisi Rene Descartes (1596-1650) "ruhun yerleştiği yer" olarak tanımlayarak bellek işlevlerindeki önemini vurgulamıştır.

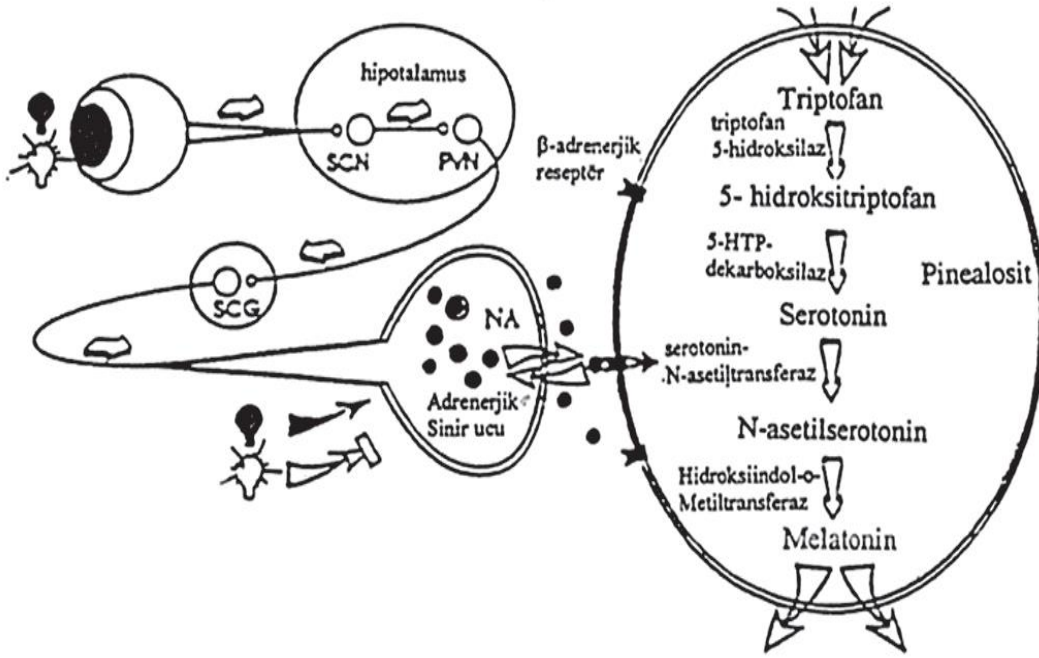
19. yüzyılda bezin içindeki sinir lifleri tanımlanmış ve bu liflerin sempatik kökenli olabileceği öne sürülmüştür. Bezin endokrinolojik rolü konusunda da yüzyıl sonlarında araştırma sonuçları yayınlanmaya başlamıştır. Yirminci yüzyılın başlarında ise hipotalamus fonksiyonlarını inhibe edici etkisi bildirilmiştir. 1950'li yıllardan itibaren biyokimya, farmakoloji ve endokrinolojideki hızlı gelişmelere paralel olarak pineal ile ilgili bilgilerde de hızlı bir gelişme olmuştur. Lerner ve Case 1958 yılında pineal çalışmalarında önemli bir adımı atmışlar ve pineal bezin esas hormonu melatonin tanımlamışlardır (Şekil 1.1). Bundan on yıl sonra da pineal bezin işlevlerinde aydınlık ve karanlığın rolü bildirilmiştir (Arendt, 1988; Lerner ve ark., 1958).

Melatonin, pineal bezdeki pinealosit hücrelerinden özellikle gün içerisinde karanlık fazda salgılanır (Reiter, 1981; Stetson and Watson-Whitmyre, 1984). Melatonin sentezini arttıran ve kana salan etken norepinefrindeki artış olmasına rağmen esas etken ışığın varlığı ya da yokluğudur. Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) sentezinde birinci basamak triptofanın pinealositler içine alınması ve orada pineal bir enzim olan N-asetiltransferaz (NAT) tarafından N-asetil serotonine dönüştürülmesidir. N-asetil serotoninin melatonine

dönüşümü diğer bir pineal enzim olan hidroksiindol-o-metiltransferaz (HIOMT) aracılığı ile olur. Sentezin düzenlenmesi temel olarak geceye, diğer bir deyişle karanlığa bağlıdır (Şekil 1.2) (Reiter, 1981).



Şekil 1.1. Melatonin yapısı.



Şekil 1.2. Karanlık-aydınlık uyarı ile melatonin sentezinin düzenlenmesi (Beyer ve ark., 1998' den uyarlanmıştır).

Sentezden sorumlu N-asetiltransferaz'ın aktivitesi dolayısıyla melatonin sentezi spesifik c-AMP-bağımlı transkripsiyon faktörleri ve fotoperiyodik şartlar tarafından düzenlenir. Işık altında, retinadan başlayan nöronal impulslar, hipotalamusta suprakiazmatik nukleus (SCN) ve diğer hipotalamik yapılara aktarılır. Uyarı SCN ve paraventriküler nukleus (PVN) aracılığı ile superior servikal gangliyona geçer. İnsanda karanlığın başlaması ile postganglionik sempatik liflerden salınan noradrenalin esas olarak

$\beta 1$ reseptörlere bağlanarak, depolardaki serotonin ve NAT'nin intrasellüler salınmasına neden olur. Nöronlarda ve pineal bezdeki biyokimyasal sinyallerin bu döngüsü insanda melatonin anabolizmasını hızlandırır ve aynı zamanda melatoninin gün içi ritme bağlı olarak sentez ve salıverilmesini oluşturur. Kısaca SCN; PVN üzerine projeksiyon yapar ve buradan PVN omuriliğin intermediolateral (IML) kısmıyla bağlantı yapar. Daha sonra süperior servikal ganglion' a (SCG) bağlantı yaparak pineal beze uyarı ulaşır (Reiter, 1991).

Yarılma ömrü yaklaşık olarak 30 dakika olan melatonin salınımı gece 20.00-23.00 arası yükselir ve düzeyi 01.00-05.00 arası doruk değerlere ulaşır ve gündüz düşer. Sağlıklı kişilerde plazma melatonin düzeyi gündüz 0-20 pg/ml, gece 20-200 pg/ml (ortalama 60-70 pg/ml) dir. Bir günde yaklaşık 30 mg (%80' i gece) melatonin üretilir (Pang et al., 1993).

Kuşlarda Pineal bez birincil sirkadiyen osilatör olarak görev yapar. Aktivite ritminin ve vücut sıcaklığı ritminin, pinealektomi yapılan serçelerde ortadan kalktığı gösterilmiştir (Zach, 1974). Ayrıca diğer serçeden pineal bezi alıcıya aktarıldığında donör serçenin ritmini gösterdiği bulunmuştur (Zimmerman & Menaker, 1979). Tavuklarda pineal dokusu en az 4 saatliğine karanlık fazda in vitro koşullarda bırakıldığında serotoninden melatonin üretiminin devam ettiği gösterilmiştir (Binkley ve ark., 1978; Kasal ve ark., 1979). Daha da fazlası ışık-karanlık koşullarında tavuklardan izole edilen pineal dokusunda melatonin salgısının 4 gün boyunca sabit karanlık ortamda bile aktivite ritmini devam ettirdiği ortaya koyulmuştur (Takahashi, 1980). Balıklarda pineal bez ise merkezi sinir sisteminin parçası olarak ışığa duyarlı yapıdır (Ekström ve Meissl, 1997).

Doğal koşullarda pineal bezden salgılanan melatonin üreme, büyüme, metabolizma, aktivite ritmi ve ısı düzenlenmesi gibi birçok bilgiyi günlük ve mevsimsel olarak dönüştürür. Melatonin üretiminin ışık bilgisi tarafından düzenlendiği evrensel olarak kabul edilirken, bazı balıklarda pinealden ve retinadan melatonin üretimi sabit karanlık koşullarda yüksek seviyede ve sabit aydınlık koşullarda üretiminin düşük seviyede olduğu bulunmuştur. Melatonin salgısının sirkadiyen ritmi Gökkuşuğu alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) Çöl iguanası (*Diposaurus dorsalis*), Gekko (*Chistinus marmoratus*) ve kurbağa (*Rana tigrina regulosa* ve *Rana pipiens*) gibi omurgalı türleri hariç hepsinde rapor edilmiştir (Ligo ve ark., 1997). Bir de armadillo (*Dasypus novemcinctus*) türü pineal beze sahip olmamasına rağmen sirkadiyen ritme sahip olduğu bulunmuştur (Harlow ve ark., 1982).

Biyolojik ritimler yaşayan organizmalarda temel düzenleyicidirler. Memelilerde temel sirkadiyen saat SCN tarafından düzenlenir ve kontrol edilir. Bu yapı ayrıca hormon ritimlerini, uyku-uyanıklık durumlarını kontrol eder. Bu yüzden organizma için hayati

önemli bir yapıyı kontrol eder. Pineal bez tarafından sentezlenen melatonin hormonun ritmi de SCN tarafından kontrol edilir (Perreau-lenz ve ark., 2003). Kemirgenlerde çevreden gelen sinyaller SCN'den norepinefrinin salgılanmasına ve norepinefrin de melatonin sentezini tetikleyen arylalkylamine-N-asetiltransferaz enzimin salgılanmasını tetiklediği gösterilmiştir(Ribelayga ve ark., 1999; Pévet ve ark., 2006).

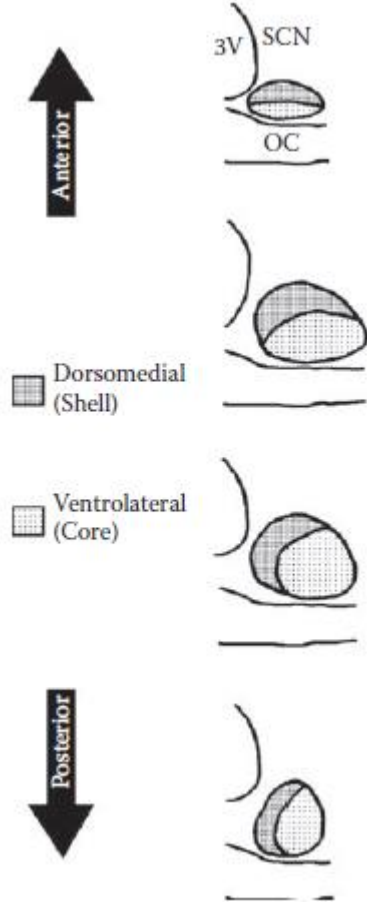
SCN lezyonu yapılan ratlarda ışık-karanlık koşulları altında bile hem davranış ritminin hem de melatonin ve kortikosteron gibi hormonların günlük ritimlerinin kaybolduğu gösterilmiştir. Bu aritmi gösteren hayvanlara cenine ait SCN dokusu nakli yapıldığında sirkadiyen ritmin tekrar oluştuğunu ancak hormon salgılanmasında bu ritmin tekrar yenilenmediği bulunmuştur (Drucker-Colin ve ark., 1984; Meyer ve Bernstein ve ark., 1999).

Melatonin salgısı besin kısıtlamasına, özellikle de kalori kısıtlamasına çok duyarlıdır. Bu durumda melatonin salgısında 3 saat ileri faz kayması olduğu gösterilmiştir. Daha önceleri melatonin sentezinin sadece SCN ile oluştuğu düşünülüyordu, ancak bir çalışma ile SCN lezyonu yapılan hayvanlarda besin kısıtlamasının melatonin salgılanması üzerine etkili olduğu ve bu hayvanların pineal bezinde c-FOS ekspresyonunda ve melatonin salgısında aritmik durumların kısıtlama ile ritmik hale geldiği gösterilmiştir (Mendoza ve ark., 2005).

1.4. Suprakiazmatik Nukleus

1.4.1. Suprakiazmatik nukleus yapısı

Memelilerde anatomik olarak suprakiazmatik nukleus hipotalamusta optik kiazmanın üzerinde ve bilateral özellikte olup her iki kısmında da yaklaşık olarak 10.000 nöron bulunur (Van der Pol, 1980). Anatomik ve fizyolojik olarak 3. Ventrikülle bilateral olarak ayrılan SCN; dorsamedial bölge ve ventrolateral bölge olarak kendi içinde 2 temel alt bölüme oluşur (Moore ve Card, 1985). Bu iki alt bölümde birbirleriyle bağlantı halindedir (Şekil 3). Ventrolateral bölgeden dorsamedial bölgeye fazla sayıda akson iletilirken, dorsamedial bölgeden ventrolateral bölgeye iletim az sayıda olmaktadır (Leak ve ark., 1999).



Şekil 1.3. Suprakiazmatik nukleusun anatomik yapısı (3V = 3. Ventrikül, OC = Optik kiazma, SCN =Suprakiazmatik nukleus) (Leak ve Moore, 2001’ den alınmıştır).

1.4.2. Suprakiazmatik nukleusun belirlenmesi

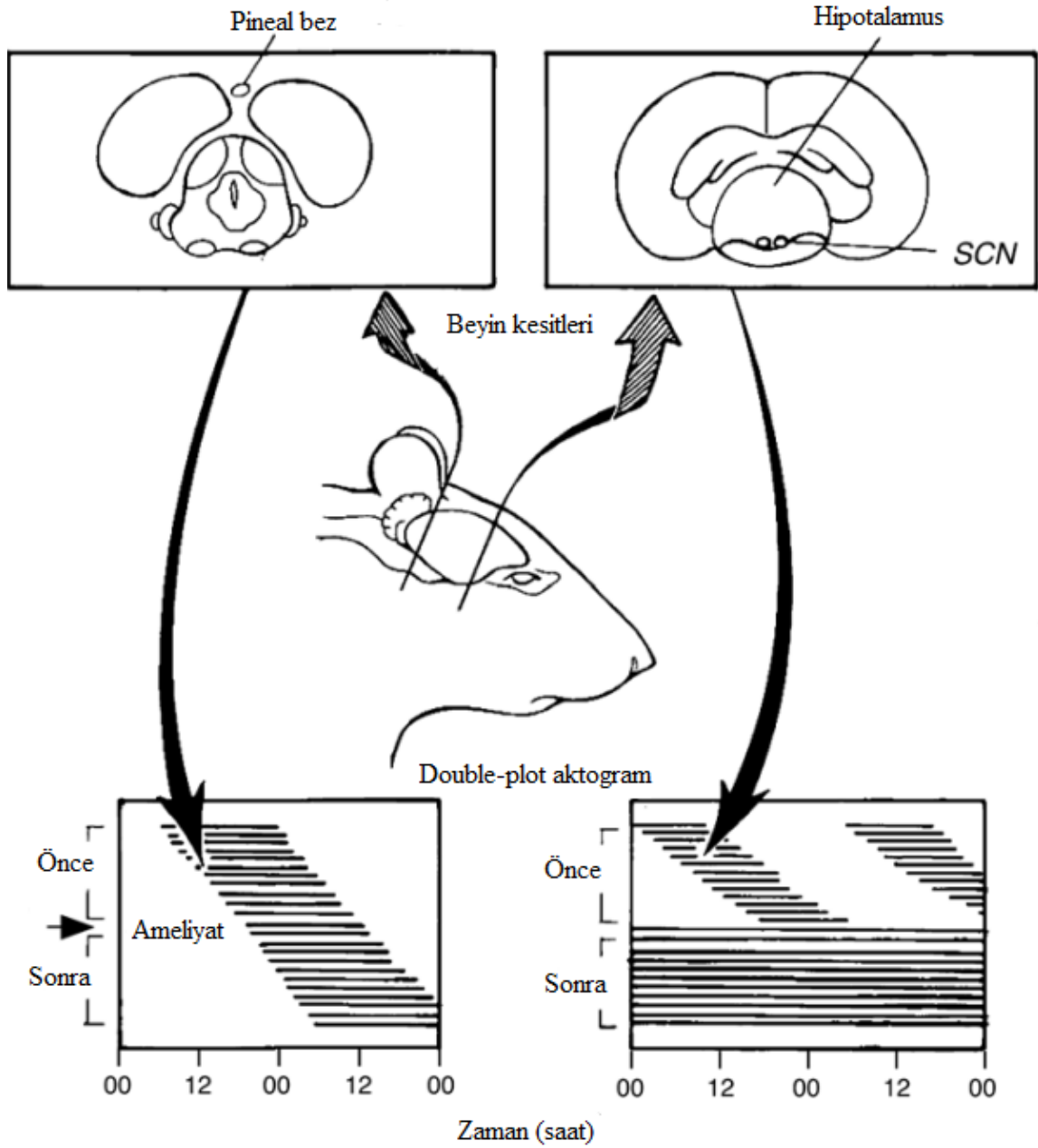
Memelilerde Biyolojik ritimlerle ilgili birçok çalışma 1957 ve 1969 yılları arasında Ünlü fizyolog Curt Paul Richter tarafından gerçekleştirilmiştir. Yaklaşık olarak 900 farenin hipotalamus bölgesi belirlenerek yapılan çalışmalarda birincil osilatörün hipotalamus bölgesinde olduğu tespit edilmiştir (Richter, 1965). Ayrıca beyin ve çeşitli salgı bezi yapılarının ortadan kaldırılması ve yok edilmesi sonucu ortaya çıkan etkiler, kör edilmiş farelerde lokomotor aktivitenin ölçülmesi sonucu ortaya koyulmuştur. Bu çalışma ile pinealektomi yapılan kör sıçanlarda double plot aktogram aktivite ritmi kaybolmamıştır (Şekil1.4; Sağda). Hipotalamik bölge lezyonunda sirkadiyen aktiviteleri tamamen kaybolmuştur (Şekil1.4; Solda).

Beyin yapılarında olduğu gibi adrenal bezin ortadan kaldırılması lokomotor aktivite üzerinde etki göstermemiştir. Ancak hipotalamus bölgesinin seri şekilde lezyonundan sonra sirkadiyen ritim aktivitesinde ve yeme içme aktivitesinde ve adrenal kortikosteroid salgısında (Moore ve Eichler, 1972) ritimsel kayıplar olduğu tespit edilmiştir.

Diğer çalışmalarda SCN lezyonundan sonra kertenkele (Janik ve ark., 1990; Minutini ve ark., 1995; Bertolucci ve ark., 2000), kuş (Takahashi ve Menaker, 1982) Suriye hamster (Stetson ve Watson-Whitmye, 1976; Refinetti ve ark., 1994), rat (Ohtsuka- Isoya ve ar., 2004) ve çeşitli kemirgen türlerinde Sirkadiyen ritimleri ortadan kalktığı gösterildi.

Araştırmacılar SCN lezyonuyla ayrıca vücut sıcaklığı ritminde golden hamsterlarda (Refinetti, 1992), Sibiry hamsterlarında (Ruby ve Zucker 1992; Paul ve ark., 2004) sıçanlarda (Walchulec ve ark., 1997) ve tarla sincaplarında (Ruby ve ark., 2002) ortadan kalktığını gösterirken bazı araştırmacılar ise SCN lezyonuyla vücut sıcaklığı ritminin süreklilik gösterdiğini yani değişmediğini öne sürmüşlerdir (Satinoff ve Prosser, 1988; Powell ve ark., 1980).

Araştırmacılar SCN' nin Sirkadiyen ritimleri düzenleyen yer olduğunu kabul etmelerine rağmen diğer bir soru; bu bölgenin ortadan kaldırılması nasıl ki bu ritimleri yok ediyorsa bu yapının tekrar transplantasyon yapılması ritimleri tekrar oluşturup oluşturamayacağı konusunda idi. Transplantasyon çalışmalarında olgun hayvanlardan alınan dokudan ziyade cenin dokusundan gerçekleştirilen çalışmalar daha başarılı olmuştur. SCN lezyonuyla birlikte aritmik özellik gösteren hayvanlara cenin SCN dokusu implante edildiğinde, ritmin tekrar eski haline geldiği gösterilmiştir (LeSauter ve Silver, 1994; Romero ve ark., 1993). Doku nakli yapılan 2 hayvanın fotoperiyodik özelliklerinin aynı olması, donör dokusunun ritmi telafi edeceği konusunda şüphe uyandırdı.



Şekil 1.4. Beyinde merkezi saat bölgesinin belirlenmesi (Richter, 1965'ten uyarlanmıştır).

Bu amaçla iki farklı tür olan sıçandan çizgili sincap türüne (Saitoh ve ark., 1991) ve fare ve sıçandan hamster türüne doku aktarımı gerçekleştirildi. Sonuçta ritmin tekrar vericiye ait özellikte yeniden oluştuğu gösterildi. Aynı şekilde doğal ortamdan alınan farelerdeki SCN dokusu, genetik olarak aritmi gösteren fareye doku nakli olarak aktarıldığında donör SCN'nin ritmini göstermeye başlamıştır (Sollars ve ark., 1995).

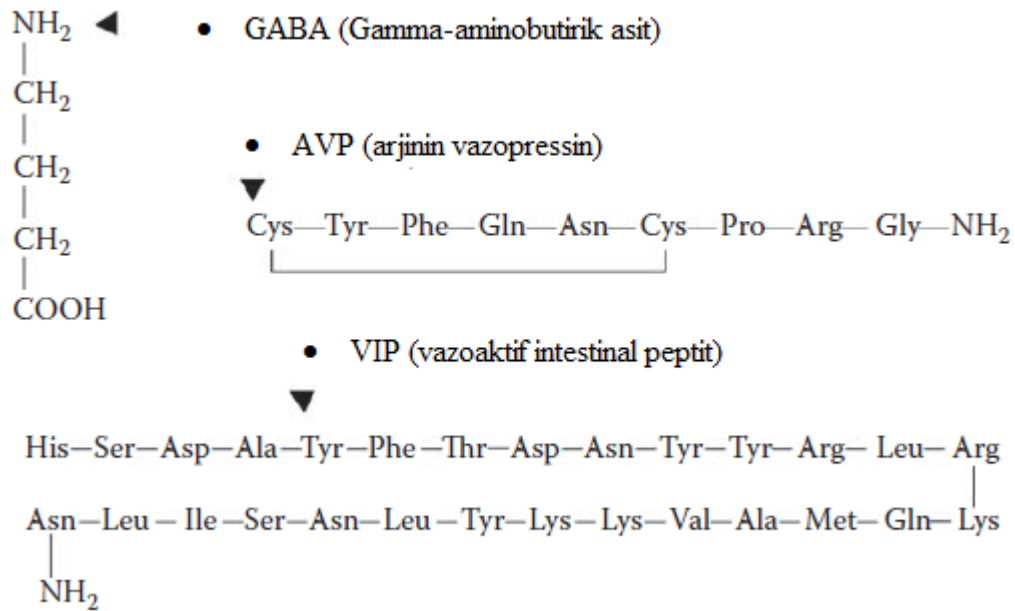
Tüm bunlara ek olarak tau- mutant hamsterlar kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalar daha dikkate çekici özellikteydi. Hamsterların genetik olarak sirkadiyen ritimleri 20 saat,

22 saat ve 24 saat olacak şekilde ayarlanabilir. Örnek olarak 24 saatlik ritim gösteren bir hayvana 20 saatlik ritim gösteren hayvandan doku nakli yapıldığında iyileşme sürecinden sonra 20 saatlik ritim göstermeye başlamıştır. Normal olarak 20 saatlik ritme sahip ve SCN lezyonu yapılmış hamstera 24 saatlik ritim gösteren embriyodan doku nakli yapıldığında vericinin ritmini gösterdiği bulunmuştur (Ralph ve ark., 1990; Kaufman ve Menaker, 1993; LeSauter ve Silver, 1994).

1.4.3. Suprakiazmatik nukleusta bulunan nörotransmitterler

SCN' de sinir hücreleri arasında iletimi nörotransmitterler sağlar. SCN' de GABA (Gamma-aminobutirik asit), AVP (arjinin vazopressin), VIP (vazoaktif intestinal peptit) nörotransmitter çok yoğun olarak bulunur (Şekil 1.5).

İmmünohistokimya metodu kullanılarak gerçekleştirilen çalışmada SCN' deki nöronlarda GABA' nın varlığı tespit edilmiş (Shirakawa ve ark., 2000) ve GABA' nın en yaygın bulunan nörotransmitter olduğu bulunmuştur (Moore ve Speh, 1993). GABA' nın hipotalamik kesitlere ve hücre kültürüne uygulanması SCN' de aktiviteyi engellemiştir (Liou ve ark., 1990).



Şekil 1.5. SCN' de bulunan temel nörotransmitterlerin yapısı (Feldmanve Quenzer, 1984' ten uyarlanmıştır).

SCN' de yaygın olarak bulunan diğer nörotransmitter AVP (arjinin vazopressin) ise dorsamedial nukleusta bulunurken hipotalamik diğer yapılarda bulunmaz (Hofman, 2003;

Okamura ve ark., 1994). İmmünohistokimyasal çalışmalar; AVP' nin sıçanlarda ve insanlarda ışık-karanlık döngüsünde, gündüzleri daha fazla salgılandığını göstermiştir ancak sabit karanlık fazda ise AVP salgılanması ritmik hale gelmiştir (Nakamura ve ark., 2001; Schilling ve ark., 1998). Diğer bir çalışmada ise; küçük AVP immunoreaktif hücrelerine (*AVP-IR*) sahip hayvanlarda büyük AVP immunoreaktif hücrelerine sahip hayvanlara göre daha güçlü aktivite ritmine sahip oldukları gösterilmiştir (Gerkema ve ark., 1994).

VIP (vazoaktif intestinal peptid) ise ventrolateral bölgede bulunur ve dorsal bölge üzerine etki yapar (Abizaid ve ark., 2004). VIP salgılanması sıçanlarda ve insanlarda ışık-karanlık döngüsünde geceleri daha fazla salgılandığını gösterilmiştir ancak sabit karanlık fazda ise VIP salgılanması ritmik hale gelir (Nakamura ve ark., 2001; Schilling ve ark., 1998).

VIP SCN' de baskılayıcı nörotransmitter olarak görev yapar (Itri ve Colwell, 2003). VIP reseptörü (*vipr2*) kodlayan gen eksikliğinde farelerde, sabit karanlıkta lokomotor aktivitede azalmalar görülmüştür (Hughes ve ark., 2004).

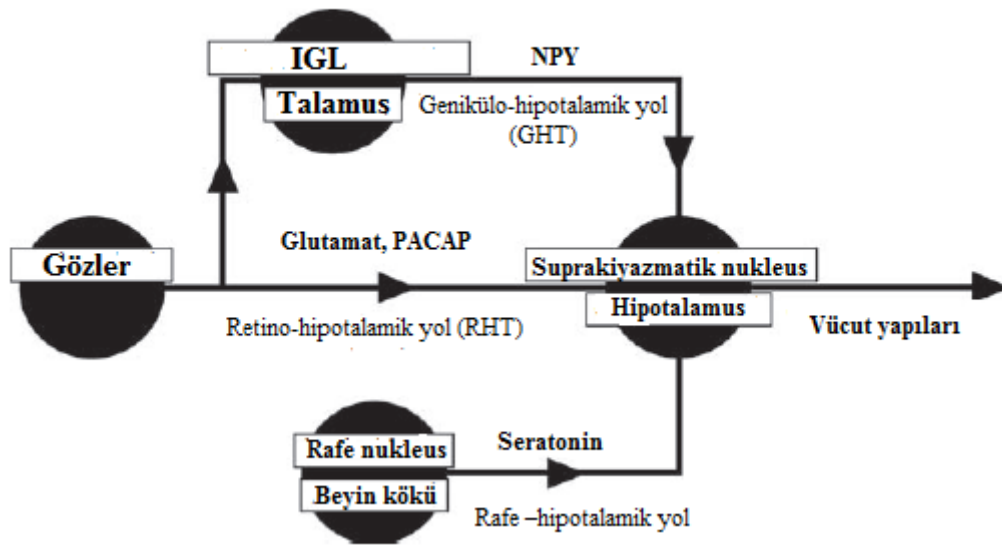
1.4.4. Suprakiazmatik nukleusa ışık bilgisinin iletimi

Günlük ışık-karanlık döngüsü, sirkadiyen ritimleri düzenlemede temel düzenleyici olarak kabul edilir. Memelilerde ışığa duyarlı organ, ışık bilgisini alan gözdür. Gözden ışığa duyarlı olan rod ve kon hücrelinin ortadan kaldırılmasından sonra bile hayvanların ışık karanlık döngüsüne cevap verdiği gösterilmiştir (Foster ve ark., 1991; Freedman ve ark., 1999; Lupi ve ark., 1999). Ancak hamster ve farelerde yapılan diğer bir çalışmada ise gözün tamamen çıkarılmasıyla hayvanların ışık bilgisini alamadığı ortaya koyulmuştur. Bu durum gözde bu hücrelerden farklı olarak başka bir yapıya ihtiyaç olduğunu ortaya çıkarmıştır (Freedman ve ark., 1999; Yamazaki ve ark., 1999). Melanopsin olan bu yapı ilk defa bir kurbağa (*Xenopus leavis*) türünün derisinden elde edilmiştir (Provencio ve ark., 1998). Melanopsin; opsin benzeri protein özelliği taşımaktadır ve bu proteinin mRNA' sı SCN' de bile saptanmıştır. Kısa bir süre sonra melanopsin insan dokusundan klonlandı ve görmeyi başlatan opsin içeren hücrelerde değil, retinal ganglion hücrelerinde (RGCs) üretildiği bulundu (Provencio ve ark., 2000).

Memelilerde sirkadiyen ritimlerin başlatılması ile ilgili birçok çalışma ortaya koyulmasına rağmen, ışığın hassaslığına ve hızına duyarlı ganglion hücreleri olduğu açıkça ortaya koyulmuştur (Berson ve ark., 2002; Gooley ve ark., 2003; Hattar ve ark., 2002, 2003). Melanopsin geni kesilip atıldığı zaman, ışığa duyarlılığın ortadan kalktığı gösterildi (Lucas ve ark., 2003). Melanopsinden ve birbirleriyle ilişkili ışık iletimi yapan

rod ve kon hücrelerinden yoksun bırakılan farelerde, ışık-karanlık döngüsüyle sirkadiyen ritimlerin düzenlenmediğini buldu (Hattar ve ark., 2003). Bu sonuca göre bu iki sistem yani; melanopsin ilişkili ve rod ve kon hücrelerini içeren sistem birlikte çalışarak ışık bilgisini alabilirler (Hattar ve ark., 2003). Ayrıca memelilerde kriptokrom gibi ışığa duyarlı ve sirkadiyen ritimleri yaratan birçok pigment bulunurken melanopsinin birincil yapıdaki pigment olduğu gösterilmiştir (Brown ve Robinson, 2004).

SCN 'ye giriş yapan en önemli 3 yol; RHT, GHT, Rafe –hipotalamik ve 4 yapı bulunur. Bunlar; Glutamate, Neuropeptid Y, serotonin ve melatonin.



Şekil 1.6. SCN' ye giriş yapan 3 önemli nöral yol; Retino-hipotalamik yol (RHT), Genikülo-hipotalamik yol (GHT), Rafe –hipotalamik yol.

Merkezi saat olan SCN' ye ışık bilgisinin gözden retino-hipotalamik yol (RHT) ile aktarıldığı (Hendrickson ve ark., 1972; Moore ve Lenn, 1972) ve melanopsinin üretildiği retinal ganglion hücreler (RGCs)' den SCN' ye yansıtıldığı bilinmektedir (Gooley ve ark., 2001; Hannibal ve ark., 2002; Hattar ve ark., 2002). Bu nedenle normal organizmalarda melanopsin ve rod/kon hücrelerinden ışık bilgisi SCN tarafından kabul edilir ve hayvanlarda birçok ritmi etkileyen hormonal ve nöral bilgiye dönüştürülür (Lowrey & Takahashi, 2004).

Retino-hipotalamik yoldan iletimi sağlayan birincil nörotransmitter, aminoasit özellikte olan Glutamat RHT nöronlarından salınan en önemli nörotransmitterdir (Ebling, 1996; Meijer ve Schwartz, 2003). Optik sinirlerin uyarılması, suni ortamda yaşatılan ve SCN içeren hipotalamus dokusunda glutamat salınımına neden olmuştur (Liou ve ark., 1986). Ayrıca glutamat ve glutamat agonistinin sinapslara uygulanması in vitro (Shirakawa

ve Moore, 1994) ve in vivo (Mintz ve ark., 2002) koşullarda nöral aktivitede faz kaymasına neden olmuştur. Ayrıca RHT yolunda ve polipeptit özellikte olan hipofizer adenilat siklaz aktive edici peptit (PACAP) isimli nörotransmitter bulundu. Bu nörotransmitterlerin hamster ve insan retinal ganglion hücrelerinde melanopsin ile ortak gen ifadesinden üretildiği bulunmuştur. Hamsterlarda lateral ventrikül içerisine PACAP enjeksiyonu lokomotor aktivitede faz kaymasına neden olmuştur (Bergström ve ark., 2003; Hannibal ve ark., 2004).

SCN ayrıca ışık bilgisini diğer bir yol olan genikulo-hipotalamik yol (GHT) ile alır. Bu durum talamusta bulunan lateral genikulat nukleus (LGN) yapısında intergenikulat yaprakcığı (IGL) ışık bilgisini direk olarak retinadan alır (Moga ve Moore, 1997) ve SCN' ye iletir (Moore ve ark., 2000). Bu şekilde IGL' den SCN' ye aktarılan iletim GHT olarak adlandırılır. GHT nöronlarından üretilen nörotransmitterin nöropeptit Y (NPY) olduğu görülür. IGL' de NPY içeren hücrelerin ventral SCN üzerine etkili olduğu ve SCN' ye in vitro ve in vivo koşullarda NPY enjeksiyonu faz kaymasına neden olduğu gösterilmiştir (Stopa ve ark., 1995).

SCN' ye afferent olarak giriş yapan ve ışıktan bağımsız sinyalleri alan 3. önemli yol Rafe-hipotalamik yoldur. Bu yol rafe hücresinden orijinlenir ve SCN içeren birçok beyin bölgesine etki eder. Rafe hücresine elektriksel uyarının SCN' de serotoninin salgısını arttırdığı gösterilmiştir (Glass ve ark., 2003).

1.4.5. Senkronize edici olarak SCN

Yapılan birçok çalışmada gösterildiği üzere osilatörler, tüm vücutta bulunur (Hastings ve ark., 2003). SCN' den farklı olarak periferel dokularda konumlanan osilatörler periferel osilatör olarak adlandırılır. Osilasyon özellikleri dokuya özgü olmasına rağmen periferel osilatörler kendi ritimlerini yaratabilirler (Yoo ve ark., 2004). Periferel osilatörler, SCN' den yaklaşık olarak 4 saatlik bir faz kayması (Balsalobre, 2002) gibi birçok özellik bakımından farklıdır (Lowrey ve Takahashi, 2004). Örnek olarak SCN ve gözün yapısında per mRNA seviyesinde faza bağlı olarak farklılık gösterilmesi verilebilir (Zylka ve ark., 1998). Bu yüzden SCN diğer osilatörleri yönetmede gerekli değil iken, onları senkronize etmede önemli göreve sahiptir (Yoo ve ark., 2004).

1.6. Leptin

Leptin kelimesi Yunancada 'leptos' kelimesinden türetilmiştir. Ob geni tarafından üretilen leptinin molekül ağırlığı 16 kilodaltondur. Bu gen insanda 7. Kromozomun uzun

kolunun 3. bölgesinde bulunur. Leptin 167 aminoasitten oluşan bir proteindir. Bu yapının 21 aminoasitlik kısmı sinyal zincirini oluşturur. 146 aminoasitlik kısmı kanda dolaşır.

Leptin başlıca beyaz yağ dokudan az miktarda da kahverengi yağ dokusundan salgınır (Zhang ve ark., 1994). Son yıllarda leptin hormonunun mide (Sobhani ve ark., 2000), göbek kordonu, plasenta (Senaris ve ark., 1997) testis, ovaryum (Hoggard ve ark., 1997), kemikiliği, iskelet kası ve insan meme epitel hücreleri tarafından da sentezlendiği bildirilmiştir (Casabiella ve ark., 1997; Wang ve ark., 1998). Ob geninin klonlanmasından sonra leptin reseptörü (obezite reseptörü) tanımlanmıştır. Leptin reseptörü (Lep-R), tip 1 sitokin reseptör ailesine aittir (Taltaglia ve ark., 1995). Leptin reseptörlerinin Lep-Ra, Lep-Rb, Lep-Rc, Lep-Rd, Lep-Re ve Lep-Rf olarak adlandırılan altı izoformu bulunmaktadır. Leptin reseptörleri de birçok dokuda bulunmuştur (Tartaglia, 1997).

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

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

Metabolik hemostazda leptin hormonun başlıca işlevi vücut yağ oranı hakkında hipotalamusa bilgi göndermektedir, dolayısıyla MSS' inde düzenleme yaparak besin alımı ve enerji dengesini düzenler. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda vücut ağırlığı kaybı leptin seviyesinde azalmaya neden olurken vücut ağırlığı kazancı leptin seviyesinde artışa neden olur (Considine ve ark., 1997). Ayrıca leptin üretimindeki azalmanın vücut

ağırlığı kaybından kaynaklandığı gösterilmiştir (Ahima ve ark., 1997). C57BL/6 farelere leptin eksikliğinden kaynaklanan vücut ağırlığındaki azalmanın oksijen tüketiminde, lokomotor aktivitede ve vücut sıcaklığındaki artıştan ve besin alımındaki azalmadan kaynaklandığı gösterilmiştir. İntraserebroventriküler kanül yardımıyla direk olarak lateral ventriküle leptin uygulanması besin alınımını inhibe etmiştir (Campfield ve ark., 1995).

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

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

Günlük leptin salınım ritmi insanlarda ve kemirgenlerde farklılık göstermektedir. Sıçanlarda serum leptin konsantrasyonu aydınlık fazda düşerken karanlık fazda artar (Ahima ve ark., 1998). Leptin insanlarda gün ortasında en düşük seviyede iken gece pik yaparak en yüksek seviyeye ulaşır. Ancak Suriye hamsterı gibi kemirgen türünde gün ortasında en yüksek seviyesine ulaştığı gösterilmiştir ve bu durumun melatonin hormonundan kaynaklandığı söylenmiştir. Çünkü melatonin gece fazında en yüksek seviyesine ulaşırken leptin gündüz fazında en yüksek seviyeye ulaşmıştır (Gündüz, 1992). SCN lezyonu yapılan Suriye hamsterlarında 24 saatlik periyotta leptin salınımında meydana gelen farklılığın ortadan kalktığı gösterilmiştir (Karakaş ve Gündüz, 2006). Koyunlarda ise leptin hormonunun sirkadiyen olarak salındığı belirlenememiştir (Tokuda ve ark., 2000). Obez ve normal insanlarda leptin yarılanma ömrü 29 ± 4.4 dakikadır. İnsanlarda dişilerde erkeklere göre daha yüksek seviyede leptin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca dişi

yavruların kordon kanında bile leptinin yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir. Dişilerde yüksek leptin seviyesinin fazla yağ dokusundan kaynaklandığı düşünülmüştür (McConway ve ark., 2000).

Hipotalamus leptini de içeren birçok hormonal, metabolik çeşitli nöral bilgileri çevreden alır. Leptin arkuat nukleusta (ARC) bulunan iki önemli nöronu direk olarak etkiler. Besin alımını düşüren anoreksijenik kokain-amfetamin ilişkili peptit (CART) ve proopimelanokortin (POMC) etkilerken besin alımını arttıran oreksijenik neuropeptid Y (NPY) ve agouti ilişkili peptit (AgRP) nöropeptitlerini etkiler. Leptin AgRP-NPY nöronlarını baskılar ve açlık NPY-AgRP ekspresyonunu tekrar artırır (Lewis ve ark., 1993). Bunun zıttı olarak POMC nöronları leptin ile uyarılır ve açlık POMC ekspresyonunu düşürür (Cowley ve ark., 2001).

1.7. Gerbil Türünün Özellikleri

Moğolistan gerbilleri, Rodentia takımına, Muridea familyasına ve gerbillinea subfamilyasına ait bir türdür (Oldfield, 1908). Moğolistan ve Çin' nin kuzey doğusunda yayılış gösterir, bu yüzden bu hayvanlara çöl hayvanı da denir. Gerbiller nokturnal yani gece aktiftirler. Mevsimsel fizyolojik değişimlerin çevresel olarak düzenlenmesini araştıran çalışmalarda kullanılan, coğrafik olarak geniş dağılım gösteren değerli bir türdür. Doğal yaşamda Moğolistan gerbillerinin üremelerinde şubat ayından eylül ayına kadar bir artış görülürken, sonbaharda ise üremelerinde gerileme görülür (Benimetskii 1975). Diğer türlerden Güney Hindistan gerbilinde (*Tetera indica cuvieri*) ve Hindistan çöl gerbilinde (*Meriones huriane*) sabit ışık baskılayıcı etki yaparken sabit karanlık ise uyarıcı etki yapar.

Moğolistan gerbilleri son zamanlarda beyin araştırmalarında üreme çalışmalarında ve farmakolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Önemli fizyolojik özelliklerinden biri olan üreme fizyolojilerini fotoperiyodik bilgiyle düzenlerler. Kısa fotoperiyotta (8L) ve devamlı aydınlık periyotta (24L) üremeleri azalırken uzun fotoperiyotta üremeleri artar (Gündüz ve Karakaş, 2001). Bunlara ek olarak pineal bezin memeli hayvanların üremelerini düzenlediği (Reiter, 1980) gösterilmiştir. Pinealektomi yapılan gerbillerde uzun fotoperiyotta (14L) üremeleri etkilenmedi ancak 0L, 8L ve 24 L fotoperiyotlarında üremelerinde artış gözlenmiştir (Karakaş ve Gündüz, 2002). Moğolistan gerbillerinin farklı aktivite düzenleri daha önceki çalışmalarla ortaya koyuldu (Roperve Polioudakis, 1977; Probst ve ark.1987; Heinzeller ve Aschauer, 1989). Fakat son çalışmalar Moğolistan gerbillerdeki aktivite örneklerinde değişimleri lokomotor aktiviteyi kullanarak ya da kullanmayarak çeşitlilik gösterebileceğini ortaya koydu (Weinert ve ark. 2007). Daha da önemlisi Moğolistan gerbillerinde, cinsiyetin, yaşın (Mead ve ark. 1995) ve besin

yoksunluğunun (Nyby ve Thiessen, 1980) lokomotor aktivite üzerindeki değişimleri araştırılmıştır. Besin kısıtlaması yapılmış (besin miktarında) Moğolistan gerbillerinde lokomotor aktivitede faz kaymasına neden olduğu da gösterilmiştir (Karakaş ve Gündüz, 2005)

1.8. Çalışmanın Amacı

Bu çalışma amacı, SCN ve beslenme arasındaki ilişkinin hormonal ve lokomotor aktiviteye bağlı olarak belirlenmesidir. Moğolistan gerbillerinde leptin salınımının gündüz yüksek, gece ise salınım düşüktür ve besin miktarı ile bu salınım doğru orantılı olarak değiştiği bilinmektedir. Ancak bu türlerde SCN ve leptin arasındaki ilişki açık değildir. Moğolistan gerbillerinde vücut ağırlığı fotoperiyoda bağlı olarak değişmez ancak besin miktarı ile doğru olarak artar. Fakat SCN' nin ve beslenme davranışının bu türlerde vücut ağırlığını ve kan glikoz değerini nasıl etkilediği bilinmemektedir.

Bu tez çalışması ile ritmik olarak salgılanan leptin hormonunun SCN' nin ortadan kaldırılmasıyla ne şekilde salınım göstereceği ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda leptin salınım mekanizmasının vücut ağırlığındaki değişimin ve kan glikoz değerlerinin SCN ile mi yoksa beslenme ile mi alakalı olduğu lokomotor aktivitede meydana gelen değişimlerle birlikte ilk kez açıklanmıştır.

BÖLÜM 2

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Memelilerde sirkadiyen osilatörler birçok organ ve dokuda bulunur ve sirkadiyen saatlerin ekspresyonu beynin birçok bölgesinde günlük ritim gösterir (Escobar ark., 2009). Beyinde sirkadiyen osilatörler; ışık ve karanlık döngüsünde sirkadiyen fiziyojijiyi düzenleyen merkezi saat olan SCN’ de bulunur. Birçok çalışmada besin beklenti aktivitesi (FAA; Food anticipatory activity) genellikle nokturnal hayvanlarda dinlenme periyodunda sınırlandırılmış beslenme saatine bağlı olarak görülen aktivite ritmidir. Basitçe; 1 hafta ya da daha fazla gün sonra; kemirgenlerde beslenme saatinden 1-3 saat önce aktivitede artış görülür ve besin ile birlikte aktivite tepe noktasına ulaşır (Stephan ve ark., 1979). Aktivitede gerçekleşen bu artış metabolik istekleri ve vücut ağırlığını düzenlemek içindir. Enerji tükenmesine yakın durumlarda besin arama ve sistemi eski durumuna çevirmek için sinyaller gönderildiğinde hemostatik işlemler aktiviteyi uyarır ve arttırır (Mendoza, 2007).

FAA için diğer bir tanımla ise bir olaydan sonra yemek saatinin öğrenilmesi olarak tanımlanılır. Bu olay ışık karanlık döngüsü değişimi olabilir. Işık baskın bir sirkadiyen düzenleyici olmasına rağmen ışık-karanlık döngüsün olmadığı durumlarda günlük beslenme takvimi ritmi düzenleyebilir (Abe., 2007). Bu durum genellikle sabit karanlıkta ya da aydınlıkta Suriye hamsterlarında bazı fare suşlarında ve sıçanlarda görülür. SCN‘ nin yönettiği normal ritim görüldüğünde bile hamster gibi bazı türlerde yemek saatinden önce aktivitede bir artış olduğu görülmüştür (Mistlberger, 1994). Bu yüzden besine bağlı oluşan aktivite ritminin SCN ile ilişkili olabileceği düşünülür.

Devamlı aydınlık ya da karanlık koşullarda sıçanlarda, farelerde ve suriye hamsterlarında SCN ile oluşan ritim olsa bile yemek zamanına bağlı olarak aktivitede güçlü bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu durum sadece aktivite tekerleğindeki dönüşü değil aynı zamanda hayvanın kafes içindeki aktivitesini de arttırmıştır. Ayrıca besine ulaşmadan önce vücut sıcaklığında da artış görülmüştür. Bunlara ek olarak sham-SCN lezyonu yapılan hayvanlarda da devamlı karanlık ve ışık-karanlık döngüsü altında besin inaktif fazda kısıtlandığında bu durum gözlenmiştir (Mistlberger, 1994).

Besine ulaşma isteği sadece laboratuvar koşullarında ortaya çıkan bir durum değildir. Doğada dişi tavşan yavrularını günde sadece bir kere ve her gün aynı saatte emzirir. Bu durum yavrularda emzirmeden önce aktivitede, vücut sıcaklığında ve kortikosteronda artışa neden olur. Bu durum yaşamın erken evrelerinde bile besine bağlı değişimlerin olabileceğini göstermiştir (Caba ve Gonzalae- Mariscal, 2009). Doğada hayvanların besin elde edilebilirliği tam anlamıyla kesin değildir. Bu yüzden hayvanlar besin ile ilişkili

günlük temellere dayanan aktivitelerini ayarlamalıdır. Yapılan çalışmalar kısıtlama ile oluşan durumun SCN' den farklı olarak besin ile aktif olan sirkadiyen saatlerle düzenlendiğini göstermiştir (Mendoza ve ark., 2005). Bu sirkadiyen saatlerin mekanizması hala tam olarak açık değildir.

Ayrıca sıçanlarda farelerde ve Suriye hamsterlarında ad libitum beslenme durumlarında SCN' nin ortadan kaldırılması sirkadiyen ritmi bozar, fakat hergün aynı saatte beslenme gerçekleştiği zaman ritim oluşumu tekrar gözlemlendiği gösterilmiştir (Marchant ve Mistlberger, 1997). Daha da önemlisi besin kısıtlaması diyeti ya da ışıktan bağımsız işaretler SCN dışında fizyolojik ya da davranışsal etki göstermiştir. Bu yüzden şüphesiz ki merkezi sirkadiyen saat olmasına rağmen vücut diğer çevre tarafından etkilenir. Sonuç olarak besin zamanını ya da kalitesi değişmesi sonucu hormon gibi birçok fizyolojik parametrenin ritmi değişir ya da kaybolur.

Ratlarda, farelerde ve diğer türlerde sirkadiyen osilatörler tarafından oluşturulan günlük besine bağlı davranışsal olarak oluşturan ritimler bulunmaktadır. Besine bağlı olarak oluşan bu ritim nöral ve sirkadiyen saat genlerini ekspresyonunda oluşan düzensizlikle oluştuğu söylenirken bazı nöral bölgelerin ortadan kaldırılması ve genlerde oluşan mutasyonlar aktivitede gerçekleşen azalma ve yok olma ile ilişkilendirilir (Abe ve ark., 1989) Ancak her iki durumda da birçok tartışmalı sonuçlar vardır.

Besin alımı ile glikoz konsantrasyonunun ilişkili olabileceği daha önce yapılan çalışmalarla ortaya koyulmaya çalışılmıştır (Bellinger ve ark., 1974; Pauly ve Scheving, 1967; Escobar ve ark., 1998). Çünkü glikoz hemostazını koruma günlük fonksiyonlar için özeldir. Glikoz ve insülin ritminin bozulması obezite ve diyabet hastalıklarına neden olabilir. Bu yüzden vücut plazma glikoz ritmini korumak için birçok mekanizma gerçekleştirir. Günlük glikoz ritmi 24 saatlik dalgalanma gösterir. Bu değişim besin alımından, hepatik glikoz üretiminden ve değişen glikoz toleransından (çevresel dokuların glikoz kullanım miktarı) kaynaklanır. İnsanlarda sabahın erken saatlerinde yani aktif periyottan önce yüksek plazma glikoz seviyesi görülür (Bolli ve ark., 1984; Trumper ve ark., 1995). Glikoz toleransında ise; ağızdan glikoz alınması, intravenöz glikoz uygulanması ya da besin tüketimi akşamları sabah göre daha fazla plazma glikoz artışına neden olur. Aynı şekilde gece aktif olan kemirgenlerde plazma glikoz ve insülin karanlık periyotta aydınlık periyoda göre daha fazladır (Carroll ve Nestel, 1973). Glikoz ritmi memelilerde hipotalamusta bulunan SCN tarafından üretilir (La Fleur ve ark., 1999). Birçok çalışma SCN ' nin lokomotor aktiviteyi, beslenme davranışını uyku-uyanıklık ritmini etkilediğini göstermiştir. Daha sonraki çalışmalar ise periferik organlara (karaciğer pankreas, yağ doku, vb.) otonom sinir sistemi ile mesaj yolladığını göstermiştir (Escobar

ve ark., 1998; Buijs ve ark., 1993,1997).

SCN' nin plazma glikoz ve insülin konsantrasyonunu etkilediğini ilk olarak Nagai ve Nakagawa' nın 1987' de yaptığı çalışma ile ortaya koyuldu. Bu çalışmada SCN lezyonundan sonra beslenme ritmi göz önünde tutulmayan sıçanlarda bu ritimlerin kaybolduğu gösterilmiştir (Dallman ve ark., 1993). Çünkü besin alınması insülin salgılanmasını artırarak glikoz seviyesini yükseltir. Örneğin beslenmenin günün aydınlık fazında besin kısıtlaması yapılması glikoz ve insülin seviyesinde artışa neden olmuştur (Trumper ve ark., 1995; Plat ve ark., 1996).

Bu nedenle SCN' nin yönettiği beslenme ritmi plazmada glikoz artışına neden olacaktır. SCN' nin beslenme durumundan bağımsız glikoz metabolizmasına etkisini test etmek amaçla yapılan çalışmalarda açlık ve devamlı ya da aralıklı besin verilerek beslenme davranışları uygulandı. Bu amaçla yapılan çalışmalarda insan ve hayvanlar günün farklı saatlerinde aç bırakıldıktan sonra bile glikoz ve insülin konsantrasyonundaki ritmin devam ettiğini gösterdi (Van Cauter ve ark., 1992; Shamon ve ark., 1980). Ancak bir çalışma normal beslenme koşullarıyla (ad libitum) kıyaslandığında, yüksek kortikosteron düşük leptin, insülin ve glikoz konsantrasyonu gösterir (Boden ve ark., 1996). Ritmik beslenme durumunu elemine eden; devamlı ya da aralıklı olarak besin verilen beslenme davranışıdır. Günün 6 farklı zamanında 4 saatlik süre ile besin verilerek uygulanan beslenme rejiminde hayvanlarda glikoz ve insülin ritmi gözlenmiştir (Strubbe ve ark., 1986). Ayrıca SCN lezyonu yapılan sıçanlara aynı şekilde beslenme rejimi uygulandığında da SCN' nin beslenme ritminde bağımsız olarak glikoz konsantrasyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Tüm bu bilgiler ışığında SCN lezyonu yapılmayan ve aç bırakılan, ad libitum ve beslenme rejimi uygulanan beslenen hayvanlarda glikoz konsantrasyonu 24 saatlik ritim göstermiştir. Ancak SCN lezyonu yapılarak uygulanan üç farklı beslenme durumunda glikoz ritmi kaybolmuştur. Bu durum glikoz ritminin SCN ile ilişkili ancak beslenme davranışından bağımsız olduğunu göstermiştir (Shapiro ve ark., 1991).

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

Yüksek yağ ve karbonhidrat ile beslenme, aşırı besin alınımı gece fazında leptin

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

Besin alımıyla ilişkili olan leptin hormonunun ritmi beslenme ve SCN ile ilişkidir. Sirkadiyen ritimleri düzenleyen merkezi osilatör olan suprakiazmatik nükleusta leptin reseptörleri bulunmuştur (Guan, 1997). Buna ek olarak yapılan çalışmalar beyaz yağ dokusuna giden bilgilerin SCN' den köken aldığını göstermiştir (Bartness ve ark., 2001). Diğer yandan yalancı SCN lezyonu yapılan sıçanlarda leptin uygulanması serbet yağ asitlerinde artışa neden olurken SCN lezyonu yapılan grupta ise lipolizis olayının tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir (Shen ve ark., 2007). Diğer bir çalışmada ise SCN' nin ortadan kaldırıldığı durumda melatonin seviyesindeki artış gibi leptin seviyesinde bir artış gözlenmiştir. (Kalsbeek ve ark., 2001). Bu durum leptin ile SCN arasındaki ilişkinin varlığını ortaya koymaktadır.

Suriye hamsterlarında normal beslenme koşullarında leptin konsantrasyonu öğlen (15ng/ml) artmış, gece (10ng/ml) düşmüştür. SCN lezyonundan sonra ise gece-gündüz arasındaki bu ritmik değişimin ortadan kalmıştır. Ayrıca bu türde besin kısıtlaması yapıldığında (aydınlık/karanlık fazlarda) bile serum leptin konsantrasyonunun öğlen fazla gece ise düşük olduğu yani normal beslenme durumuyla kıyaslandığında değişmediği gösterilmiştir. Benzer şekilde kısıtlama uygulanan bu hayvanlarda SCN lezyonundan sonra ritmik salınımın ortadan kalktığı gösterilmiştir (Karakaş ve Gündüz, 2006).

Leptin hormonun tüm bu mekanizmalara etkisi yanında vücut ağırlığından, enerji harcanmasından ve besin alınımından bağımsız olarak glikoz metabolizması üzerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Obeziteye ek olarak ob/ob ve db/db farelere fenotipik olarak insanda tip 2 diyabete, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve insülin direncine sahiptir (Hummel ve ark., 1966; Ducub, 1976). Bu yüzden bu tür hayvanlar diyabet çalışmalarında yaygın olarak kullanılır. Normal farelerde leptin antagonisti kullanılarak üç gün içinde vücut ağırlığından bağımsız olarak farelerde açlık ve glikoza bağlı olarak hiperinsülinemi ve insülin direnci geliştiği gözlenmiştir. Bu durum leptin yokluğunda obezite öncesi glikoz hemostazında düzensizlik olduğu gösterir (Oral ve ark., 2002; Shimomura ve ark., 1999). Vücut ağırlığından bağımsız olarak leptinin glikoz hemostazına etkisi anlatan diğer bir çalışmada ise, leptin uygulaması yapılan farelerde glikoz metabolizmasını üzerine etkili olduğu ortaya koyulmuştur. Ayrıca leptin uygulanan ob/ob farelerde leptin ve insülin salınımında vücut ağırlığına düşme olmadan 1-2 gün önce azalma göstermiştir (Lam ve ark., 2004) Geçici olarak leptin uygulanan obez farelerde besin alınımından çok glikoz

metabolizması üzerine daha uzun süreli etkili olmuştur. Bunlara ek olarak düşük seviyede leptin uygulanması vücut ağırlığı ve besin alımını değiştirmezken, insülin ve glikoz salınımını düzenlemiştir (Hedbacker ve ark., 2010).

Tüm bunlar dikkate alındığında bu tez çalışmasında Moğolistan gerbillerde SCN ve beslenme arasındaki ilişkinin açıklanması amacıyla suprakiazmatik nukleusu (SCN) lezyon yapılmış erkek Moğolistan gerbillerin beslenmesi gece /gündüz fazlarında ve gün içerisinde belli saatlerde sınırlandırılmış ve serum leptin profilinde kan glikoz değerlerinde, vücut ağırlığında ve lokomotor aktivitede meydana gelen değişimler tespit edilmiştir.

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Yetişkin erkek moğolistan gerbilleri (3-4 aylık) Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü ÇOMUDAM laboratuvarında üretilen koloniden elde edildi. Gerbiller doğumdan itibaren uzun fotoperiyoda (14 saat ışık 10 saat karanlık) maruz bırakıldılar. Gerbiller deney süresine kadar plastik kafeslerde (16x31x42cm) talaş kullanılarak bakıldı. Besin (Bilyem Rat Yemi; Ankara, Türkiye) ve su ihtiyaçları (ad libitum olarak karşılandı. Hayvanların bulunduğu havalandırılmalı odaların sıcaklığı 22 ± 2 °C olarak sabit tutuldu ve ortamdaki ışık şiddeti soğuk-beyaz floresan yardımıyla en az 200 lüks olacak şekilde ayarlandı. Oda ışıkları otomatik zaman ayarlayıcı sayaçlarla 0700 de açılıp 2100 de kapatıldı. Tüm yöntemler Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan alınan izinle gerçekleştirildi.

3.2. Anestezi Yöntemi

Ameliyat çalışmasında Yetişkin erkek Moğolistan gerbiller (60-70 gr) deri altına enjekte edilen ketamin HCl (20 mg/kg, Alfamine; Alfasan İnternational B.V. Hollanda) ve interperitoneal olarak uygulanan pentobarbitol (32.5mg/kg) ile anestezi yapıldı. Anestezinin derinliği kas tonusu ve refleks hareketlerinin sıklığına bağlı olarak belirlendi.

3.3. SCN Lezyonu

Aktivite kafeslerine koyulan hayvanların deney öncesinde bir hafta boyunca 24 saatlik ritimleri incelendi. Normal ritim gösteren hayvanlar ketamin ve pentobarbitol ile anestezi yapıldı. Ameliyat boyunca hayvanların başını sabitleştirmek için stereotaksik alete (Stoelting Co. 60191 USA) yerleştirildi. Ameliyat işlemi stereomikroskop (Stemi DV4 Spot Steremikroskop, ZEISS; USA) altında gerçekleştirildi. Operasyon yapılacak bölge tüylerden arındırıldı ve %70 etanol ile sterilizasyon yapıldıktan sonra kafa derisi kesildi. Dental dril (Foredom Electronic Company, Model 73B; Bethel CT. 06801, USA) yardımıyla kafatası delindikten sonra elektrot SCN bölgesine daha önceden belirlediğimiz koordinatlara (Bregmaya göre; anterior +0.1mm; ventral -6.5mm; lateral $\pm 0,1$ mm) uygun şekilde beyine yerleştirildi. SCN bölgesi lezyon cihazı (Ugo Basile lesion-making device, Model 3500; Ugo Basile, Comerio, İtalya) ile 5 saniye boyunca 5 mA akım verilerek paslanmaz elektrotlarla yakıldı. Ameliyat tamamlandıktan sonra gerbiller aktivite kafeslerine tekrar koyularak 2 hafta süreyle iyileşmeleri beklendi. Daha sonra iyileşen

hayvanlar 1 hafta boyunca lokomotor aktivite kayıtları alındı. Deneye sadece aritimi gösteren yani SCN lezyonu olan hayvanlar alındı.

3.4. Locomotor Aktivite Ölçümü

Hayvanlar aktivite tekerleklerinin bağlı olduğu kafeslere birer hayvan gelecek şekilde koyuldular. Tekerlekler üzerinde bulunan sayaçlar aracılığıyla aktivite ölçümleri otomatik olarak 30 dakika aralıklarla 30 gün boyunca (Lafayette Instrument Acitivity Wheel System; IN, USA) bilgisayara kayıt edildi. Aktivite verilerin analizi AWM - Data Management (Microsoft Excel Add-In) ve Actogram software programları ile yapıldı.

3.5. Hormon Ölçümü

Kan örnekleri leptin hormonu ölçümü için her bir gruptan haftada bir defa olmak üzere 1200-1300 saatleri arasında gözün orbital sinüsünden mikro hematokrit tüp (ISOLAB, Herlev, Denmark) aracılığıyla yaklaşık olarak 1-1,5 ml miktarında alındı. Kanlar alınır alınmaz santrifüj (DAIHAN Scientific, Co., Ltd. Model CF-10; Seul, Kore) yardımıyla serumlar elde edildi. Serumlar analiz zamanına kadar -20 °C’ de saklandı. Leptin hormonu analizi ELISA yöntemiyle yapıldı. Hormon kitleri (Rat Leptin Kit; EZRL-83-K, EMD Milipore Corporation, Billerica, USA) 450 nm dalga boyunda Mikroplate (Thermo Scientific, Multiskan FC Mikroplaka Okuyucu, USA) aracılığıyla okutuldu.

3.6. Glikoz ve Vücut Ağırlığı Ölçümü

Kan glikoz değerinin ölçümü için deney gruplarından 1 ay süren farklı beslenme koşullarından sonra günün 8 farklı zamanında (1200, 1500, 1800, 2100, 2400, 0300 ve 0600 saatlerinde) gözün orbital sinüsünden mikro hematokrit tüp aracılığıyla kanlar alındı. Kan glikoz değerleri (Roche, Accu-Chek Go.; Mannheim, Germany) ile ölçüldü.

Tüm gruplardaki hayvanların vücut ağırlığındaki değişimler deney süresince her hafta tespit edildi.

3.7. Deney Düzenegi

Bu çalışma ile yetişkin erkek Moğolistan gerbillere uygulanan farklı besin davranışlarının ortaya çıkardığı gerek fizyolojik gerekse metabolik değişimlerin suprakiazmatik nukleus (SCN) ile ilişkisi ortaya koyuldu. Bu amaçla uzun fotoperiyotta (14 saat ışık 10 saat karanlık) tutulan erişkin erkek gerbiller (n:64) SCN lezyonu yapılan (SCNx) ve SCN lezyonu yapılmayan (Sham-SCNx) olarak 2 ana gruba ayrıldı. Bu gruplarda kendi içinde farklı besin davranışı uygulanmak üzere 4 alt gruba ayrıldı.

Çizelge 3.1. Deney grupları

SCNx	Sham-SCNx
Grup 1. Ad libitum beslenme (n:8)	Grup 1. Ad libitum beslenme (n:8)
Grup 2. Gece fazında beslenme (n:8)	Grup 2. Gece fazında beslenme (n:8)
Grup 3. Gündüz beslenme (n:8)	Grup 3. Gündüz beslenme (n:8)
Grup 4. Gün içerisinde belli saat dilimde (1100-1400) beslenme (n:8)	Grup 4. Gün içerisinde belli saat dilimde (1100-1400) beslenme (n:8)

3.7.1. Beslenme davranışları

Grup 1 (Ad libitum Beslenme): Bu grupta aktivite tekerleklerine bağlı kafeslerde beslenen hayvanlar bir ay süre boyunca besine gün içerisinde istediği saatte ulaşabildi. Günlük besin tüketimleri 1 gün arayla ölçüldü.

Grup 2 (Gece Fazında Beslenme): Bu grupta aktivite tekerleklerine bağlı kafeslerde beslenen hayvanlar bir ay süre boyunca besine sadece günün gece fazında ulaşabildi. Besin tüketimlerini hesaplamak için ışıklar kapanmadan önce (2100) besinler kafese tartılarak koyuldu ve ışıklar açılmadan hemen önce (0700) kalan besin parçaları ve kafes içine dökülen parçalarla birlikte tartıldı. Böylece tüketilen net miktar tartılmış oldu.

Grup 3 (Gündüz Fazında Beslenme): Bu grupta aktivite tekerleklerine bağlı kafeslerde beslenen hayvanlar bir ay süre boyunca besine sadece günün gündüz fazında ulaşabildi. Besin tüketimlerini hesaplamak için ışıklar açılmadan önce (0700) besinler tartılarak kafese koyuldu ve ışıklar kapanmadan hemen önce (2100) kalan besin parçaları ve kafes içine dökülen parçalarla birlikte tartıldı. Böylece tüketilen net miktar tartılmış oldu.

Grup 4 (Gün içerisinde belli saat dilimde (1100-1400) beslenme): Bu grupta aktivite tekerleklerine bağlı kafeslerde beslenen hayvanlar bir ay süre boyunca besine sadece 1100-1400 saatleri arasında ulaşabildi. Besin tüketimlerini hesaplamak besinler kafese tartılarak koyuldu. Tüketim sonunda kalan besin parçaları ve kafes içine dökülen parçalarla birlikte tartıldı. Böylece tüketilen net miktar tartılmış oldu.

3.8. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilen SPSS (Statistic 18) ile analiz edildi. Günlük besin tüketimleri, haftalık vücut ağırlığı değişimleri ve saatlik kan glikoz konsantrasyonları ANOVA tekrarlı ölçüm testi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak önemli zamanı tespit etmek için grup bazında Paired t test uygulandı. SCNx ve sham-SCNx grupları arasındaki fark ise t-testi ile

tespit edildi. Veriler grafik olarak SigmaPlot 10.0 ile yapıldı. Tüm grafiklerdeki veriler ortalama±standart hata şeklinde ifade edilmiştir. α -anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

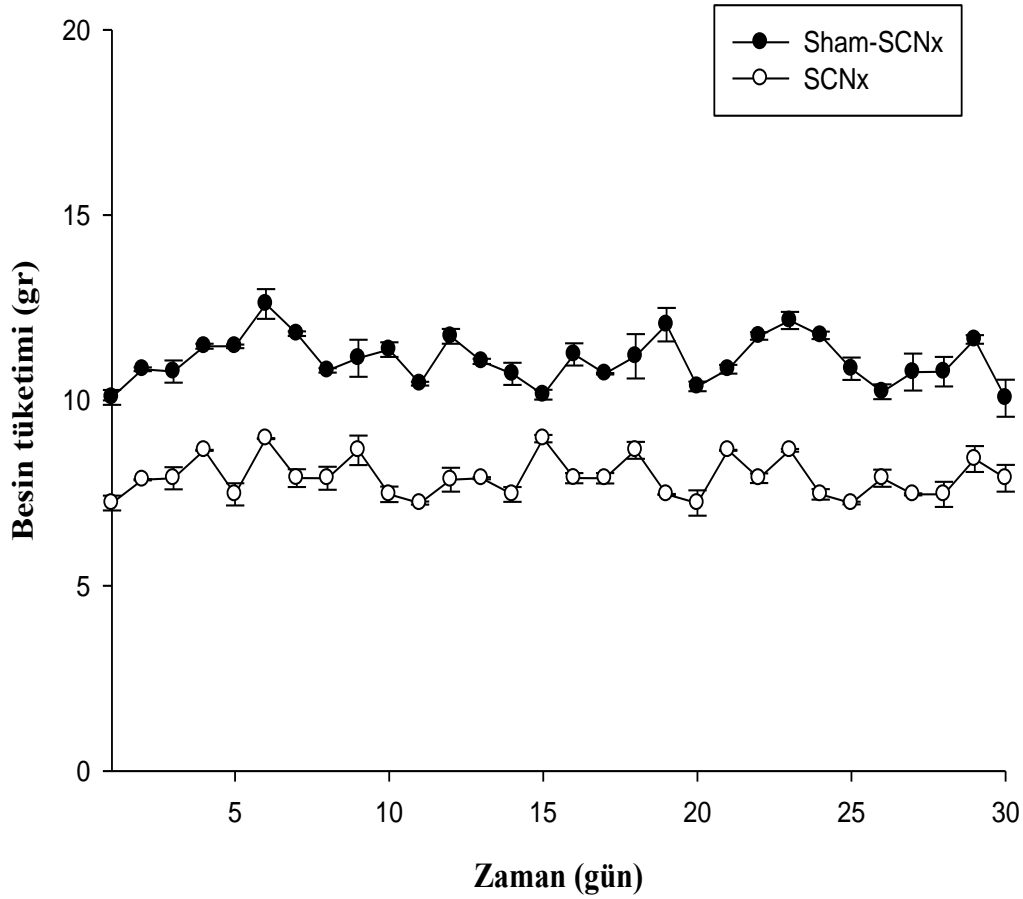
BÖLÜM 4

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Araştırma Bulguları

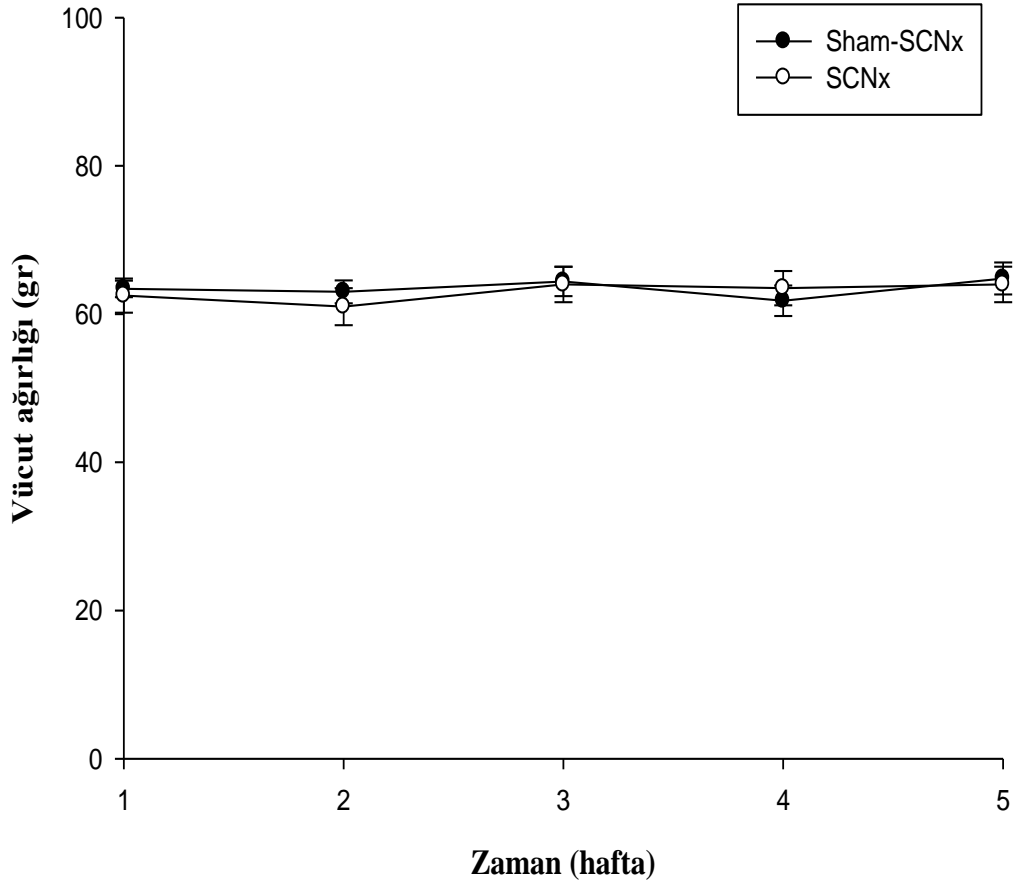
4.1.1. Grup 1 beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarına ait bulgular

SCN lezyonu yapılmayan (sham-SCNx) ve SCN lezyonu (SCNx) yapılan bu gruptaki hayvanlar bir ay boyunca gün içerisinde istedikleri saatte besine ulaşabildiler. Bu gruplara ait günlük ortalama besin tüketim miktarları tespit edildi (Şekil 4.1). Sham-SCNx ve SCNx gruplarının besin tüketimleri arasında önemli bir fark vardır ($p<0,05$). Suprakiyazmatik nukleusun ortadan kaldırılması günlük besin alımını düşürmüştür.



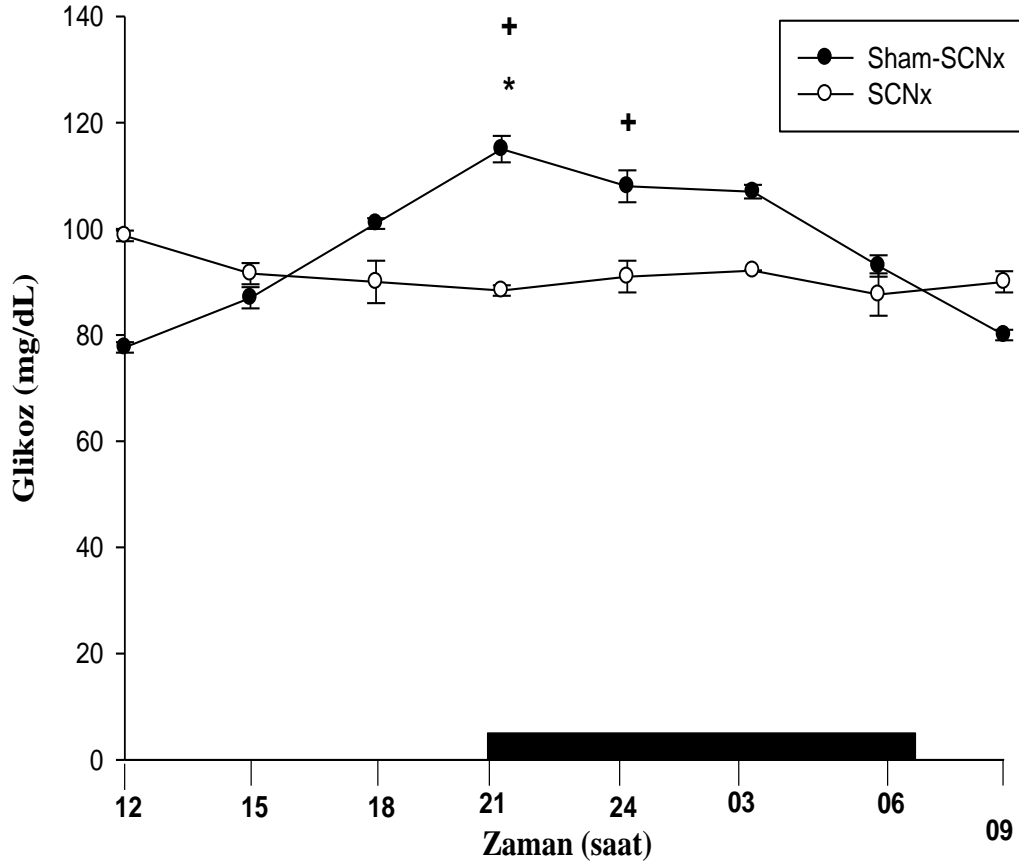
Şekil 4.1. Grup 1 (ad libitum) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının günlük besin tüketim değişimleri.

Grup 1 beslenme davranışı uygulanan SCN lezyonu yapılmayan (sham-SCNx) ve SCN lezyonu (SCNx) yapılan gruptaki hayvanların vücut ağırlığındaki değişimleri haftalık olarak ölçülmüştür (Şekil 4.2). Bu iki grup arasındaki haftalık vücut ağırlığı değişiminde önemli bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 4.2. Grup 1 (ad libitum) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının haftalık vücut ağırlıkları değişimleri.

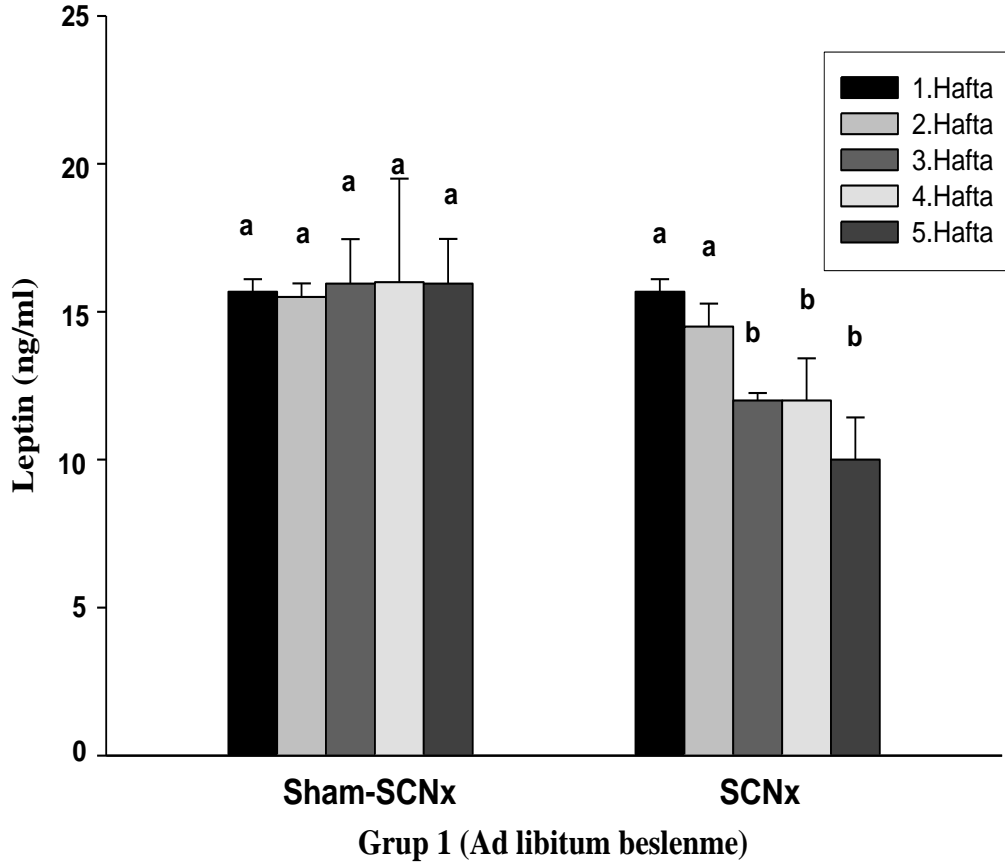
Bu gruplara ait hayvanlardan deney sonunda günün 8 farklı zamanında kan glikoz konsantrasyonları tespit edilmiştir (Şekil 4.3). Saatler bakımından bu iki grup arasında önemli bir fark vardır ($p<0,05$). Lezyon yapılan grubun günlük glikoz ritmi kaybolmuştur. Lezyon yapılmayan grupta ise günün karanlık periyodunda saat 2100' de kan glikoz konsantrasyonu diğer saatlere göre en yüksektir ($p<0,05$).



■ Siyah bant karanlık periyodu göstermektedir. * aynı grupta istatistiksel olarak önemli zamanı göstermektedir ($p < 0,05$).+ gruplar arasındaki istatistiksel olarak önemli zamanı göstermektedir.

Şekil 4.3. Grup 1 (ad libitum) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının kan glikoz konsantrasyon değişimleri.

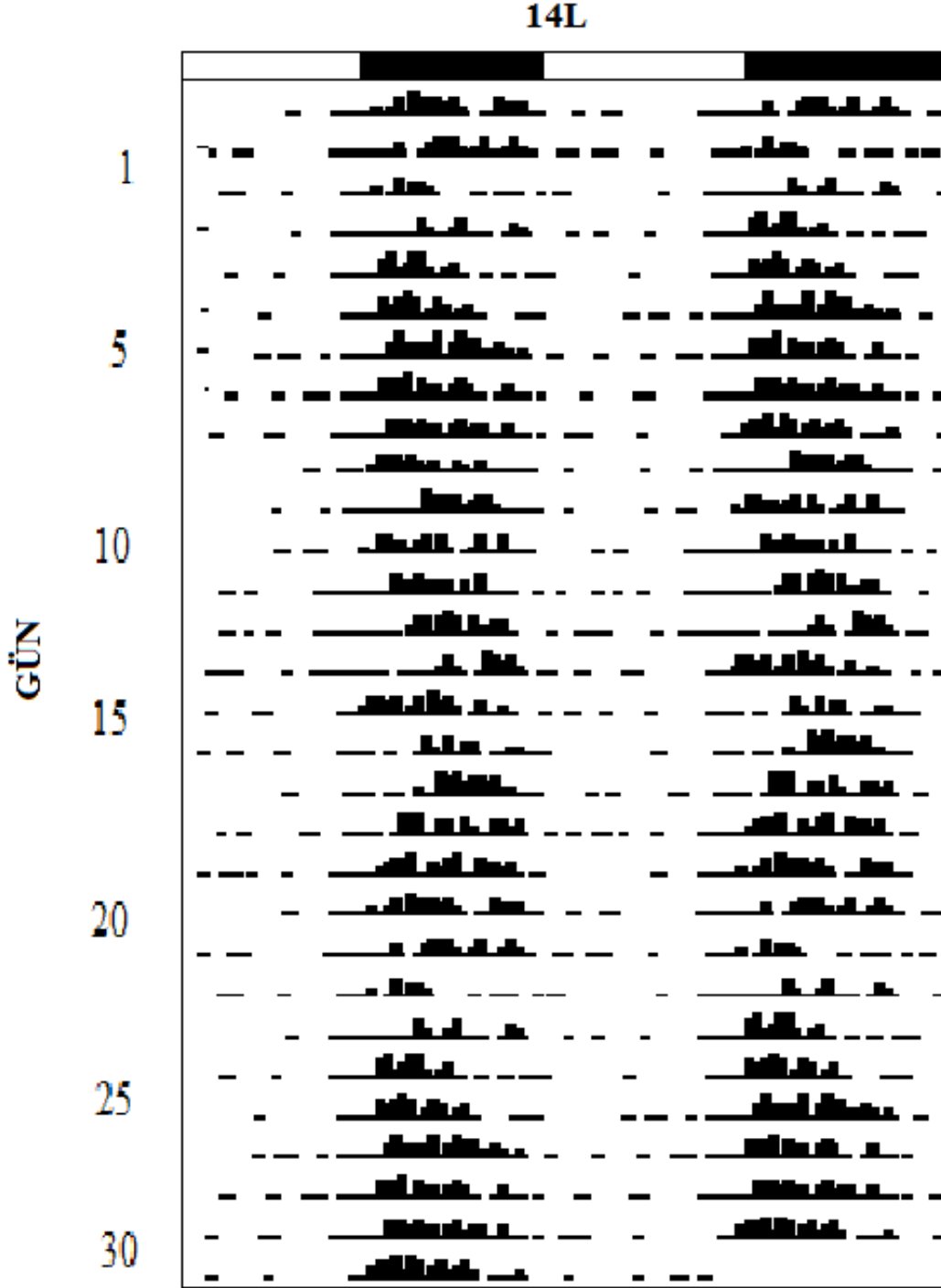
Haftalık olarak serum leptin konsantrasyonları sham-SCNx ve SCNx gruplarında karşılaştırmalı olarak incelenmiştir (Şekil 4.4). Lezyon yapılmayan gruptaki hayvanlarda haftalık olarak serum leptin konsantrasyonları arasında önemli bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Ancak lezyon yapılan grupta ad libitum beslenme koşullarında 3. 4. ve 5. haftalarda serum leptin konsantrasyonu düşmüştür ($p < 0,05$). Suprakiyazmatik nukleusun lezyonu serum leptin miktarına önemli derecede etki etmektedir.



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

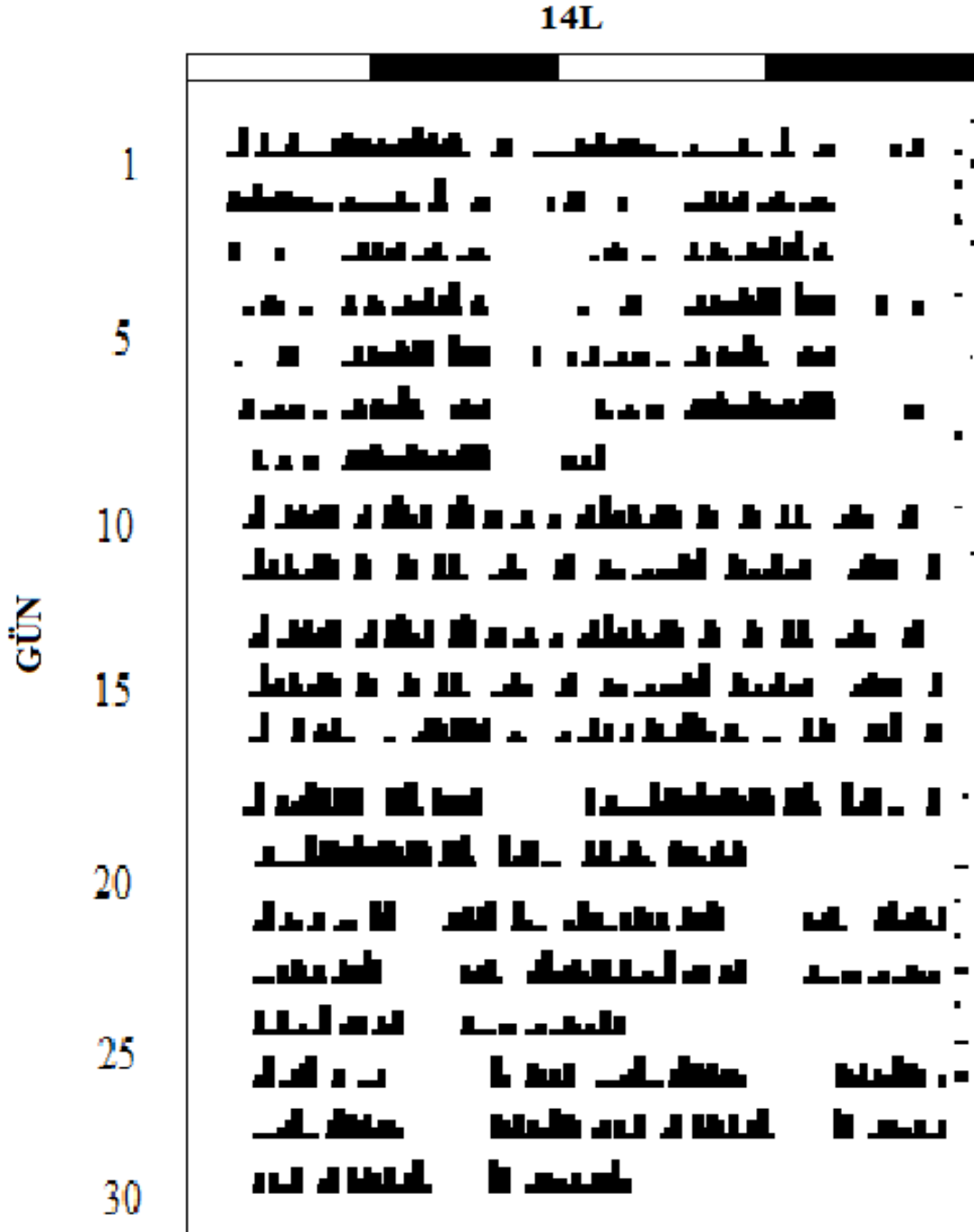
Şekil 4.4. Grup 1 (ad libitum) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının haftalık serum leptin değişimleri.

Grup 1 (ad libitum) beslenme koşullarında sham-SCNx grubuna ait hayvanlar normal aktivite ritmi gösterdiler (Şekil 4.5). Ancak lezyon grubundaki hayvanların aktivite ritmi kayboldu (Şekil 4.6).



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

Şekil 4.5. Grup 1 (ad libitum) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.

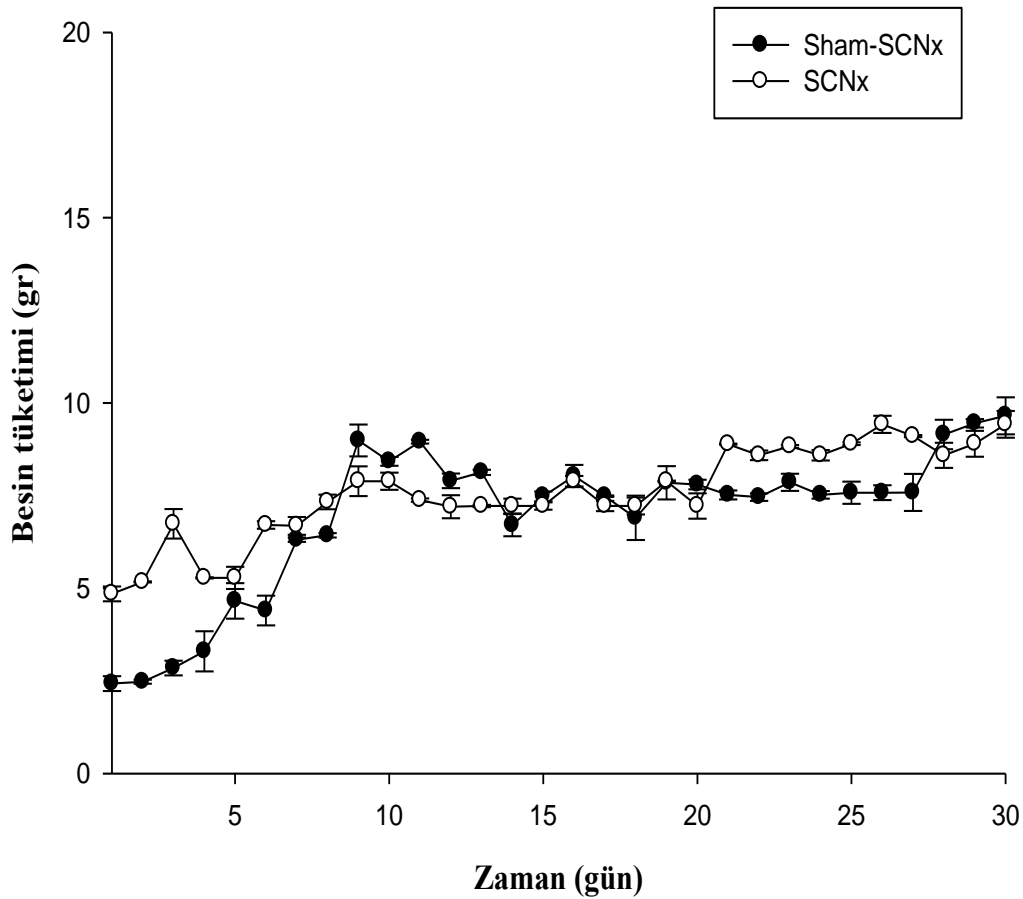


Şekildeki siyah bar karanlık periyodu, beyaz renkli bar ise aydınlık periyodu, Y eksenini günleri işaret eder (-aydınlık periyot, -karanlık periyot).

Şekil 4.6. Grup 1 (ad libitum) beslenme davranışı uygulanan SCNx grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.

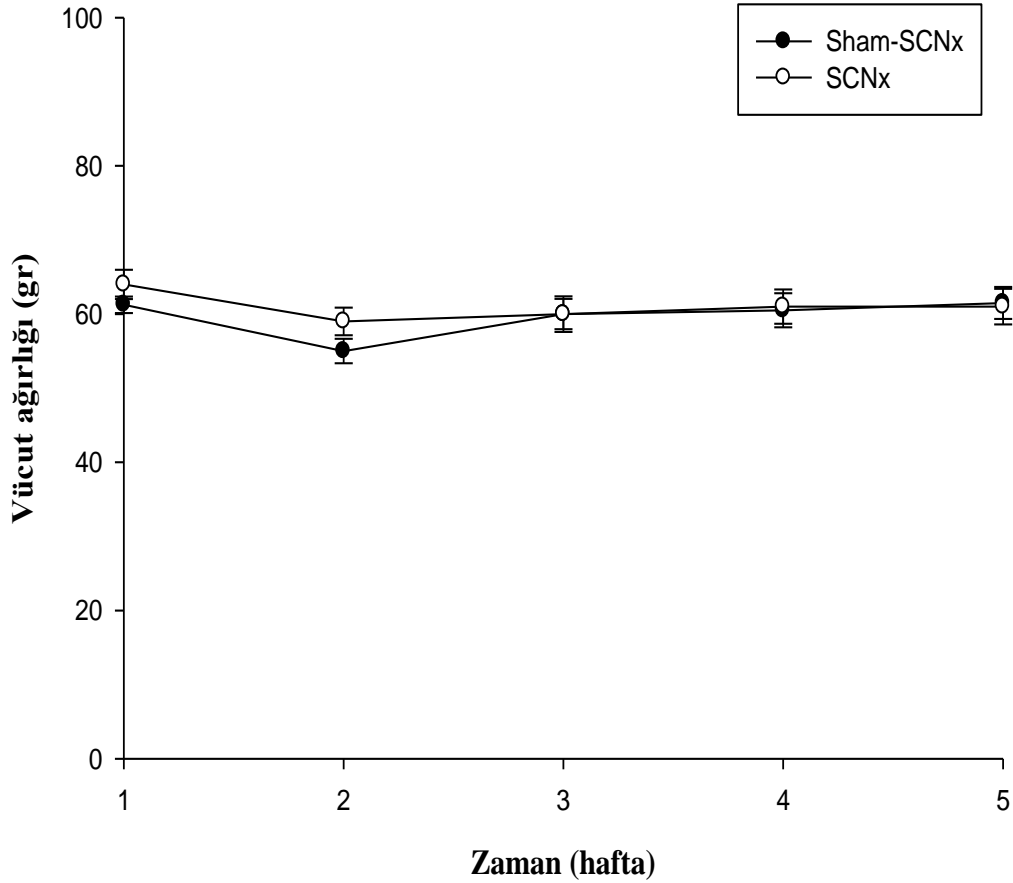
4.1.2. Grup 2 beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarına ait bulgular

SCN lezyonu yapılmayan (sham-SCNx) ve SCN lezyonu (SCNx) yapılan bu gruptaki hayvanlar bir ay boyunca günün karanlık periyodunda besine ulaşabildiler. Bu gruplara ait günlük ortalama besin tüketim miktarları tespit edildi (Şekil 4.7). Sham-SCNx ve SCNx gruplarının besin tüketimleri arasında önemli bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Suprakiyazmatik nükleusun ortadan kaldırılması besin kısıtlaması koşullarında besin alınımını etkilememiştir.



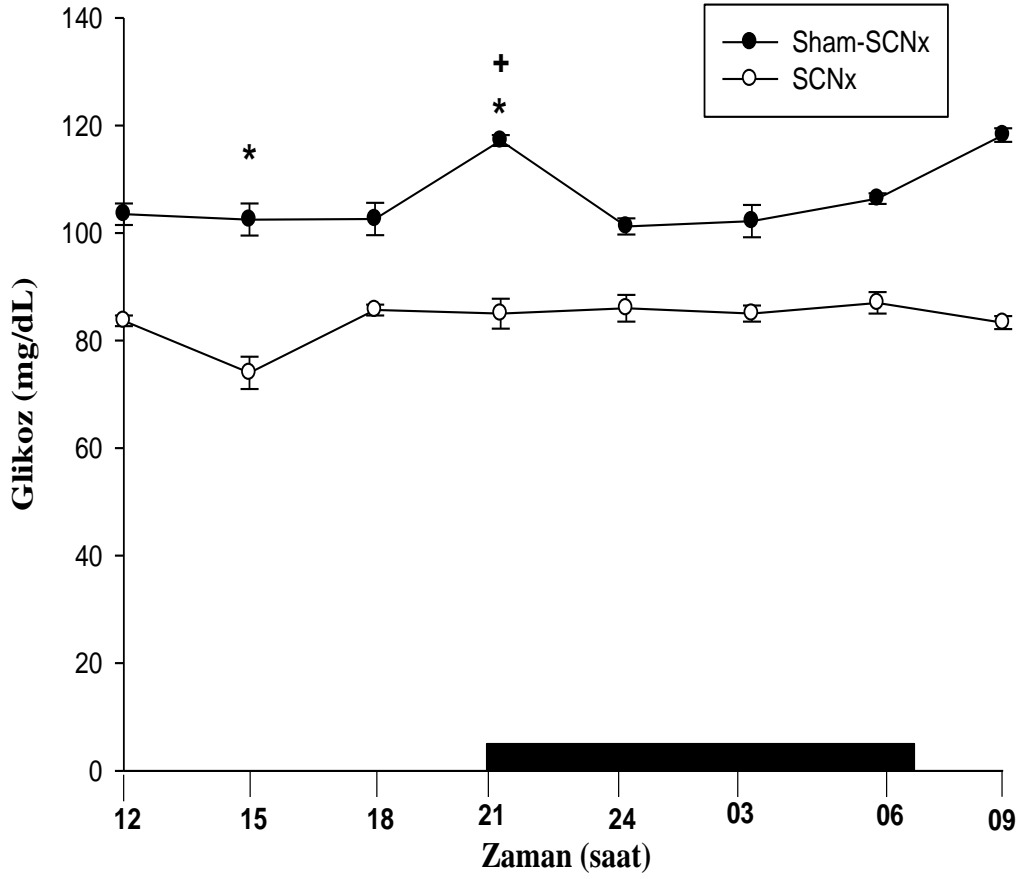
Şekil 4.7. Grup 2 (gece fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx grupların günlük besin tüketim değişimleri.

Grup 2 beslenme davranışı uygulanan SCN lezyonu yapılmayan (sham-SCNx) ve SCN lezyonu (SCNx) yapılan gruptaki hayvanların vücut ağırlığındaki değişimleri haftalık olarak ölçülmüştür (Şekil 4.8). Bu iki grup arasındaki haftalık vücut ağırlığı değişiminde önemli bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 4.8. Grup 2 (gece fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının haftalık vücut ağırlıkları değişimleri.

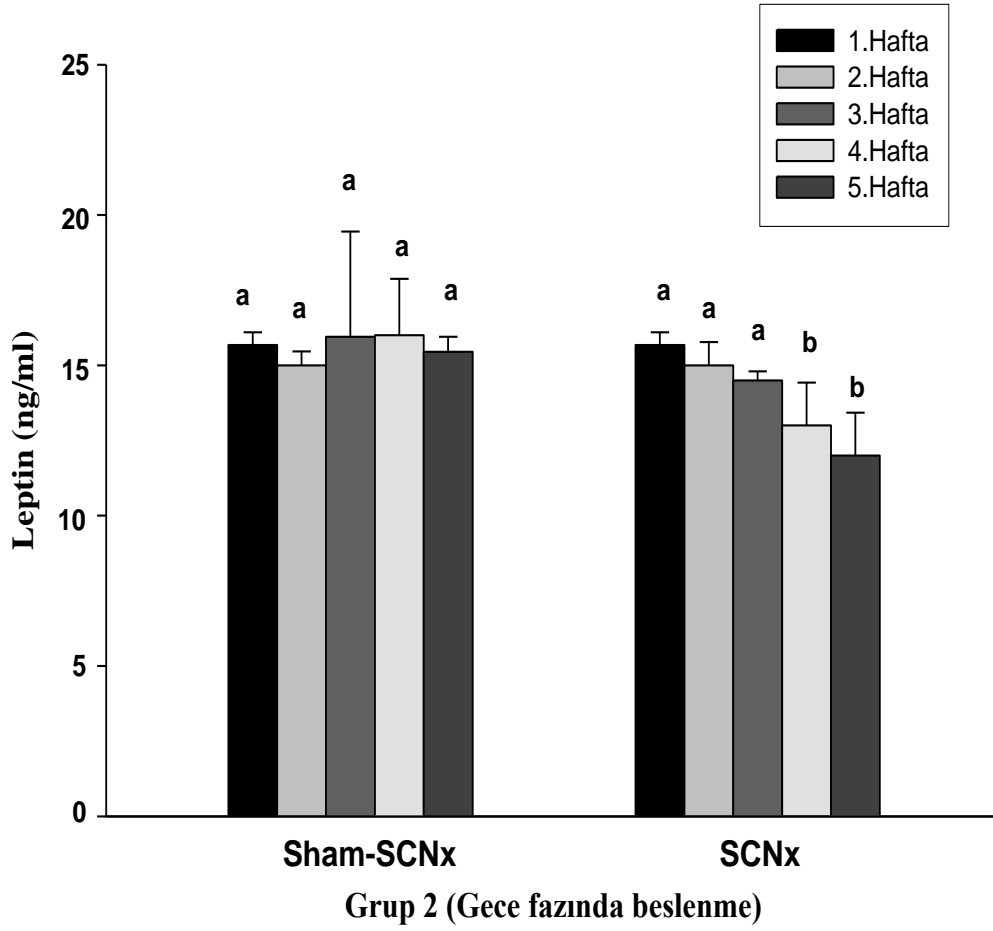
Bu gruplara ait hayvanlardan deney sonunda günün 8 farklı zamanında kan glikoz konsantrasyonları tespit edilmiştir (Şekil 4.9). Saatler bakımından bu iki grup arasında önemli bir fark vardır ($p<0,05$). Lezyon yapılan grubun günlük glikoz ritmi lezyon yapılan grupla paralel ancak daha düşük değerlerde tespit edildi. Sham-SCNx grubunda besin alımıyla birlikte önce saat 2100' de kan glikoz konsantrasyonu artmıştır ($p<0,05$).



■ Siyah bant karanlık periyodu göstermektedir. * aynı grupta istatistiksel olarak önemli zamanı göstermektedir ($p < 0,05$). + gruplar arasındaki istatistiksel olarak önemli zamanı göstermektedir ($p < 0,05$).

Şekil 4.9. Grup 2 (gece fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının kan glikoz konsantrasyon değişimleri.

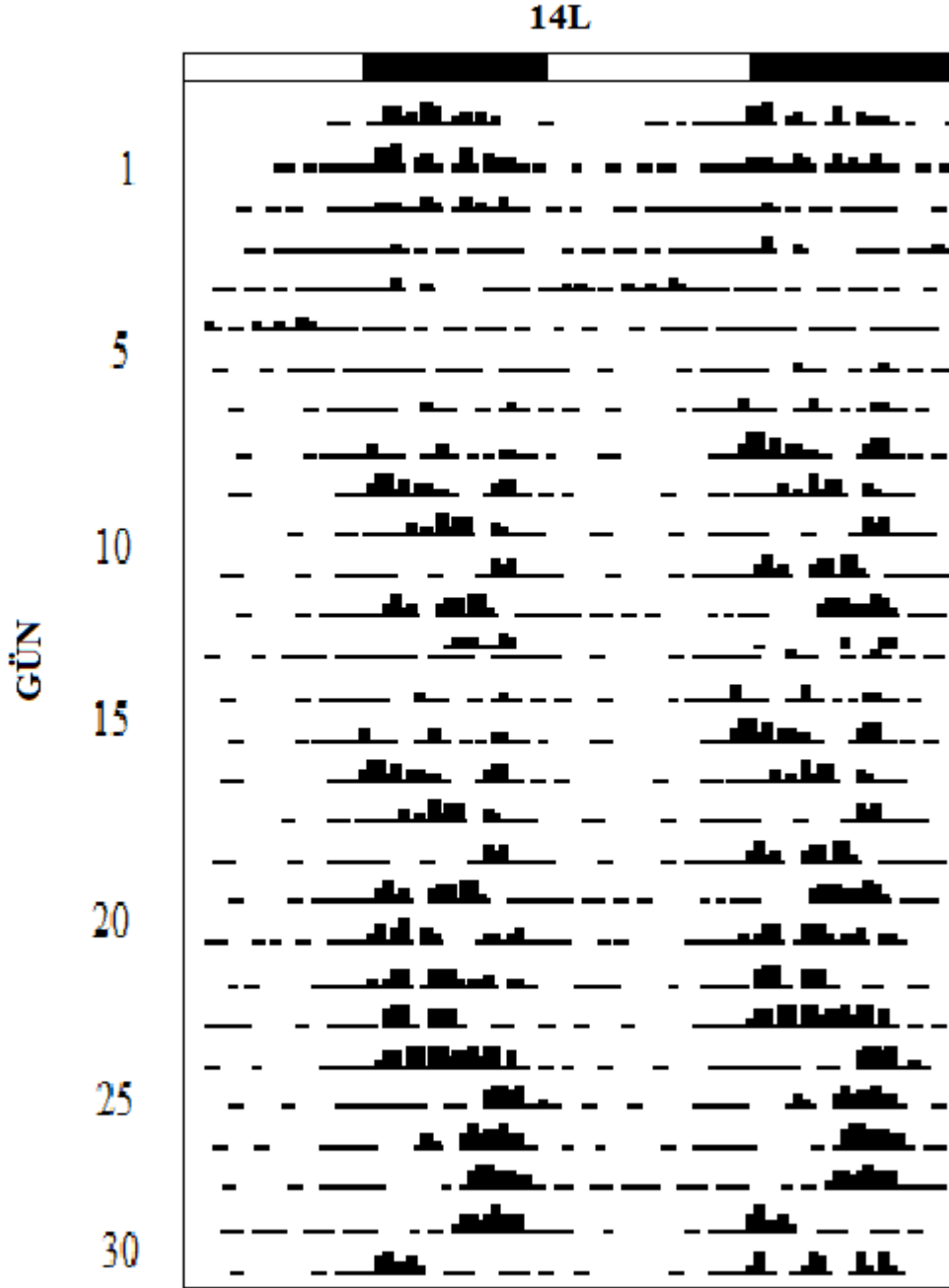
Haftalık olarak serum leptin konsantrasyonları sham-SCNx ve SCNx gruplarında karşılaştırmalı olarak incelenmiştir (Şekil 4.10). Lezyon yapılmayan gruptaki hayvanlarda haftalık olarak serum leptin konsantrasyonları arasında önemli bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Ancak lezyon yapılan grupta gece fazında beslenme koşullarında 4. ve 5. haftalarda serum leptin konsantrasyonu düşmüştür ($p < 0,05$). Suprakiyazmatik nukleusun lezyonu serum leptin miktarına etki etmektedir.



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

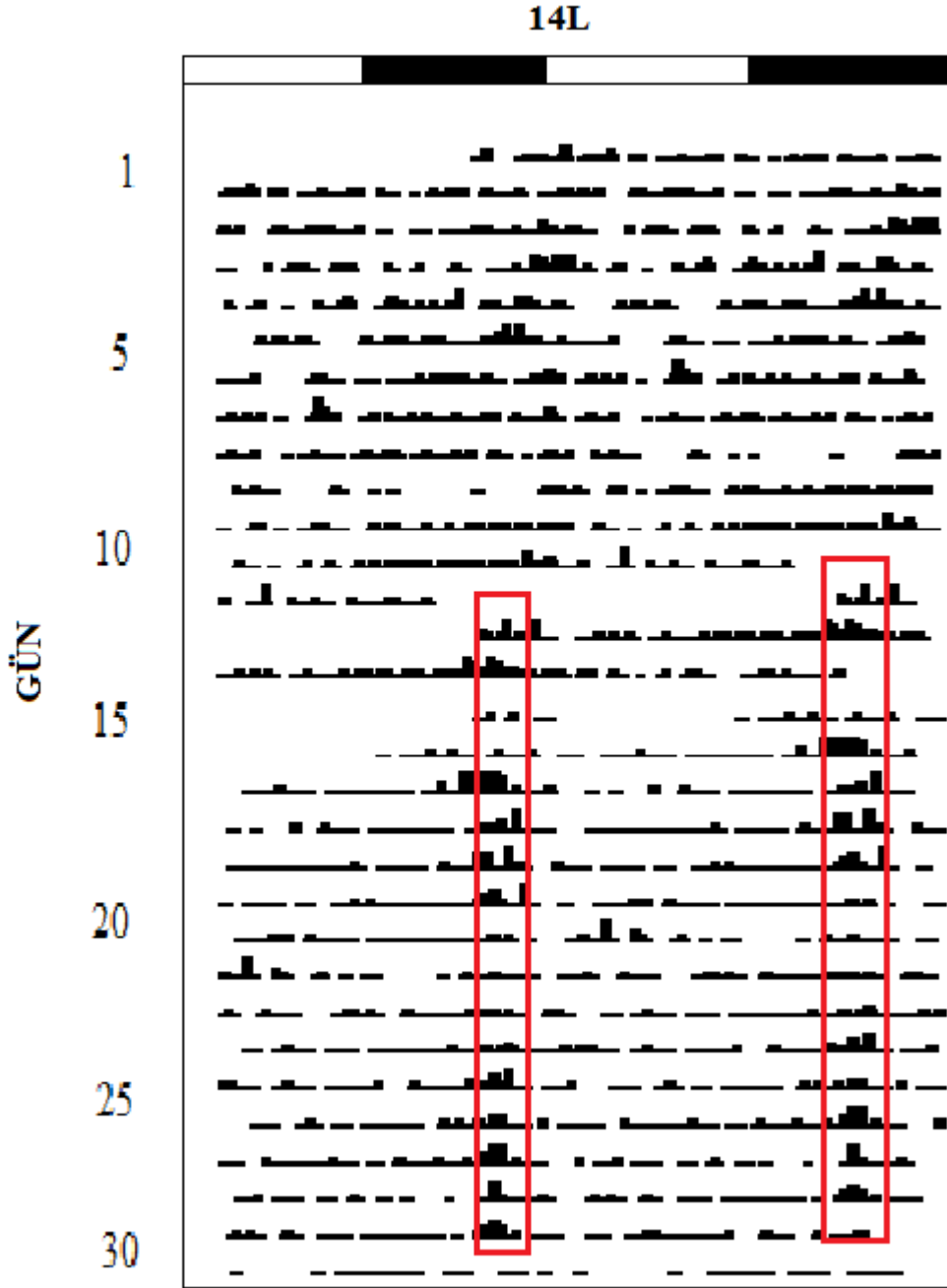
Şekil 4.10. Grup 2 (gece fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının haftalık serum leptin değişimleri.

Grup 2 (gece fazında) beslenme koşullarında sham-SCNx grubuna ait hayvanlar normal aktivite ritmi gösterdiler (Şekil 4.11). Lezyon yapılan grupta ise aritmi besin verilme zamanına faz kayması göstermiştir (Şekil 4.12). Besin verilme zamanı lezyonlu gruptaki hayvanlarda aktivite ritmini etkilemiştir.



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

Şekil 4.11. Grup 2 (gece fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.

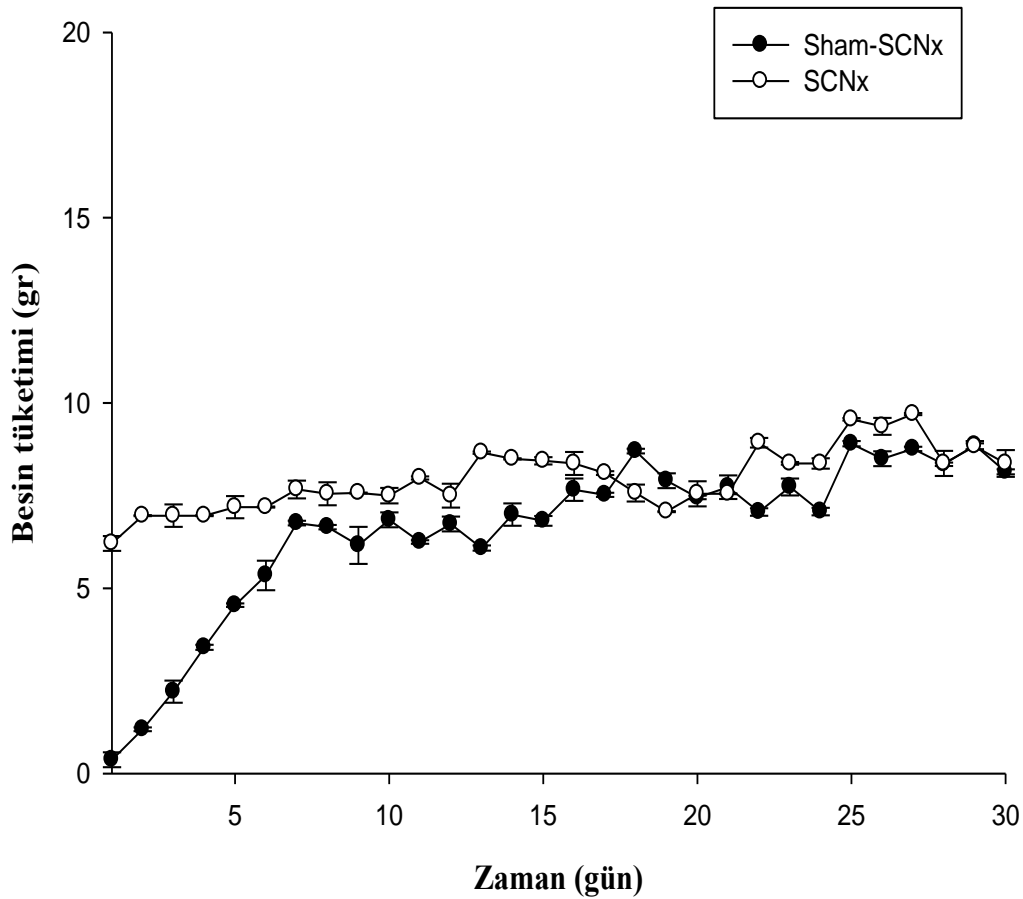


Şekildeki siyah bar karanlık periyodu, beyaz renkli bar ise aydınlık periyodu, Y eksenini günleri işaret eder. (-aydınlık periyot, -karanlık periyot). Kırmızı kutular () faz kaymasını gösterir.

Şekil 4.12. Grup 2 (gece fazında) beslenme davranışı uygulanan SCNx grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.

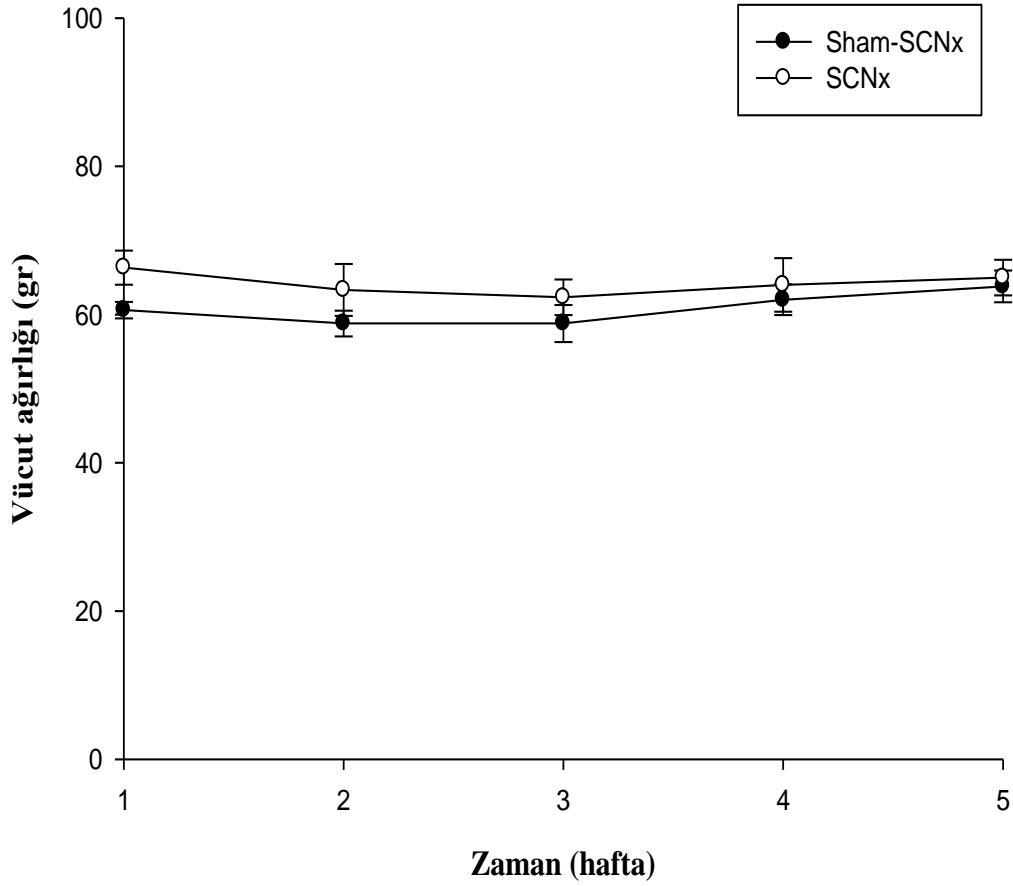
4.1.3. Grup 3 beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarına ait bulgular

SCN lezyonu yapılmayan (sham-SCNx) ve SCN lezyonu (SCNx) yapılan bu gruptaki hayvanlar bir ay boyunca günün aydınlık fazında besine ulaşabildiler. Bu gruplara ait günlük ortalama besin tüketim miktarları tespit edildi (Şekil 4.13). Sham-SCNx ve SCNx gruplarının besin tüketimleri arasında önemli bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Suprakiazmatik nukleusun ortadan kaldırılması besin kısıtlaması koşullarında besin alınımını etkilememiştir.



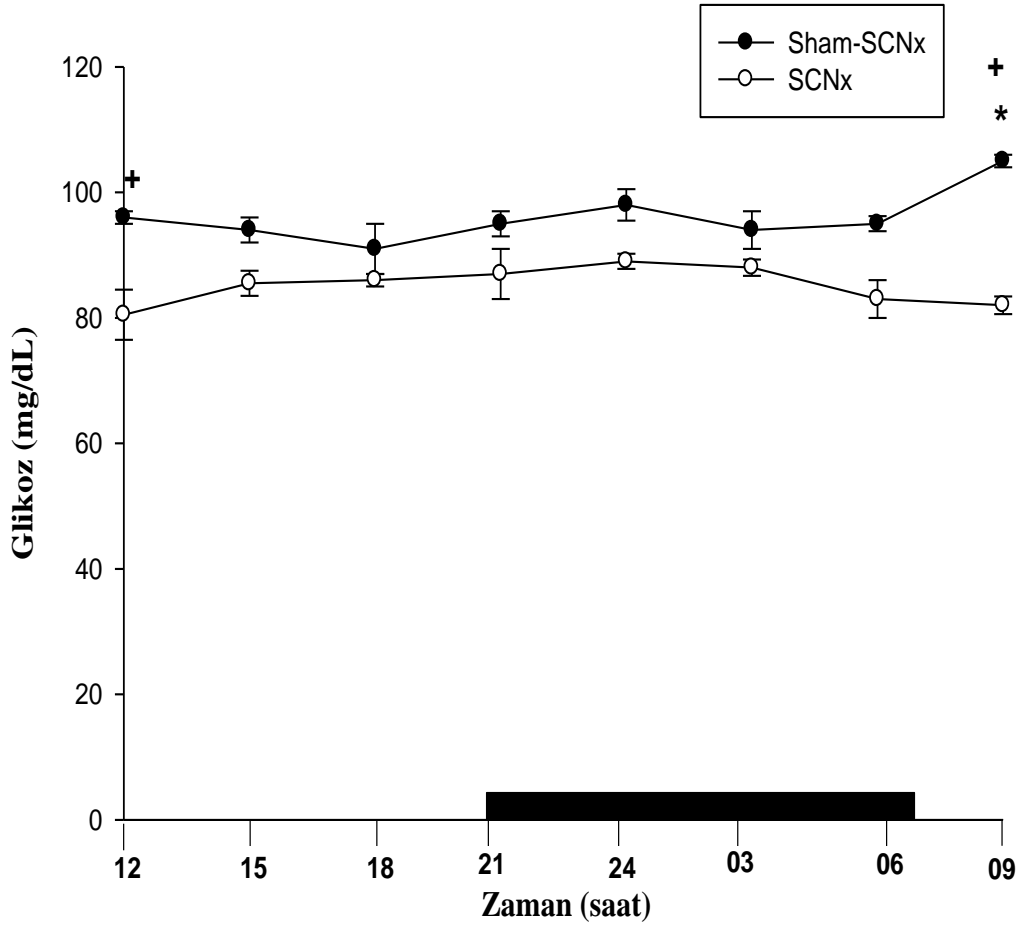
Şekil 4.13. Grup 3 (gündüz fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının günlük besin tüketim değişimleri.

Grup 3 beslenme davranışı uygulanan SCN lezyonu yapılmayan (sham-SCNx) ve SCN lezyonu (SCNx) yapılan gruptaki hayvanların vücut ağırlığındaki değişimleri haftalık olarak ölçülmüştür (Şekil 4.14). Bu iki grup arasındaki haftalık vücut ağırlığı değişiminde önemli bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 4.14. Grup 3 (gündüz fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının haftalık vücut ağırlığı değişimleri.

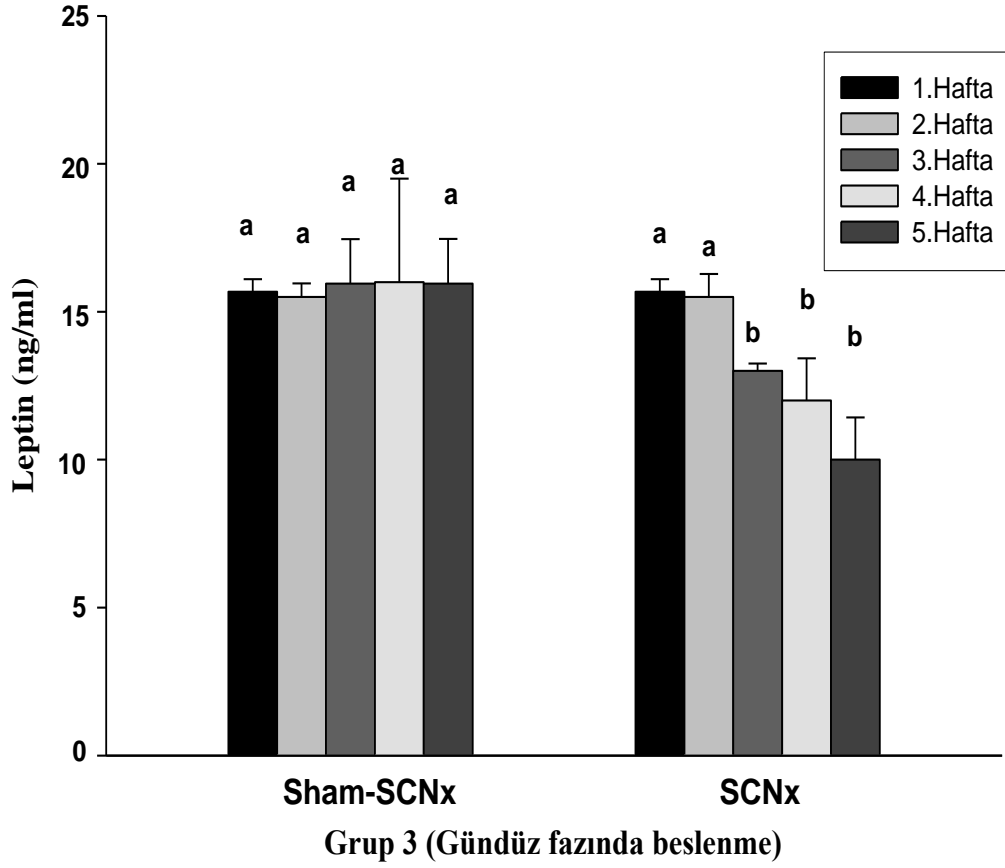
Bu gruplara ait hayvanlardan deney sonunda günün 8 farklı zamanında kan glikoz konsantrasyonları tespit edilmiştir (Şekil 4.15). Saatler bakımından bu iki grup arasında önemli bir fark vardır ($p<0.05$). Lezyon yapılan grubun günlük glikoz ritmi kaybolmuştur. Sham-SCNx grubunda besin alımıyla birlikte önce saat 0900’ de kan glikoz konsantrasyonu artmıştır ($p<0.05$).



■ Siyah bant karanlık periyodu göstermektedir. * aynı grupta istatistiksel olarak önemli zamanı göstermektedir ($p < 0,05$). + gruplar arasındaki istatistiksel olarak önemli zamanı göstermektedir ($p < 0,05$).

Şekil 4.15. Grup 3 (gündüz fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının kan glikoz konsantrasyon değişimleri.

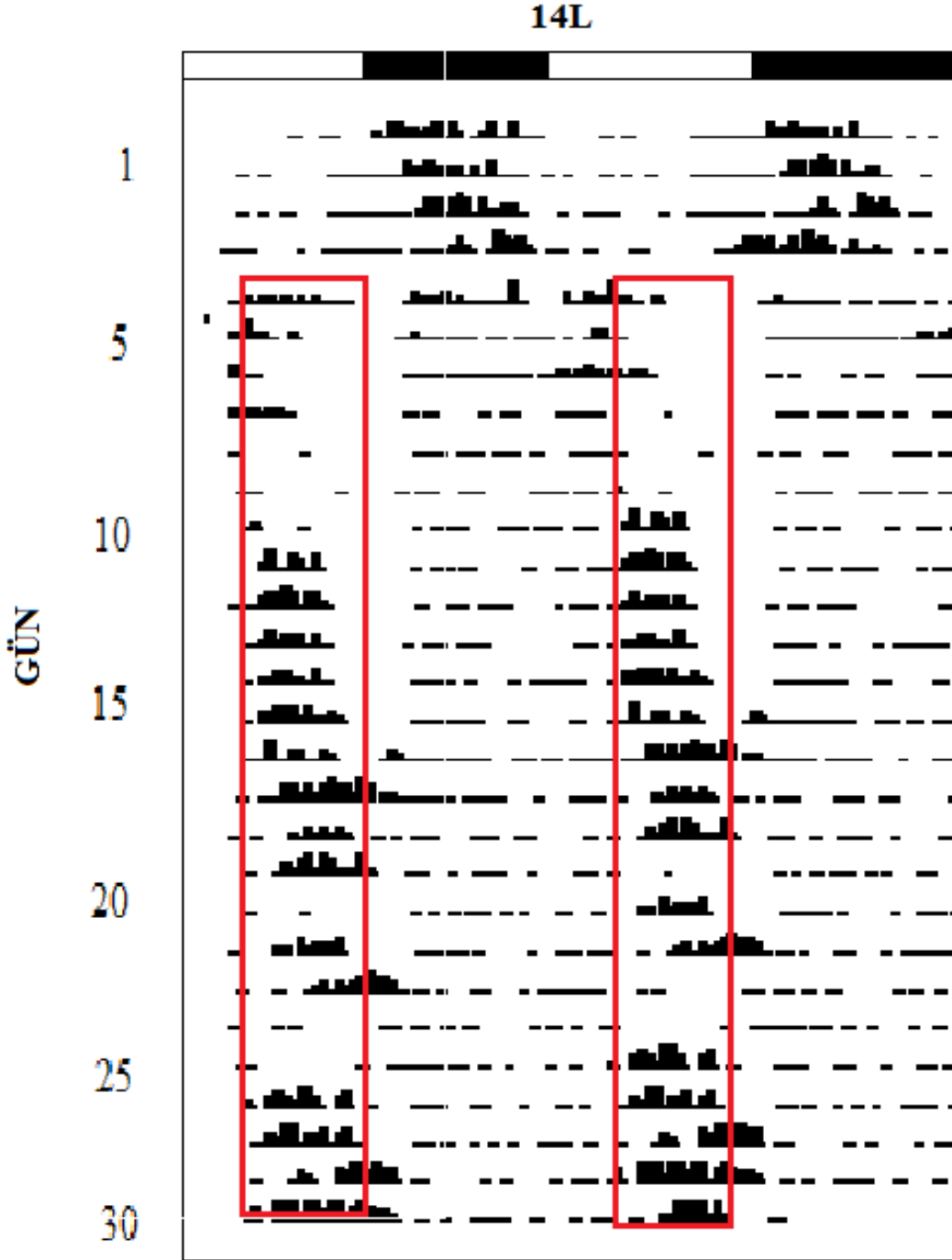
Haftalık olarak serum leptin konsantrasyonları sham-SCNx ve SCNx gruplarında karşılaştırmalı olarak incelenmiştir (Şekil 4.16). Lezyon yapılmayan gruptaki hayvanlarda haftalık olarak serum leptin konsantrasyonları arasında önemli bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Ancak lezyon yapılan grupta gündüz fazında beslenme koşullarında 3. 4. ve 5. haftalarda serum leptin konsantrasyonu düşmüştür ($p < 0,05$). Suprakiyazmatik nukleusun lezyonu serum leptin miktarına etki etmektedir.



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

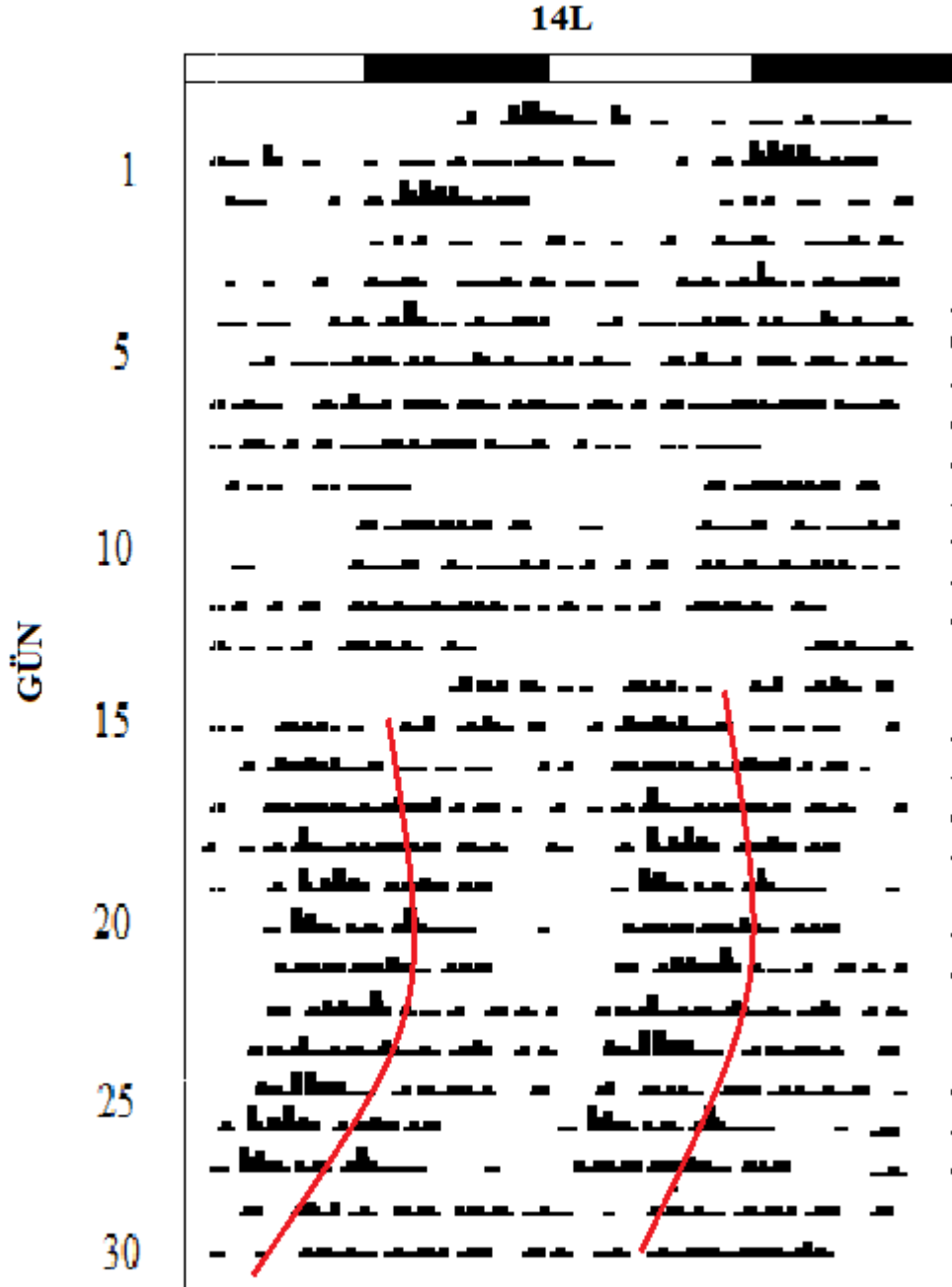
Şekil 4.16. Grup 3 (gündüz fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının haftalık serum leptin değişimleri.

Grup 3 (gündüz fazında) beslenme koşullarında sham-SCNx grubuna ait hayvanlarda aktivite ritmi gündüz periyoda doğru faz kayması göstermiştir (Şekil 4.17). Lezyon yapılan grupta ise aritmi besin verilme zamanına faz kayması göstermiştir. (Şekil 4.18). Besin verilme zamanı suprakiazmatik nukleustan bağımsız olarak hayvanların aktivite ritmini etkilemiştir.



Şekildeki siyah bar karanlık periyodu, beyaz renkli bar ise aydınlık periyodu, Y eksenı günleri işaret eder. (-aydınlık periyot, -karanlık periyot). Kırmızı kutular () faz kaymasını gösterir.

Şekil 4. 17. Grup 3 (gündüz fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.

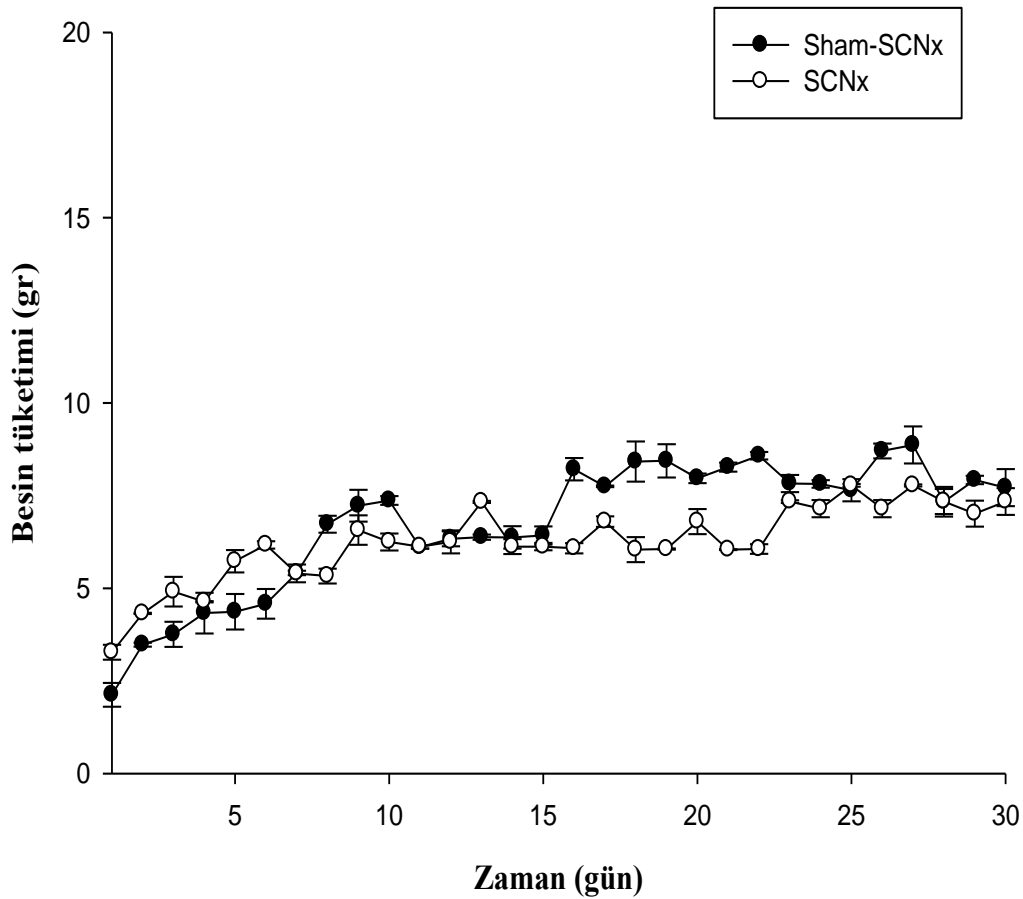


Şekildeki siyah bar karanlık periyodu, beyaz renkli bar ise aydınlık periyodu, Y eksenini günleri işaret eder. (-aydınlık periyot, -karanlık periyot). Kırmızı çizgi (—) faz kaymasını gösterir.

Şekil 4.18. Grup 3 (gündüz fazında) beslenme davranışı uygulanan SCNx grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.

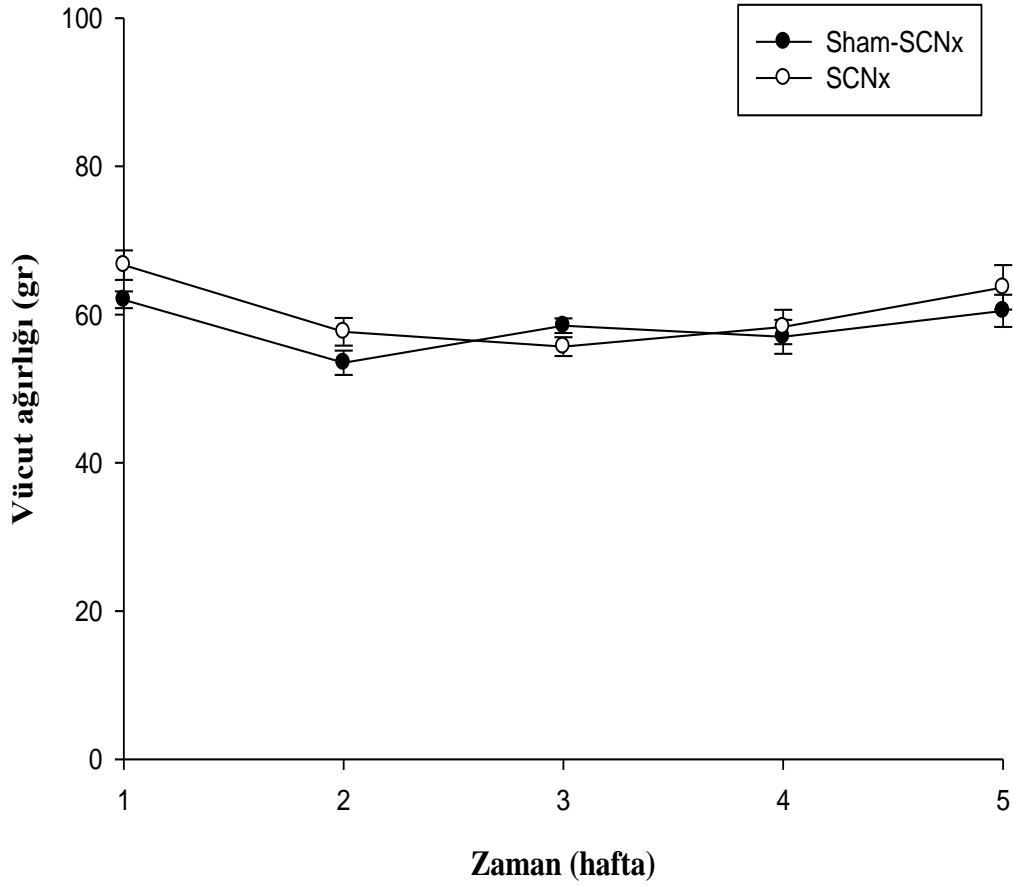
4.1.4. Grup 4 beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarına ait bulgular

SCN lezyonu yapılmayan (sham-SCNx) ve SCN lezyonu (SCNx) yapılan bu gruptaki hayvanlar bir ay boyunca sadece 1100-1400 saatleri arasında besine ulaşabildiler. Bu gruplara ait günlük ortalama besin tüketim miktarları tespit edildi (Şekil 4.19). Sham-SCNx ve SCNx gruplarının besin tüketimleri arasında önemli bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Suprakiazmatik nukleusun ortadan kaldırılması besin kısıtlaması koşullarında besin alınımını etkilememiştir.



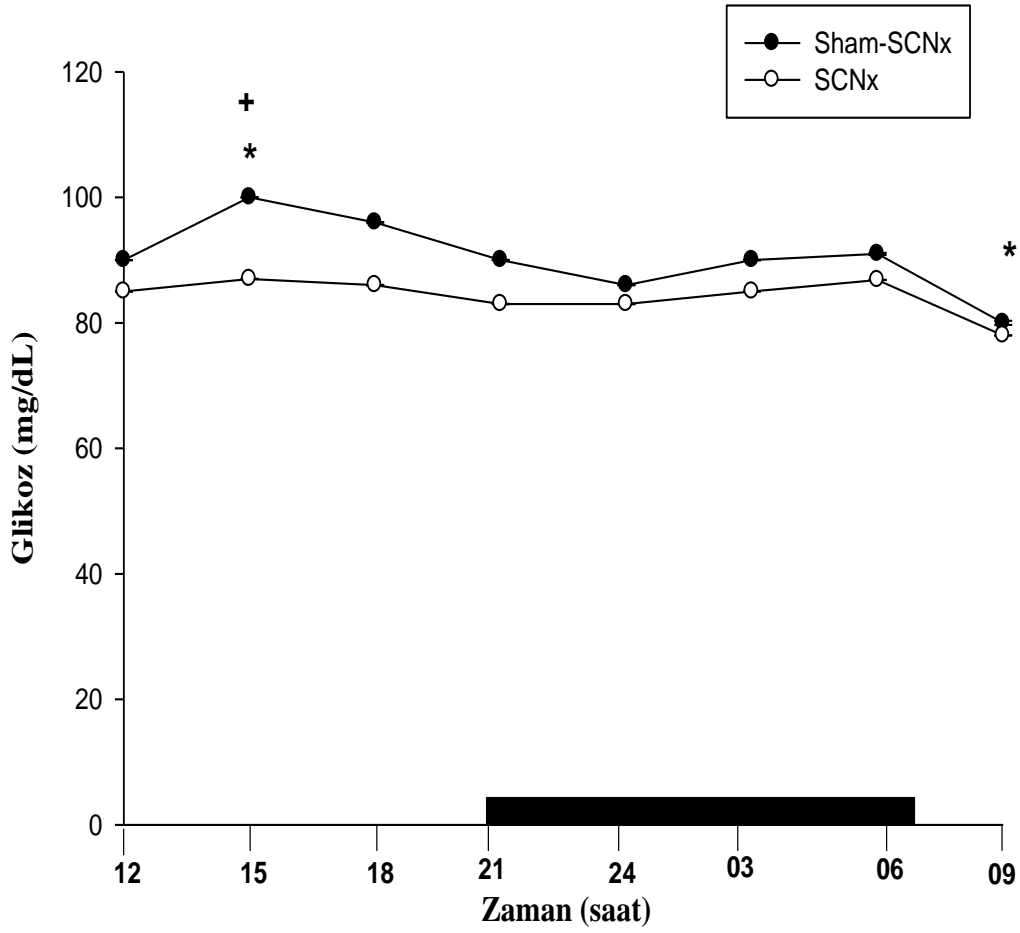
Şekil 4.19. Grup 4 (1100-1400 saatleri arasında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının günlük besin tüketim değişimleri.

Grup 4 beslenme davranışı uygulanan SCN lezyonu yapılmayan (sham-SCNx) ve SCN lezyonu (SCNx) yapılan gruptaki hayvanların vücut ağırlığındaki değişimleri haftalık olarak ölçülmüştür (Şekil 4.20). Bu iki grup arasındaki haftalık olarak vücut ağırlığı değişiminde önemli bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 4.20. Grup 4 (1100-1400 saatleri arasında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının haftalık vücut ağırlığı değişimleri.

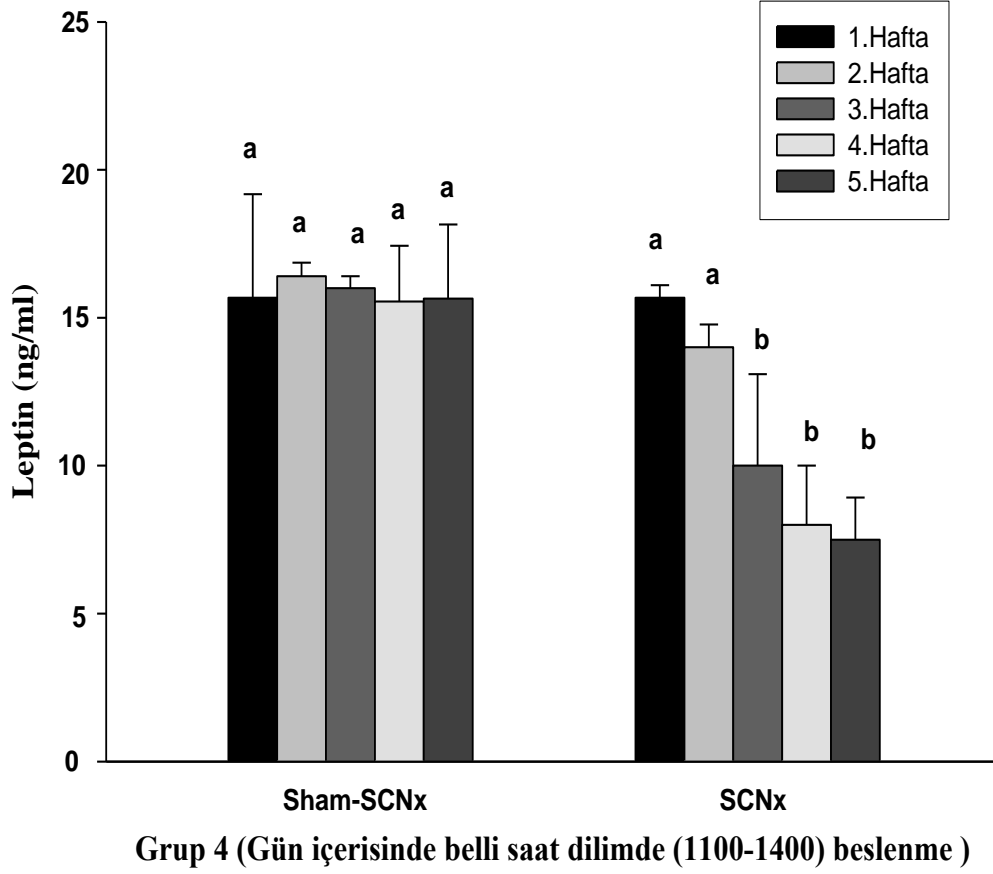
Bu gruplara ait hayvanlardan deney sonunda günün 8 farklı zamanında kan glikoz konsantrasyonları tespit edilmiştir (Şekil 4.15). Saatler bakımından bu iki grup arasında önemli bir fark vardır ($p<0.05$). Lezyon yapılan grubun günlük glikoz ritmi kaybolmuştur. Sham-SCNx grubunda besin alımıyla birlikte önce saat 15000' te kan glikoz konsantrasyonu artmıştır, 0900 açlıkla birlikte düşmüştür ($p<0.05$).



■ Siyah bant karanlık periyodu göstermektedir. * aynı grupta istatistiksel olarak önemli zamanı göstermektedir ($p < 0,05$). + gruplar arasındaki istatistiksel olarak önemli zamanı göstermektedir ($p < 0,05$).

Şekil 4.21. Grup 4 (1100-1400 saatleri arasında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının kan glikoz konsantrasyon değişimleri.

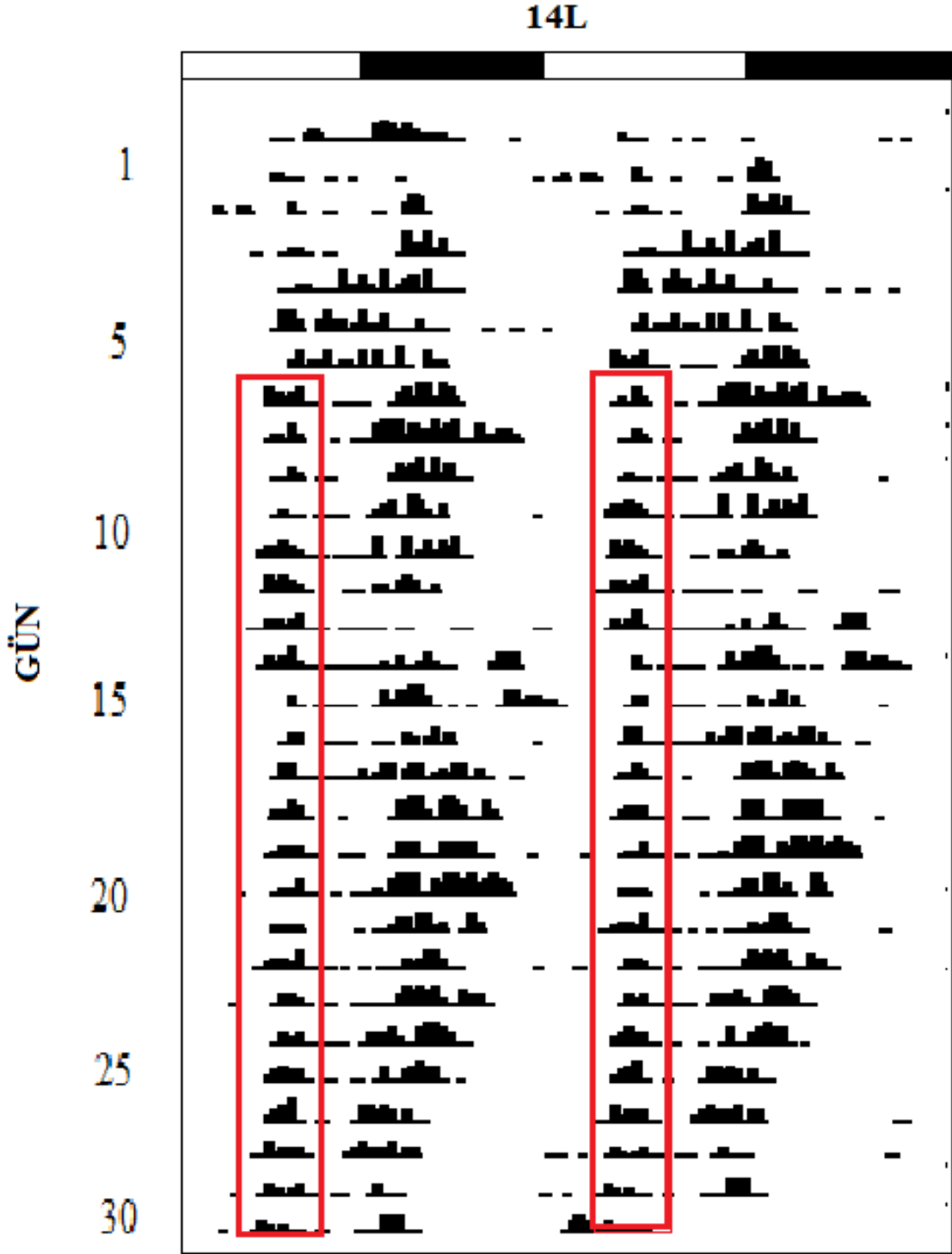
Haftalık olarak serum leptin konsantrasyonları sham-SCNx ve SCNx gruplarında karşılaştırmalı olarak incelenmiştir (Şekil 4.22). Lezyon yapılmayan gruptaki hayvanlarda haftalık olarak serum leptin konsantrasyonları arasında önemli bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Ancak lezyon yapılan grupta 1100-1400 saatlerinde beslenme koşullarında 3. 4. ve 5. haftalarda serum leptin konsantrasyonu düşmüştür ($p < 0,05$). Suprakiazmatik nükleusun lezyonu serum leptin miktarına etki etmektedir.



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

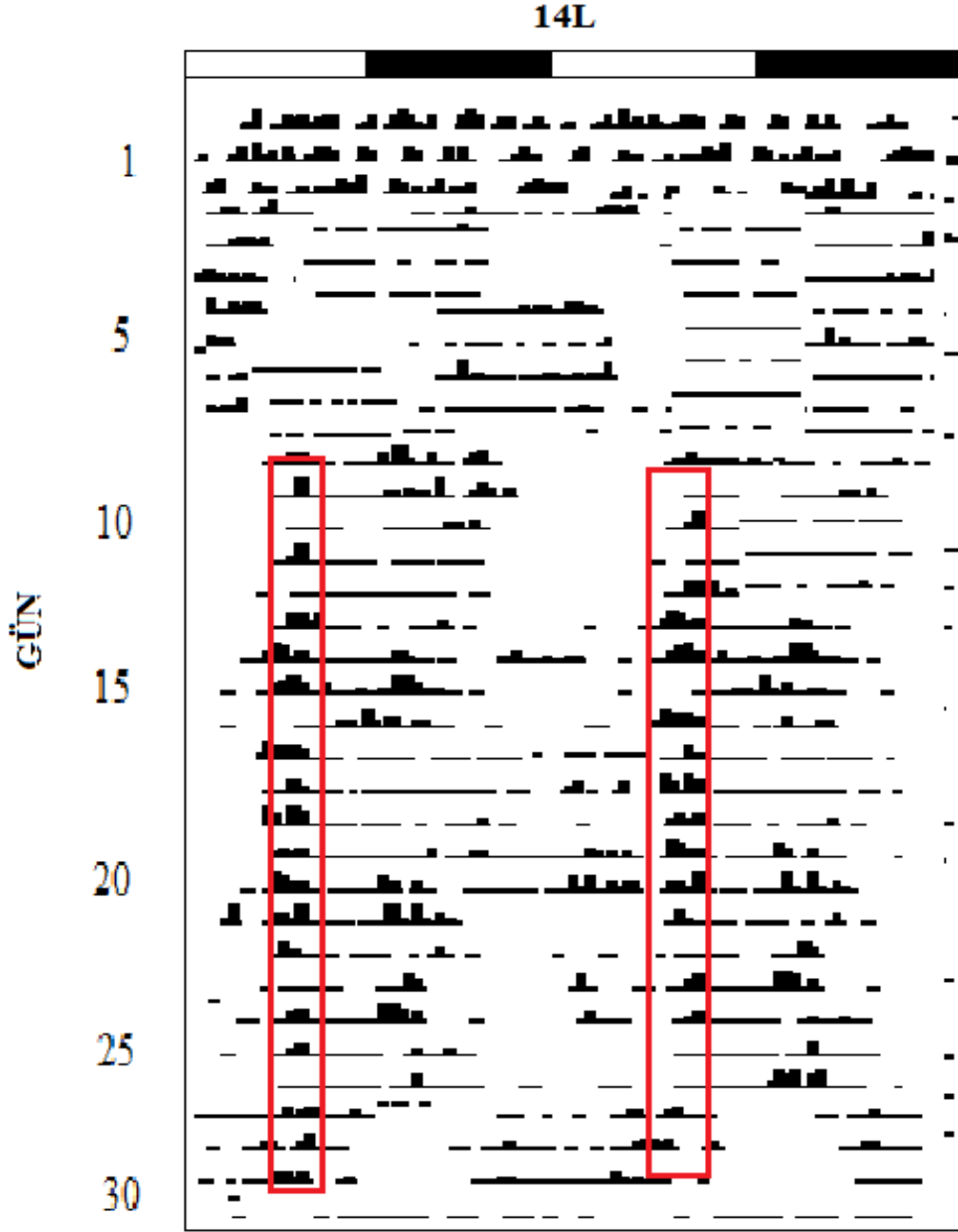
Şekil 4.22. Grup 4 (1100-1400 saatleri arasında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının haftalık serum leptin değişimleri

Grup 4 (gündüz fazında) beslenme koşullarında sham-SCNx grubuna ait hayvanlarda aktivite ritmi besin verilme zamanına (1100-1400) doğru faz kayması göstermiştir (Şekil 4.23). Lezyon yapılan grupta ise aritmi besin verilme zamanına faz kayması göstermiştir. (Şekil 4.18). Besin verilme zamanı suprakiazmatik nukleustan bağımsız olarak hayvanların aktivite ritmini etkilemiştir.



Şekildeki siyah bar karanlık periyodu, beyaz renkli bar ise aydınlık periyodu, Y eksenini günleri işaret eder (-aydınlık periyot, -karanlık periyot). Kırmızı kutular () faz kaymasını gösterir.

Şekil 4. 23. Grup 4 (1100-1400 saatleri arasında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.



Şekildeki siyah bar karanlık periyodu, beyaz renkli bar ise aydınlık periyodu, Y eksenini günleri işaret eder (-aydınlık periyot, -karanlık periyot). Kırmızı kutular () faz kaymasını gösterir.

Şekil 4.24. Grup 4 (1100-1400 saatleri arasında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.

4.2. Tartışma

Bu tez çalışmasının amacı farklı beslenme davranışlarının Suprakiazmatik nukleusun (SCN) varlığında ve yokluğunda kan glikoz değerlerinde, vücut ağırlığında ve lokomotor aktivitede meydana getireceği değişimleri incelemektir.

Memelilerde hipotalamusta bulunan SCN'nin lezyon ve tranplantasyon çalışmaları ile merkezi sirkadiyen saat olduğu gösterilmiştir (Ralph ve ark., 1990). SCN yaklaşık 24 saatlik ritmik mesajları dağıtır ve değerlendirir. Ayrıca SCN çevreden gelen sinyalleri alır ve sirkadiyen saat dilimine uygun olarak senkronize eder (Daan ve ark., 2001). SCN'yi senkronize eden tüm dış faktörler içerisinde en önemlisi ışık/karanlık döngüsüdür. Ayrıca bazı koşullar altında SCN mekanizması besinsel bilgi tarafından düzenlenir (Medzona ve ark., 2005). Önceki çalışmalarda sabit karanlık ya da aydınlık koşullarda Suriye hamsterlarında bozulan aktivitenin gün içerisinde besin kısıtlaması yapıldığı takdirde SCN tarafından kontrol edilen normal aktivite ritimlerini geri kazandıkları gösterilmiştir (Castillo, 2004). Bu durum SCN'nin beslenme ile ilişkili davranış endokrin ve metabolik osilatörleri senkronize ettiğini düşündürmektedir. Yaptığımız çalışmada da Sham-SCNx gruplarına günün karanlık, aydınlık periyotlarına ve 1100-1400 saatleri arasında besin kısıtlaması durumlarının aktivite ritmi üzerine etkili olduğunu gösterdik. Lezyon yapılmayan hayvanlarda normal beslenme koşullarında (ad libitum) ve gece fazında besin verilme durumunda aktivite ritminde herhangi değişme görülmedi. Ancak gündüz fazında besin verildiğinde aktivite ritminin aydınlık periyoda, 1100-1400 saatlerinde besin ulaşılabilir olduğu durumda ise hayvanların aktivitelerinde besin verilme zamanına faz kayması olduğunu gösterdik.

Ancak bazı çalışmalar SCN lezyonunun hormon ritimlerini, genel sirkadiyen aktiviteyi bozduğunu ancak besine bağlı gelişen aktiviteyi engellemediğini göstermiştir (Stephan, 1979; Mistberger, 1994). Yani SCN'nin ortadan kaldırılması halinde bozulan aktivitede her gün aynı saatte besin verilmesi durumunda artış olmaktadır (Mistberger, 1994; Abe 2007). Ancak ışıktan bağımsız metabolizmayı senkronize eden beslenmenin SCN'deki saat gen ekspresyonu üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (Stokhan ve ark., 2001; Balsalobre, 2002). Diğer yandan uzun süreli besin kısıtlaması yapılan farelerde SCN saat genleri ekspresyonunda etkili olduğunu göstermiştir (Castillo ve ark., 2004). Ancak besinin ışıktan bağımsız olarak sirkadiyen saatlerin mekanizması üzerine etkisi hala açık değildir. Yaptığımız çalışmada SCN lezyonu yapılan grupta bozulan aktivite ritminin ad libitum beslenme koşullarında aritmik durumunun devam ettiğini gösterdik. SCNx grupların gece fazında beslenmesi durumunda aktivitelerinde beslenme takviminin 10. gününden sonra gece fazına, gündüz periyodunda besin verilmesi durumunda gündüz

periyoduna ve 1100-1400 saatlerinde besin verilmesi durumunda ise besin verilme zamanına aktivitede kayma olduğunu ortaya koyduk.

Önceki çalışmalar sindirim davranışını ve metabolizmayı düzenleyen besin ilişkili sirkadiyen saatlerin paraventriküler nukleus (PVN), ventromedial hipotalamus (VMH), lateral hipotalamus (LH) ve arkuat nukleusu (ARC) içeren hipotalamik yapılarda lokalize olduğunu göstermiştir (Stephan, 2002). Çünkü bu yapıların lezyonu besin alınımında, aktivite miktarında, vücut ağırlık artışına ve azalmasına neden olmuştur. PVN lezyonu sonunda sıçanların obez olduğu, VMH lezyonundan sonra besine karşı isteğin azaldığı, ancak vücut ağırlığı kazancıyla bu durumun eski haline döndüğü gösterilmiştir (Mistlberger ve Rusak 1988).

Mevsimsel vücut ağırlığı değişimleri türden türe farklılık gösterir. Suriye hamsteri (*Mesocricetus auratus*) gibi yüksek bölgelerde yaşayan türler canlılar kış aylarına girmeden önce enerji depolamasını artırır (Bartness ve Wade, 1984). Sibirya hamsteri (*Phodopus sungorus*) ise kısa gün uzunluklarına (kış ayı) maruz bırakıldığında ise vücut ağırlığı düşürür (Dark ve Zucker, 1986; Stebbins, 1978; Reiter, 1993). Moğolistan gerbilinden başka üç gerbil türünde, *M. crassus*, *G. dasyurus* ve *G. henleyi*, kısa fotoperiyot vücut ağırlığının düşmesine neden olur. Daha öce yapılan çalışmalarda yavru Moğolistan gerbillerinde 12L ve 24L' de vücut ağırlığı kazancının 0L ve 6L' ye göre önemli olduğu gösterilmiştir (Clark ve Galef, 1981, 1982, 1985). Champney (1988), yaptığı çalışmada uzun fotoperiyotta (14L) ve kısa fotoperiyotta (10L) vücut ağırlığı değişiminde bir fark bulamamıştır. Bu çalışmalar ek olarak ise 0L, 2L, 4L, 6L, 8L, 10L, 12L, 14L, 16L, 18L, 20L, 22L, 24L fotoperiyotlarında vücut ağırlığının gelişiminin değişmediği yani fotoperiyottan bağımsız olduğu gösterilmiştir (Karakas ve Gündüz 2002). Ancak vücut ağırlığı gelişiminin besin miktarı ile doğru orantılı olduğu koyulmuştur (Karakas ve ark., 2005). Bu durum gerbillerin besin ile ilişkili olarak vücut ağırlıklarını düzenlediklerini ortaya koymaktadır.

Canlılarda beslenme davranışı direk olarak vücut ağırlığını etkiler. Bu durum sirkadiyen saatlerin kontrolünde gerçekleşir. Beslenme saati, tüketilen besin çeşitliliği ve metabolizma da sirkadiyen saatleri senkronize eder. SCN' nin vücut ağırlığını düzenlemesi konusunda çalışmalar yapılmıştır. SCN lezyonu yapılan çizgili sincapta vücut ağırlığının değişmediği gösterilmiştir (DeCoursey ve Krulas, 1998). Yer sincabında ise mevsimsel olarak vücut ağırlığı artışı görülen mayıs ayında artışın beslenmeden etkilenmediği ancak besin kısıtlaması yapılan lezyonlu grupta ağırlık artışının azaldığı gösterilmiştir (Dark, 1984). Yaptığımız bu çalışmada ad libitum, gece fazında, gündüz fazında ve 1100-1400 saatleri arasında beslenme uygulanan erkek Moğolistan gerbillerinde SCN lezyonlu ve

lezyonsuz gruplarda vücut ağırlığı değişimlerinde önemli bir fark görülmemiştir. Bu durum vücut ağırlığı değişiminin besin verilme zamanından etkilenmediği ortaya koymaktadır. Çünkü hayvanlar farklı zamanlarda beslenmelerine rağmen besine bağlı olarak sirkadiyen fizyolojileri değiştirerek gerekli olan besini tüketmişlerdir.

Bunun yanında beslenme ile birlikte tüketilen besin miktarı canlıların fizyolojilerini etkileyebilir. Besin alımının hipotalamus bölgesi tarafından kontrol edildiği yapılan hipotalamik lezyonlar sonrasında ortaya koyulmuştur. Ventromedial hipotalamus nukleus bölgesinin (VMH) tokluk merkezi, lateral hipotalamus bölgesinin ise (LHA) açlık merkezi olduğu bulunmuştur (Stellar, 1954). Çünkü VMN bölgesinin uyarılması besin alımını baskılamak, bu bölgenin bilateral lezyonu yeme isteğinin artmasını ve obeziteyi teşvik eder. Diğer taraftan LHA' un uyarılması besin alımını arttırırken, lezyonu ise yeme isteğini düşürür. Ayrıca PVN bölgesini uyarılması ile besin alımını ve vücut ağırlığını düşürdüğü ve bu bölgenin lezyonun ciddi derece yeme isteğini arttırdığı ve obeziteye neden olduğu gösterilmiştir (Bray ve ark., 1990). Besin alımıyla ilişkili olan tüm bu hipotalamik yapılar SCN ile ilişkili olduğu düşünülmesine rağmen hala aralarındaki mekanizma tam anlamıyla açık değildir. Bu çalışmada ad libitum beslenme koşullarında SCNx gruplarında besin alımı düşmüş ancak vücut ağırlığı sham-SCNx grubu ile kıyaslandığında herhangi bir değişim olmadığı ilk kez ortaya koyulmuştur. Diğer yandan bu türde besin alımı gün içerisinde kısıtlandığında lezyonlu ve lezyon yapılmaya gruplar arasında besin alım miktarında önemli bir fark görülmemiştir. Yani SCN normal beslenme koşullarında besin alımını direk olarak etkilerken, besin kısıtlaması koşullarında SCN' den farklı olarak çevresel osilatörler etkili olabilir.

Yağ dokudan salınan leptin hormonu besin alımından etkilendiği yani kısa süreli açlıkla leptin hormonun seviyesinde düşme olduğu ve besin alımına kadar düşük seviyede kaldığı gösterilmiştir (Sinha ve ark., 1996). Vücut ağırlığı kaybının leptin seviyesinde azalmaya neden olduğu vücut ağırlığı kazancının leptin seviyesinde artışa neden olduğu ortaya koyulmuştur (Considine ve ark., 1997). Ayrıca leptin üretimindeki azalmanın vücut ağırlığı kaybından kaynaklandığını gösterilmiştir (Ahima ve ark., 1997). Diğer yandan suprakiazmatik nukleusta leptin reseptörleri bulunmuştur (Guan, 1997). Buna ek olarak yapılan çalışmalar beyaz yağ dokusuna giden bilgilerin SCN' den köken aldığını göstermiştir (Bartness ve ark., 2001). SCN' nin lezyonundan sonra ise serum leptin konsantrasyonunda bir artış olduğu ve günlük serum leptin ritminin ortadan kalktığı gösterilmiştir (Kalsbeek ve ark., 2001). Besin alımıyla leptin hormonu arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak amacıyla farklı beslenme davranışı uyguladığımız gerbillerde besin alımıyla leptin salgılanmasının değişmediğini bulduk. Ancak leptin salınımını kontrol eden

suprakiazmatik nukleusun ortadan kaldırılması ad libitum, gece fazında, gündüz fazında ve 1100-1400 saatleri arasında beslenme uygulanan koşullarında serum leptin konsantrasyonunu düşürmüştür. Serul leptin konsantarsyonundaki azalma 1100-1400 saatleri arasında uygulana beslenme durumunda diğer koşullarla kıyaslandığında daha fazladır. Bu durum leptin salgısının beslenme takvimiyle değişmediğini ortaya koymaktadır. Ancak aynı beslenme koşullarında SCN' nin lezyonuyla serum leptin konsantrasyonundaki düşme, besin alımınıyla ilk kez gösterilmiştir.

Glikoz konsantrasyonun beslenme ve SCN ile ilişkisi birçok çalışma ile ortaya koyulmaya çalışılmıştır (Bellinger ve ark., 1974; Escobar ve ark., 1998). İnsanlarda sabahın erken saatlerinde yani aktif periyottan önce yüksek plasma glikoz seviyesi görülürken (Bolli ve ark., 1984), gece aktif canlılarda plazma glikoz ve insülin karanlık periyotta aydınlık periyoda göre daha fazladır (Carroll ve Nestel, 1973). Diğer yandan besin alınması insülin salgılanmasını artırarak glikoz seviyesini yükseltir. Örneğin beslenmenin günün aydınlık fazında besin kısıtlaması yapılması glikoz ve insülin seviyesinde artışa neden olmuştur (Plat ve ark., 1996). Suprakiazmatik nukleus leptin, melatonin gibi birçok hormonu salgılanmasını düzenlemesinin yanında günlük kan glikoz konsantrasyonunu da etkiler. Sıçanlarda 24 saatlik ritim gösteren glikoz konsantrasyonun SCN lezyonundan sonra ortadan kalktığı gösterilmiştir (Dallman ve ark., 1993). Daha sonra yapılan çalışmada sıçanlarda ad libitum beslenme koşullarında glikoz konsantrasyonun karanlık fazın başlangıcında arttığı gösterilmiştir (La Fleur ve ark., 1999). Gerbillerde de normal beslenme durumunda glikoz seviyesindeki artış karanlık fazın başlangıcında olduğu bu çalışma ile ortaya koyulmuştur. Diğer yandan farklı koşullarda aç bırakılan ya da gün içerisinde farklı zamanlarda besin verilmesi koşullarında glikoz konsantrasyonundaki ritmin değişmediği sıçanlarda gösterilmiştir (La Fleur ve ark., 1999). Ancak yaptığımız çalışmada gece fazında beslenenlerde glikoz seviyesi karanlık fazın başlangıcında artmış, gündüz beslenen grupta aydınlık fazın başlangıcında, 1100-1400 saatlerinde beslenen grupta ise kan glikoz konsantarsyonu 1500 saatinde en yüksek seviyesine ulaşarak, 24 saatlik ritim göstermiştir. Önceki çalışmalarda sıçanlarda farklı beslenme koşullarında 24 saatlik ritmin beslenme koşullarından bağımsız olduğu gösterilmiştir. Ancak yaptığımız çalışmada gerbillerin farklı beslenme koşullarında glikoz ritmi gösterdiklerin, bu ritimdeki gün içerisindeki değişimlerin ise beslenme ile alakalı olduğu ilk kez açıklanmıştır. Çünkü besin alımından sonra grupta glikoz konsantrasyonu artmıştır.

Farklı beslenme takvimi uygulan hayvanlarda SCN lezyonundan sonra 24 saatlik ritmin kaybolduğu ve SCN lezyonu yapılmayan gruba göre daha düşük konsantrasyon

gösterdiği bulunmuştur (La Fleur ve ark., 1999). Bu tez çalışmasında benzer durum ortaya koyulmuştur. Lezyon yapılan gerbillerde farklı beslenme durumlarında günlük glikoz ritmi kaybolmuş aynı zamanda sham-SCNx gruplarına göre konsantrasyon daha düşük seviyededir.

Sonuç olarak yapılan bu tez çalışmasında Moğolistan gerbillerinin vücut ağırlıklarının beslenme davranışından etkilenmediği ve SCN ile düzenlenmediği gösterilmiştir. Besin tüketimlerinin ise ad libitum beslenme koşulları dışında SCN den bağımsız olduğu, serum leptin konsantrasyonunun ise beslenmeden bağımsız ancak SCN ile ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır. Diğer yandan ise Moğolistan gerbillerinde glikoz ritminin beslenmeden bağımsız ancak SCN ile düzenlendiği ilk kez açıklanmıştır.

BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak daha önceki çalışmalarda Moğlistan gerbilerinde fotoperiyot ile etkilenmeyen vücut ağırlıklarının, farklı beslenme koşullarında da değişmediği gösterilmiştir. Ayrıca birçok parametrenin değişimini kontrol eden SCN' nin bu türde vücut ağırlığı üzerine etkili olmadığı ispatlanmıştır. Son zamanlarda sıçan gibi fotoperiyodik olmayan türlerde yapılan çalışmalarda, hipotalamusun değişik bölgelerine dikkat çekilmektedir. Özellikle tokluk merkezi olan ventromedial hipotalamus nukleus bölgesi (VMH) ve açlık merkezi olan lateral hipotalamus bölgesi (LHA) önem kazanmıştır. Bir sonraki çalışmalarımızda özellikle SCN' un hipotalamustaki beslenme ve vücut ağırlığını kontrol ettiği düşünülen nöral bölgelerin lezyonu üzerine yoğunlaşılması planlanmaktadır.

Çalışmamızda SCN lezyonu yapılan hayvanlarda günlük besin tüketimlerinin düştüğünü tespit ettik; ancak bu düşmenin hipotalamustaki AgRP mi yoksa NPY nöron gruplarından mı kaynaklandığını kesin olarak bilemiyoruz. Özellikle SCN ve hipotalamustaki Arkuat nukleusu arasındaki bağlantıyı sağlayan sinirsel yolların immunohistokimyasal yöntemlerle araştırılarak ilişkili nörotransmitterlerle birlikte aydınlatılması bu ilişkiyi doğrudan ortaya çıkarabilecektir.

Vücut ağırlık değişiminde hormonal yolların önemli olduğu daha önceki çalışmalarımızda ortaya çıkarmıştık. Bu çalışmamızda da SCN lezyonunun leptin hormonunu etkilediğini tespit ettik. Bundan sonraki çalışmamızda ise leptin hormonundaki değişimlerde yağ doku oranının ve tür farklılığının tespiti araştırılması gereken önemli bir faktördür.

SCN leptin, glikoz ve insülin arasındaki ilişki çok araştırılmış değildir. Gerbil türünde elde ettiğimiz bulgular ilk olup, bunun daha da derinleştirilmesi ve reseptör aktivite seviyesinde incelenmesi gerekmektedir. Özellikle leptin ve insülin arasındaki ilişki hipotalamus bölgesinde araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abe H., Kida M., Tsuji K. ve Mona T., 1989. Feeding Cycles Entrain Circadian Rhythms of Locomotor Activity in CS Mice Not in C57b/6j Mice. *Physiology and Behaviour*, 45(2): 397-401.
- Abe H. ve Rusak B., 1992. Anticipatory Activity and Entrainment of Circadian Rhythms in Syrian Hamsters Exposed to Restricted Palatable Diets. *American journal of Physiology*, 263:116-124.
- Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C., Qu D., Lowell B., Maratos-Flier E. ve Flier J.S., 1996. Role of Leptin in The Neuroendocrine Response to Fasting. *Nature*, 382: 250–252.
- Ahima R.S., Dushay J., Flier S.N., Prabakaran D. ve Flier J.S., 1997. Leptin Accelerates The Onset of Puberty in Normal Female Mice. *J. Clin. Invest.*, 99: 391-395
- Almog B., Gold R., Tajima K., Dantes A., Salim K., Rubinstein M., Barkan D., Homburg R., Lessing J.B., Nevo N., Gertler A., Amsterdam A., 2001. Leptin Attenuates Follicular Apoptosis and Accelerates The Onset of Puberty in Immature Rats. *Mol Cell Endocrinol.*, 183:179–191.
- Ahima R.S., Prabakaran D. ve Flier J.S., 1998. Postnatal Leptin Range and Regulation of Circadian Rhythm of Leptin by Feeding. Implications for Energy Homeostasis and Neuroendocrine Function. *J. Clin. Invest.*, 101: 1020-1027
- Arendt J., 1988. Melatonin. *Cim Endocrinol.*, 29: 205-229.
- Auwerx J. ve Staels B., 1998. Leptin. *Lancet*, 351(9104): 737-42.
- Balsalobre A., 2002. Clock Genes in Mammalian Peripheral Tissues. *Cell Tissue Res.*, 309(1): 193–199.
- Bartness T.J. ve Wade G.N., 1984. Photoperiodic Control of Body Weight and Energy Metabolism in Syrian Hamsters (*Mesocricetus Auratus*), Role of Pineal Gland, Melatonin, Gonads and Diet. *Endocrinology*, 114: 492–8.
- Bartness T.J. Ve Wade G.N., 1985. Body Weight, Food Intake and Energy Regulation in Exercising and Melatonin-Treated Siberian Hamsters. *Physiol Behav.*, 35: 805–808, (1985).
- Bartness T.J. Song C.K. ve Demas G.E., 2001. SCN Efferents to Peripheral Tissues: Implications for Biological Rhythms. *J. Biol. Rhythm.*, 16:196–204.
- Bellinger L.L., Mendel V.E. ve Moberg G.P., 1974. Circadian Insulin, GH, Prolactin, Corticosterone and Glucose Rhythms in Fed an Fasted Rats. *Horm Metab.*, 7: 132-135.

- Benimettski Y.K., 1975. Seasonal Changes in Relative Weight of the Adrenals and Gonads in Mongolian Gerbil. *Ekologiya*, 2: 95-96
- Bergström A.L., Hannibal J., Hindersson P. ve Fahrenkrug J., 2003. Light-Induced Phase Shift in The Syrian Hamster (*Mesocricetus Auratus*) is Attenuated by the PACAP Receptor Antagonist PACAP6-38 or PACAP immunoneutralization. *European Journal of Neuroscience*, 18: 2552–2562.
- Berson D.M., Dunn F.A. ve Takao M., 2002. Phototransduction by Retinal Ganglion Cells That Set the Circadian Clock. *Science*, 295(5557): 1070–1073.
- Berson D.M., 2003. Strange Vision: Ganglion Cells as Circadian Photoreceptors. *Trends Neurosci.*, 26(6): 314–320.
- Bertolucci C., Sovrano V.A., Magnone M.C. Ve Foà A., 2000. Role of Suprachiasmatic Nuclei in Circadian and Light-Entrained Behavioral Rhythms of Lizards. *American Journal of Physiology*, 279: 2121–2131.
- Beyer C.E., Steketee J.D. ve Saphier D., 1998. Antioxidant Properties of Melatonin-An Emerging Mystery. *Biochem Pharmacol.*, 56: 1265-1272.
- Binkley S.A., Riebman J.B. ve Reilly K.B., 1978. The pineal gland: A Biological Clock *in vitro*. *Science*, 202(4373): 1198–1201.
- Bittman EL., 1984. Melatonin and Photoperiodic Time Measurement: Evidence From Rodents and Ruminants, Raven Press, New York. 37p.
- Boden G., Chen X. ve Urbain J.L., 1996. Evidence for a Circadian Rhythm of Insulin sensitivity in Patients with NIDDM Caused by Cyclic Changes in Hepatic Glucose Production. *Diabetes*, 45: 1044–1050.
- Bolli G.B., De Feo P., De Cosmo S., Perriello G., Ventura M.M., Calcinaro F., Lolli C., Campell P., Brunetti P. ve Gerich J.E., 1984. Demostaration of a Dawn Phenomen in Normal Human Volunteers. *Diabetes*, 33: 1150-1153.
- Brown R.L. ve Robinson P.R. 2004. Melanopsin—Shedding Light on the Elusive Circadian Photopigment. *Chronobiol Intl.*, 21(2): 189–204.
- Buijs R.M., Kalsbeek A., Woude T. ve Shinn S., 1993., Suprachiasmatic Nucleus lesion Increases Corticosterone Secretion. *Am J Physiol.*, 264: 1186–1192.
- Buijs R.M., Wortel J., van Heerikhuize J.J. ve Kalsbeek A., 1997. Novel Environment Induced Inhibition of Corticosterone Secretion: Physiological Evidence for a Suprachiasmatic Nucleus Mediated Neuronal Hypothalamo-Adrenal Cortex Pathway. *Brain Res.*, 758: 229–236.
- Caba M. ve Gonzales-Mariscal G., 2009. The Rabbit Pup, Natural Model of Nursing-Anticipatory Activity. *Eur J Neurosci.*, 30: 1697-1706.

- Campfield L.A., Smith F.J., Guisez Y., Devos R. ve Bum P., 1995. Recombinant Mouse Ob Protein: Evidence for a Peripheral Signal Linking Adiposity and Central Neural networks. *Science*, 269: 546-9.
- Cardona F., 2004. Periodic Dip of Lipidperoxidation in Humans: A Redox Signal to Synchronize Peripheral Circadian Clocks? *Med. Hypotheses.*, 63: 841–846.
- Carroll K.F. ve Nestel P.J., 1973. Diurnal Variation in Glucose Tolerance and Insulin Secretion in Man. *Diabetes*, 22: 333–348.
- Casabielle X., Hawkins M., Tome M.A., Peino R., Dieguez C. ve Casanueva F.F., 1997. Presence of Leptin in Colostrum and/or Breast Milk from Lactating Mothers: A Potential Role in the Regulation of Neonatal Food Intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:4270-4273.
- Chehab F.F., Mounzih K., Lu R. ve Lim M.C., 1997. Early Onset of Reproductive Function in Normal Female Mice Treated with Leptin. *Science*, 275: 88-90.
- Cheung C.C., Thornton J.E., Nurani S.D., Clifton D.K. ve Steiner R.A., 2001. A Reassessment of Leptin's Role in Triggering the Onset of Puberty in the Rat and Mouse. *Neuroendocrinology*, 74: 12–21.
- Coll A.P., Farooqi I.S. ve O'Rahilly S., 2007. The Hormonal Control of Food Intake. *Cell*, 129: 251–262.
- Considine R.V. ve Caro J.F., 1997. Leptin and the Regulation of Body Weight. *Int J Biochem Cell Biol* 29: 255-1272.
- Cowley M.A., Smart J.L., Rubinstein M., Cerdan M.G., Diano S., Horvath T.L., Cone R.D. ve Low M.J., 2001. Leptin Activates Anorexigenic POMC Neurons Through a Neuralnetwork in The Arcuate Nucleus. *Nature*, 411: 480–484.
- Daan S. ve Aschoff J. The Entrainment of Circadian Systems in Handbook of Behavioural Neurobiology. In: Takahashi JS, Turek FW, Moore RY, eds. Handbook of Behavioural Neurobiology. New York, NY: kluwer academic/plenum publishers, 2001.
- Dallman M.F., Strack A.M., Akana S.F., Bradbury M.J., Hanson E.S., Scribner K.A. ve Smith M., 1993. Feast and Famine: Critical Role of Glucocorticoids with Insulin in Daily Energy Flow. *Front Neuroendocrinol.*, 14: 303–347.
- Damiola F., Le Minh N., Preitner N., Kornmann B., Fleury-Olela F. ve Schibler U., 2000. Restricted Feeding Uncouples Circadian Oscillators in Peripheral tissues from the Central Pacemaker in the Suprachiasmatic Nucleus. *Genes Dev.*, 14: 2950–2961.
- Dark J. ve Zucker I., 1986. Photoperiodic Regulation of Body-Mass and Fat Reserves in the Meadow Vole. *Physiology & Behaviour*, 38: 851-854.

- Drucker-Colin R., Aguilar-Roblero R., Garcia-Hernandez F., Fernandez-Cancino F. ve Bermudez-Rattoni F., 1984. Fetal Suprachiasmatic Nucleus Transplants: Diurnal Rhythm Recovery of Lesioned Rats. *Brain Res.*, 311:353–357.
- Ducub P.U., 1976. The Development of Obesity, Hyperinsulinemia and Hyperglycemia in ob/ob Mice. *Metabolism*, 25: 1567-1576.
- Ebling F.J., 1996. The Role of Glutamate in the Photic Regulation of the Suprachiasmatic Nucleus. *Prog Neurobiol.*, 50(2–3): 109–132.
- Ekström P. ve Meissl H., 1997. The pineal Organ of Teleost Fishes. *Rev Fish Biol Fisheries.*, 7(2): 199–284.
- Erlich S.S. ve Apuzzo M.L.J., 1985. The Pineal Gland: Anatomy, Physiology and Clinical Significance. *J Neurosurg.*, 63: 321-341.
- Escobar C., Diaz-Munoz M., Encinas F. ve Aguilar-Roblero R., 1998. Persistence of Metabolic Rhythmicity During Fasting and Its Entrainment by Restricted Feeding Schedules in Rats. *Am J Physiol.*, 274: 1309–1316.
- Feldman R.S. ve Quenzer L.F., 1984. *Fundamentals of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinaue.
- Foster R.G., Provencio I., Hudson D., Fiske S., DeGrip W. ve Menaker M., 1991. Circadian Photoreception in the Retinally Degenerate Mouse (Rd/Rd). *J Comp Physiol.*, 169(1): 39–50.
- Freedman M.S., Lucas R.J., Soni B., Von Schantz M., Muñoz M., David-Gray Z. ve Foster R., 1999. Regulation of Mammalian Circadian Behavior by Non-Rod, non-Cone, Ocular Photoreceptors. *Science*, 284(5413): 502–504.
- Gerkema M.P., Van der Zee E.A. ve Feistma L.E., 1994. Expression of Circadian Rhythmicity Correlates with the Number of Arginine-Vasopressin-Immunoreactive Cells in the Suprachiasmatic Nucleus of Common Voles, *Microtus arvalis*. *Brain Research*, 639: 93–101.
- Glass J.D., Grossman G. H., Farnbauch L. ve DiNardo L., 2003. Midbrain Raphe Modulation of Nonphotic Circadian Clock Resetting and 5-HT Release in the Mammalian Suprachiasmatic Nucleus. *Journal of Neuroscience*, 23: 7451–7460.
- Gooley J.J., Lu J., Chou T.C., Scammell T.E. ve Saper C.B., 2001. Melanopsin in Cells of Origin of the Retinohypothalamic Tract. *Nature Neurosci.*, 4(12): 1165.
- Gooley J.J., Lu J., Fischer D. ve Saper C.B., 2003. A Broad Role for Melanopsin in Nonvisual Photoreception. *J Neurosci.*, 23(18): 7093–7106.
- Guan X.M., Hess J.F., Yu H., Hey P.J. ve Van der Ploeg L.H.T., 1997. Differential Expression of mRNA for Leptin Receptor Isoforms in the Rat Brain. *Mol. Cell*.

Endocrinol., 133: 1-7.

- Gündüz B. ve Stetson M.H., 1998. The Impact of Photoperiods and Melatonin on Gonadal Development in Juvenile Turkish Hamsters (*Mesocricetus brandti*). *J. Pineal Res.*, 25: 193-200.
- Gündüz B., 2002. Daily Rhythm in Serum Melatonin and Leptin Levels in the Syrian Hamster (*Mesocricetus auratus*). *Comparative Biochemistry and Physiology*, 132: 393-401.
- Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D., Lallone R.L., Burley S.K. ve Friedman J.M., 1995. Weight-Reducing Effects of the Plasma Protein Encoded by the Obese Gene. *Science*, 269: 543–546.
- Hannibal J., Ding J.M., Chen D., Fahrenkrug J., Larsen P.J., Gillette M.U. ve Mikkelsen J.D., 1997. Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide (PACAP) in the Retinohypothalamic Tract: A Potential Daytime Regulator of the Biological Clock. *Journal of Neuroscience*, 17: 2637–2644.
- Hannibal J., Hindersson P., Knudsen S.M., Georg B. ve Fahrenkrug J., 2002. The Photopigment Melanopsin is Exclusively Present in Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide-containing Retinal Ganglion Cells of the Retinohypothalamic Tract. *J Neuroscience*, 22(191): 1–7.
- Hannibal J. ve Fahrenkrug J., 2004. Target Areas Innervated by PACAP-Immunoreactive Retinal Ganglion Cells. *Cell Tissue Res.*, 316(1): 99–113.
- Hannibal J., Hindersson P., Østergaard J., Georg B., Heegaard S., Larsen P.J. ve Fahrenkrug J., 2004. Melanopsin is Expressed in PACAP-Containing Retinal Ganglion Cells of the Human Retinohypothalamic Tract. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 45: 4202–4209.
- Harlow H.J., Phillips J.A. ve Ralph C.L., 1982. Circadian Rhythms and the Effects of Exogenous Melatonin in the Nine-Banded Armadillo, *Dasypus novemcinctus*: A Mammal Lacking a Distinct Pineal Gland. *Physiology and Behavior*, 29: 307–313.
- Hastings M.H, Reddy A.B. ve Maywood ES., 2003. A Clockwork Web: Circadian Timing in Brain and Periphery, in Health and Disease. *Nat Rev Neurosc.*, 4(8): 649–661.
- Hattar S., Liao H.W., Takao M., Berson D.M. ve Yau K.W., 2002. Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells: Architecture, Projections, and Intrinsic Photosensitivity. *Science*, 295(5557): 1065–1070.
- Hattar S., Lucas R.J., Mrosovsky N., Thompson S., Douglas R.H., Hankins M.W., Lem J., Hofmann F., Foster R.G. ve Yau K.W., 2003. Melanopsin and Rod-Cone

- Photoreceptive Systems Account for All Major Accessory Visual Functions in Mice. *Nature*, 424(6944): 76–81.
- Hedbacker K., Birsoy K. ve Wysocki R.W., 2010. Antidiabetic Effects of IGFBP2, A Leptin-Regulated Gene. *Cell Metab.*, 11: 11-22.
- Heinzeller T. ve Aschauer B., 1989. Daily Patterns of Motor-Activity in the Mongolian Gerbil. *Z Säugetierkd.* 54: 229–238.
- Hendrickson A.E., Wagoner N. ve Cowan W.M., 1972. An Autoradiographic and Electron Microscopic Study of Retino-Hypothalamic Connections. *Z Zellforsch Mikrosk Anat.*, 135(1): 1–26.
- Heymsfield S.B., Greenberg A.S., Fujioka K., Dixon R.M., Kushner R., Hunt T., Lubina J.A., Patane J., Self B., Hunt P. ve McCamish M., 1999. Recombinant Leptin for Weight Loss in Obese and Lean Adults: A Randomized, Controlled, Dose-Escalation Trial. *JAMA*, 282: 1568–1575.
- Hofman M.A., 2003. Circadian Oscillations of Neuropeptide Expression in the Human Biological Clock. *Journal of Comparative Physiology*, 189: 823–831.
- Hoggard N., Hunter L., Duncan J.S., Williams L.M., Trayhurn P. ve Mercer J.G., 1997. Leptin and Leptin Receptor mRNA and Protein Expression in the Murine Fetus and Placenta. *Proc Natl Acad Sci.*, 94: 11073-11078.
- Hughes A.T., Fahey B., Cutler D.J., Coogan A.N. ve Piggins H.D., 2004. Aberrant Gating of Photic Input to the Suprachiasmatic Circadian Pacemaker of Mice Lacking the VPAC2 Receptor. *Journal of Neuroscience*, 24: 3522–3526.
- Inzunza O., Seron-Ferre M.J., Bravo H. ve Torrealba F., 2000. Tubermammillarynucleus Activation Anticipates Feeding Under a Restricted Schedule in Rats. *Neurosci. Lett.*, 293:139-142.
- Itri J. ve Colwell C.S., 2003. Regulation of Inhibitory Synaptic Transmission by Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) in the Mouse Suprachiasmatic Nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 90: 1589–1597.
- Kalsbek A. ve Strubbe J.H., 1998. Circadian Control of Insulin Secretion and Glucose Homeostasis is Independent of the Temporal Distribution of Feeding. *Physiol Behav.*, 63: 553-558.
- Kalsbeek A., Fliers E., Romijn J.A., Fleur S.E., Wortel J., Bakker O., Endert E. ve Buijs R.M., 2001. The Suprachiasmatic Nucleus Generates the Diurnal changes in Plasma Leptin Levels. *Endocrinol.*, 142: 2677-2685.
- Karakas A.ve Gündüz B., 2002b. Testicular Status in Pinealectomized Adult Mongolian Gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Israel Journal of Zoology*, 48, 189-196.

- Karakas A. ve Gündüz B., 2002a. Effect of Different Photoperiods on Gonadal Maintenance and Development in Mongolian Gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Zoological Science*, 19(2): 233-239.
- Karakaş A., Çamsarı Ç., Serin E. ve Gündüz B., 2005. Effects of Photoperiod and Food Availability on Growth, Leptin, Sexual Maturation and Maintenance in the Mongolian Gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Zoological Science*, 22(6): 665-670.
- Karakas A. ve Gündüz B., 2006. Suprachiasmatic Nuclei may Regulate the Rhythm of Leptin Hormone Release in Syrian Hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Chronobiol. Int.*, 23: 225-236.
- Kasal C.A., Menaker M. ve Perez-Polo J.R., 1979. Circadian Clock in Culture: N-Acetyltransferase Activity of Chick Pineal Glands Oscillates *in vitro*. *Science*, 203(4381): 656–658.
- Kaufman C.M. ve Menaker M., 1993. Effect of Transplanting Suprachiasmatic Nuclei from Donors of Different Ages into Completely SCN Lesioned Hamsters. *Journal of Neural Transplantation and Plasticity*, 4: 257–265.
- Klein S., Coppack S.W., Mohamed-Ali V. ve Landt M., 1996. Adipose Tissue Leptin Production and Plasma Leptin Kinetics in Humans. *Diabetes*, 45: 98-987.
- Lam N.T., Lewis J.T. ve Cheung A.T., 2004. Leptin Increases Hepatic Insulin Sensitivity and Protein Tyrosine Phosphatase 1B Expression. *Mol Endocrinol.*, 18: 1333-1345.
- La Fleur S. E., Kalsbeek A., Wortel J. ve Buijs R. M., 1999. A Suprachiasmatic Nucleus Generated Rhythm in Basal Glucose Concentration. *Journal of Neuroendocrinology*, 11: 643-652.
- Leak R.K., Card J.P. ve Moore R.Y., 1999. Suprachiasmatic Pacemaker Organization Analyzed by Viral Transsynaptic Transport. *Brain Research*, 819: 23–32.
- Leak R.K. ve Moore R.Y., 2001., Topographic Organization of Suprachiasmatic Nucleus Projection Neurons. *Journal of Comparative Neurology*, 433: 312–334.
- Lee T.M. ve Zucker I., 1988. Vole Infant Development If Influenced Perinatally by Maternal Photoperiodic History. *Am. J. Physiol.*, 255:831-838
- Lerner A.B., Case J.D. ve Takahashi Y., 1958. Isolation of Melatonin, Pineal Factor that Lightens Melanocytes. *J Am Chem Soc.*, 80: 2587.
- LeSauter J. ve Silver R., 1994. Suprachiasmatic Nucleus Lesions Abolish and Fetal Grafts Restore Circadian Gnawing Rhythms in Hamsters. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 6: 135–143.
- Lewis D.E., Shellard L., Koeslag D.G., Boer D.E., McCarthy H.D., McKibbin P.E., Russell J.C. ve Williams G., 1993. Intense Exercise and Food Restriction Cause

- Similar Hypothalamic Neuropeptide Y Increases in Rats. *Am. J. Physiol.*, 264: 279–284.
- Licinio J., Negrao A.B., Mantzoros C.V., Kaklamani M-L., Wong, P.B., Bongiorno A., Mulla L., Cernal J.D., Veldhuis J.S., Flier S.M. ve McCann P.W., Synchronicity of Frequently-Sampled 24-Hour Concentrations of Circulating Leptin, Luteinizing Hormone, and Estradiol in Healthy Women. *Proc Natl Acad Sci.*, 95:254-2546.
- Licinio J., Mantzoros C., Negrao A.B., Cizza G., Wong M.L. ve Bongiorno P.B., 1997. Human Leptin Levels are Pulsatile and Inversely Related to Pituitary-Adrenal Function. *Nat Med.*, 3(5): 575-579.
- Ligo M., Hara M., Ohtani-Kaneko R., Hirata K., Tabata M. ve Aida K., 1997. Photic and Circadian Regulations of Melatonin Rhythms in Fishes. *Biol Signals.*, 6(4–6): 225–232.
- Liou S.Y., Shibata S., Iwasaki K. ve Ueki S., 1986. Optic Nerve Stimulation-Induced Increase of Release of 3H-Glutamate and 3H-Aspartate but not 3H-GABA from the Suprachiasmatic Nucleus in Slices of the Rat Hypothalamus. *Brain Research Bulletin*, 16: 527–531.
- Liou S.Y., Shibata S., Albers H.E. ve Ueki S., 1990. Effects of GABA and Anxiolytics on the Single Unit Discharge of Suprachiasmatic Neurons in Rat Hypothalamic Slices. *Brain Research Bulletin*, 25: 103–107.
- Lucas R.J., Hattar S., Takao M., Berson D.M., Foster R.G. ve Yau K.W., 2003. Diminished Pupillary Light Reflex at High Irradiances in Melanopsin-Knockout Mice. *Science*, 299(5604): 245–247.
- Lupi D., Cooper H.M., Froehlich A., Standford L., McCall M.A. ve Foster R.G., 1999. Transgenic Ablation of Rod Photoreceptors Alters the Circadian Phenotype of Mice. *Neuroscience*. 89(2): 363–74.
- Lowrey P.L. ve Takahashi J.S., 2004. Mammalian Circadian Biology: Elucidating Genomewide Levels of Temporal Organization. *Annu Rev Genomics Hum Genet.*, 5: 407–741.
- McConway M.G., Johnson D., Kelly A., Griffin D., Smith J. ve Wallace A.M., 2000. Differences in Circulating Concentrations of Total, Free and Bound Leptin Relate to Gender and Body Composition in Adult Humans. *Ann Clin Biochem.*, 37(5): 717–723
- Menaker M., 1974. Aspects of the Physiology of Circadian Rhythmicity in the Vertebrate Nervous System. In: Schmitt F.O. ve Worden F.G., Eds. *The Neurosciences*:

- Third Study Program Cambridge. 479–489.
- Mendoza J., Graff C., Dardente H., Pevet P. ve Challet E., 2005. Feeding Cues Alter Clock Gene Oscillations and Photic Responses in the Suprachiasmatic Nuclei of Mice Exposed to a Light/Dark Cycle. *J Neurosci.*, 25: 1514–1522.
- Mendoza J., 2007. Circadian Clock: Setting Time by Food. *J Neuroendocrinol.*, 19: 127–137.
- Meijer J.H. ve Schwartz W.J., 2003. In search of the Pathways for Light-Induced Pacemaker Resetting in the Suprachiasmatic Nucleus. *J Biol Rhythms.*, 18(3): 235–249.
- Meyer-Bernstein E.L., Jetton A.E., Matsumoto S.I., Markuns J.F., Lehman M.N. ve Bittman E.L., 1999. Effects of Suprachiasmatic Transplants on Circadian Rhythms of Neuroendocrine Function in Golden Hamsters. *Endocrinology*, 140: 207–218.
- Mistlberger R.E., 1994. Circadian Food-Anticipatory Activity: Formal Models and Physiological Mechanisms. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 18: 171–195.
- Minutini L., Innocenti A., Bertolucci C. ve Foà A., 1995. Circadian Organization in the Ruin Lizard *Podarcis sicula*: The Role of the Suprachiasmatic Nuclei of the Hypothalamus. *Journal of Comparative Physiology A*, 176: 281–288.
- Moga M.M. ve Moore R.Y., 1997. Organization of Neural Inputs to the Suprachiasmatic Nucleus in the Rat. *Journal of Comparative Neurology*, 389: 508–534.
- Montague C.T., . Farooqi I.S, Whitehead J.P., Soos M.A., Rau H., Wareham N.J., Sewter C.P., Digby J.E., Mohammed S.N., Hurst J.A., Cheetham C.H., Earley A.R., Barnett A.H., . Prins J.B. ve O'Rahilly S., 1997. Congenital Leptin Deficiency is Associated with Severe Early-Onset Obesity in Humans. *Nature*, 387: 903–908.
- Moore R.Y.ve Lenn N.J., 1972. A Retinohypothalamic Projection in the Rat. *J Comp Neurol.*, 146(1): 1–14.
- Moore R.Y. ve Eichler V.B., 1972. Loss of a Circadian Adrenal Corticosterone Rhythm Following Suprachiasmatic Lesions in the Rat. *Brain Res.*, 42(1): 201–206.
- Moore RY. ve Card J.P., 1985. Visual Pathways and the Entrainment of Circadian Rhythms. *Ann NY Acad Sci.*, 453:123–133.
- Moore R.Y. ve Speh J.C., 1993. GABA is the Principal Neurotransmitter of the Circadian System. *Neuroscience Letters*, 150: 112–116.
- Moore R.Y., Weis R. ve Moga M.M., 2000. Efferent Projections of the Intergeniculate Leaflet and the Ventral Lateral Geniculate Nucleus in the Rat. *Journal of Comparative Neurology*, 420: 398–418.

- Morton M.L., 1975. Seasonal Cycles of Body Weights and Lipids in Belding Ground Squirrels. *Bull S Calif Acad Sci*, 4: 128-143.
- Nagai K., Fujii T., Inoue S., Takamura Y. ve Nakagawa H., 1987. Electrical Stimulation of the Suprachiasmatic Nucleus of the Hypothalamus Causes Hyperglycemia. *Horm Metab Res.*, 20: 37–39.
- Nakamura W., Honma S., Shirakawa T. ve Honma K., 2001. Regional Pacemakers Composed of Multipleoscillator Neurons in the Rat Suprachiasmatic Nucleus. *European Journal of Neuroscience*, 14: 666–674.
- Nelson D.E. ve Takahashi J.S., 1991. Sensitivity and Integration in a Visual Pathway for Circadian Entrainment in the Hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Physiol.*, 439: 115–145.
- Nelson D.E. ve Takahashi J.S., 1999. Integration and Saturation within the Circadian Photic Entrainment Pathway of Hamsters. *Amer J Physiol.*, 277(2): 1351–1361.
- NyBy J. ve Thiessen D.D., 1980. Food Hoarding in the Mongolian Gerbil (*Meriones unguiculatus*) Effects of Food Deprivation. *Behav Neurol Biol.*, 30:39–48.
- Ohtsuka-Isoya M., Hayashi H. ve Shinoda H., 2001. Effect of Suprachiasmatic Nucleus Lesion on Circadian Dentin Increment in rats. *American Journal of Physiolog.* 280: 1364–1370.
- Okamura H., Tominaga K., Ban Y., Fukuhara C., Yanaihara N., Ibata Y. ve Inouye S.T., 1994. Morphological Survey of the Suprachiasmatic Nucleus in Slice Culture Using Roller Tube Method: 2. Peptidergic Neurons. *Acta Histochemica et Cytochemica*, 27: 171–179.
- Oldfield T., 1908. Proceeding of General Meeting for Scientific Business of Zoological Society of London, p104-110.
- Oral E.A., Simha V. ve Ruiz E., 2002. Leptin Replacement Therapy for Liodystrophy. *N Engl J Med.*, 346: 570-578.
- Pang S.F., Lee P.P., Chan Y.S. ve Ayre E.A., 1993. Melatonin Secretion and Its Rhythms in Biological Fluids. In: Yu H.S., Reiter R.J., (eds). *Melatonin. Biosynthesis, Physiological Effects, and Clinical Applications*, Boca Raton. 129-153.
- Paul M.J., Kauffman A.S. ve Zucker I., 2004. Feeding Schedule Controls Circadian Timing of Daily Torpor in SCN-Ablated Siberian Hamsters. *Journal of Biological Rhythms*, 19: 226–237.
- Pauly J.E. ve Scheving L.E., 1967. Circadian Rhythms in Blood Glucose and the Effect of Different Lighting Schedules Hypophysectomy, Adrenal Medullectomy and Starvation. *Am J Anat.*, 120: 627-636.

- Perreau-Lenz S., Kalsbeek A., Garidou M.L., Wortel J., Van der Vliet J., Van Heijningen C., Simonneaux V., Pe'vet P. ve Buijs, R.M., 2003. Suprachiasmatic Control of Melatonin Synthesis in Rats: Inhibitory and Stimulatory Mechanisms. *Eur. J. Neurosci.*, 17: 221–228
- Pe'vet P., Agez L., Bothorel B., Saboureau M., Gauer F., Laurent V. ve Masson-Pe'vet M., 2006. Melatonin in the Multi-Oscillatory Mammalian Circadian World. *Chronobiol. Int.*, 23: 39–51.
- Powell E.W., Halberg F., Pasley J.N., Lubanovic W., Ernsberger P. ve Scheving L.E., 1980. Suprachiasmatic Nucleus and Circadian Core Temperature Rhythm in the Rat. *Journal of Thermal Biology*, 5: 189–196.
- Plat L., Byrne M.M., Sturis J., Polonsky K.S., Mockel J., Fery F. ve Van Cauter E., 1996. Effects of Morning Cortisol Elevation on Insulin Secretion and Glucose Regulation in Humans. *Am J Physiol.*, 270: 36–42.
- Probst B., Eisermann K. ve Stohr W., 1987. Diurnal Patterns of Scent-Marking, Serum Testosterone Concentration and Heart Rate in Male Mongolian Gerbils. *Physiol Behav.*, 41: 543–547.
- Provencio I., Jiang G., De Grip W.J., Hayes W.P. ve Rollag M.D., 1998 Melanopsin: An Opsin in Melanophores, Brain, and Eye. *Proc Natl Acad Sci.*, 95(1): 340–345.
- Provencio I., Rodriguez I.R., Jiang G., Hayes W.P., Moreira E.F. ve Rollag M.D., 2000 A Novel Human Opsin in the Inner Retina. *J Neurosci.*, 20(2): 600–605.
- Ralph M.R., Foster R.G., Davis F.C. ve Menaker M., 1990. Transplanted Suprachiasmatic Nucleus Determines Circadian Period. *Science*. 247(4945): 975–978.
- Refinetti R. ve Menaker M., 1992. The Circadian Rhythm of Body Temperature. *Physiology and Behaviour*, 51: 613-637.
- Refinetti R., Kaufman C.M. ve Menaker M., 1994. Complete Suprachiasmatic Lesions Eliminate Circadian Rhythmicity of Body Temperature and Locomotor Activity in Golden Hamsters. *Journal of Comparative Physiology A*, 175: 223–232.
- Refinetti R., 1996. Ultradian Rhythms of Body Temperature and Locomotor activity in Wild-Type and Tau-Mutant Hamsters. *Animal Biolog.*, 5: 111-115.
- Ribelayga C., Garidou M.L., Malan A., Gauer F., Calgari C., Pe'vet P. ve Simonneaux V., 1999. Photoperiodic Control of the Rat Pineal Arylalkylamine-N-Acetyltransferase and Hydroxyindole-O-Methyltransferase Gene Expression and Its Effect on Melatonin Synthesis. *J. Biol. Rhythms*, 14:105–115.
- Reiter R.J., 1974. Circannual Reproductive Rhythms in Mammals Related to Photoperiod and Pineal Function: A Review. *Chronobiologia*, 1:365-395.

- Reiter R.J., 1981. The Mammalian Pineal Gland: Structure and Function. *Amer J Anat.*, 162: 287-313.
- Reiter R.J., 1991. Neuroendocrine Effects of Light. *Int J Biometeorol.*, 35: 169-175.
- Reiter R.J., 1993. The Melatonin Rhythm: Both a Clock and a Calendar. *Experientia*, 49: 654-664.
- Richter C.P., 1965. *Biological Clocks in Medicine and Psychiatry*. Springfield, 108 p.
- Richter C.P., 1967. Sleep and Activity: Their Relation to the 24-Hour Clock. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.*, 45: 8-29.
- Roper T.J. ve Polioudakis E., 1977. Behavior of Mongolian Gerbils in a Semi-Natural Environment, with Special Reference to Ventral Marking, Dominance and Sociability. *Behaviour*, 61: 207-237.
- Rollag M.D., Berson D.M. ve Provencio I., 2003. Melanopsin, Ganglion-Cell Photoreceptors and Mammalian Photoentrainment. *J Biol Rhythms.*, 18(3): 227-234.
- Romero M.T., Lehman M.N. ve Silver R., 1993. Age of Donor Influences Ability of Suprachiasmatic Nucleus Grafts to Restore Circadian Rhythmicity. *Developmental Brain Research*, 71: 45-52.
- Ruby N.F. ve Zucker I., 1992. Daily Torpor in the Absence of the Suprachiasmatic Nucleus in Siberian Hamsters. *American Journal of Physiology*, 263: 353-362.
- Saitoh Y., Matsui Y., Nihonmatsu I. ve Kawamura H., 1991. Cross-Species Transplantation of the Suprachiasmatic Nuclei from Rats to Siberian Chipmunks (*Eutamias sibiricus*) with Suprachiasmatic Lesions. *Neuroscience Letters*, 123: 77-81.
- Satinoff E. ve Prosser R.A., 1988. Suprachiasmatic Nuclear Lesions Eliminate Circadian Rhythms of Drinking and Activity, but not of Body Temperature, in Male Rats. *Journal of Biological Rhythms*. 3: 1-22.
- Schilling J. ve Nürnberger F., 1998. Dynamic Changes in the Immunoreactivity of Neuropeptide Systems of the Suprachiasmatic Nuclei in Golden Hamsters During the Sleep-Wake Cycle. *Cell Tissue Research*. 294: 233-241.
- Schwartz M.D., Nunez A.A. ve Smale L., 2004. Differences in the Suprachiasmatic Nucleus and Lower Subparaventricular Zone of Diurnal and Nocturnal Rodents. *Neuroscience.*, 127(1): 13-23.
- Senaris R., Garcia-Caballero T., Casabiell X., Gallego R., Castro R., Considine R.V., Dieguez C. ve Casanueva F.F., 1997. Synthesis of Leptin in Human Placenta. *Endocrinology*, 138: 4501- 4504.

- Shen J., Tanida M., Nijjima A. ve Nagai K., 2007. *In vivo* Effects of Leptin on Autonomic Nerve Activity and Lipolysis in Rats. *Neurosci. Lett*, 416:193-197.
- Shamoon H., Hendler R. ve Sherwin R.S., 1980. Altered Responsiveness to Cortisol, Epinephrine, and Glucagon in Insulin-Infused Juvenile-Onset Diabetics. A mechanism for Diabetic Instability. *Diabetes*, 29: 284–291.
- Shapiro E.T., Polonsky K.S., Copinschi G., Bosson D., Tillil H., Blackman J., Lewis G. ve Van Cauter E., Nocturnal Elevation of Glucose Levels During Fasting in Noninsulin-Dependent Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.*, 72: 444–454.
- Shimomura I., Hammer R.E. ve Ikemota S., Leptin Reverses Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Mice with Congenital Lipodystrophy. *Nature*, 401: 73-76.
- Shirakawa T. ve Moore R.Y., 1994. Glutamate Shifts the Phase of the Circadian Neuronal Firing Rhythm in the Rat Suprachiasmatic Nucleus *in vitro*. *Neuroscience Letters*, 178: 47–50.
- Shirakawa T., Honma S., Katsuno Y., Oguchi H. ve Honma K. 2000. Synchronization of Circadian Firing Rhythms in Cultured Rat Suprachiasmatic Neurons. *European Journal of Neuroscience*, 12: 2833–2838.
- Sinha M.K., Opentanova I., Ohannesian J.P., Kolaczynski J.W., Heiman M.L., Hale J., Becker G.W., Bowsher R.R., Stephens, T.W. ve Caro J.F., 1996. Evidence of Free and Bound Leptin in Human Circulation: Studies in Lean and Obese Subjects and During Short Term Fasting. *Journal of Clinical Investigation*, 98: 1277–1282.
- Smale L., Lee T. ve Nunez A.A., 2003. Mammalian Diurnality: Some Facts and Gaps. *J Biol Rhythms.*, 18(5): 356–366.
- Sobhani I., Bado A. ve Vissuzaine C., 2000. Leptin Secretion and Leptin Receptor in the Human Stomach. *Gut*, 47: 178–83.
- Sollars P.J., Kimble D.P. ve Pickard G.E., 1995., Restoration of Circadian Behavior by Anterior Hypothalamic Heterografts. *Journal of Neuroscience*, 15: 2109–2122.
- Stebbins L.L., 1978. Some Aspects of Overwintering in *Peromyscus maniculatus*. *Canad. J. Zool.*, 56:386-390.
- Stephan F.K. ve Zucker I., 1972. Circadian Rhythms in Drinking Behavior and Locomotor Activity of Rats are Eliminated by Hypothalamic Lesions. *Proc Natl Acad Sci.*, 69(6): 1583–1586.
- Stephan F.K., Schwann J.M., ve Sisk C.L., 1979. Entrainment of Circadian Rhythms by Feeding Schedules in Rats with Suprachiasmatic Lesions. *Behav Neural Biol.*, 25: 545–554.
- Stephan F.K., 1992. Resetting of a Feeding-Entrainable Circadian Clock in Therat.

- Physiol. Behav.*, 52, 985–995.
- Stetson M.H. ve Watson-Whitmyre M., 1976. Nucleus Suprachiasmaticus: The Biological Clock in the Hamster? *Science*, 191: 197–199.
- Stetson M.H. ve Watson-Whitmyre M., 1984. Physiology of the Pineal Gland and Its Hormone Melatonin in Annual Reproduction in Rodents. In *The Pineal Gland*, 109-153.
- Stokhan K.A., Yamazaki S., Tei H., Sakaki Y. ve Menaker M., 2001. Entrainment of the Circadian Clock in the Liver by Feeding. *Science.*, 291: 490–493.
- Stopa E.G., Johnson J.K., Friedman D.I., Ryer H.I., Reidy J., Kuo-LeBlanc V. ve Albers H.E., 1995. Neuropeptide Y Receptor Distribution and Regulation in the Suprachiasmatic Nucleus of the Syrian Hamster (*Mesocricetus auratus*). *Peptide Research*, 8: 95–100.
- Strobel A., Issad T., Camoin L., Ozata M. ve Strosberg A.D., 1998. A Leptin Missense Mutation Associated with Hypogonadism and Morbid obesity. *Nature Genet.*, 18: 213-215.
- Strubbe J.H., Keyser J., Dijkstra T. ve Prins A.J., 1986. Interaction Between Circadian and Caloric Control of Feeding Behavior in the Rat. *Physiol Behav.*, 36: 489–493.
- Sujino M., Masumoto K., Yamaguchi S., Van der Horst G.T., Okamura H. ve Inouye S.I., 2003. Suprachiasmatic Nucleus Grafts Restore Circadian Behavioral Rhythms of Genetically Arrhythmic Mice. *Curr Biol.*, 13(8): 664–668.
- Takahashi J.S., Hamm H. ve Menaker M., 1980 Circadian Rhythms of Melatonin Release from Individual Superfused Chicken Pineal Glands *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci.*, 77(4): 2319–2322.
- Takahashi J.S. ve Menaker M., 1982. Role of the Suprachiasmatic Nuclei in the Circadian System of the House Sparrow, *Passer domesticus*. *Journal of Neuroscience*, 2: 815–828.
- Tang-Christensen M., Havel P.J., Jacobs R.R., Larsen P.J. ve Cameron J.L., 1999. Central Administration of Leptin Inhibits Food Intake and Activates the Sympathetic Nervous System in Rhesus Macaques. *J Clin Endocrinol Metab.*, 84: 711–717.
- Tartaglia L.A., 1997. The Leptin Receptor. *J Biol Chem.*, 272: 6093-6.
- Teclerian-Mesbah R., Kalsbeek A., Pévet P. ve Buijs R.M., 1997. Direct Vasoactive Intestinal Polypeptide-Containing Projection from the Suprachiasmatic Nucleus to Spinal Projecting Hypothalamic Paraventricular Neurons. *Brain Research*, 748: 71–76.
- Tokuda T., Matsui T. ve Yano H., 2000. Effects of Light and Food on Plasma Leptin

- concentrations in ewes. *Anim. Sci.*, 71: 235-242.
- Trumper B.G., Reschke K. ve Molling J., 1995. Circadian Variation of Insulin Requirement in Insulin Dependent Diabetes-Mellitus: The Relationship Between Circadian Change in Insulin Demand and Diurnal Patterns of Growth Hormone, Cortisol and Glucagon During Euglycemia. *Horm MetabRes.*, 27: 141–147.
- Van Cauter E., Shapiro E.T., Tillil H. ve Polonsky K.S., 1992. Circadian Modulation of Glucose and Insulin Responses to Meals: Relationship to Cortisol Rhythm. *Am J Physiol.*, 262: 467–475.
- Wang J., Lie R., Hawkins M., Barzalai N. ve Rosetti L., 1998. A Nutrient – Sensing Pathway Regulates Leptin Gene Expression in Muscle and Fat. *Nature*, 393: 684-688.
- Weinert D., Weinandy R. ve Gattermann R., 2007. Photic and Non-Photic Effects on the Daily Activity Pattern of Mongolian Gerbils. *Physiol Behav.*, 90:325–333.
- Wunder BA., Dobkin DS., ve Gettinger RD., 1977. Shifts of Thermogenesis in Prairie Vole (*Microtus ochrogaster*) Strategies for Survival in a Seasonal Environment. *Oecologia*, 29: 11-26,
- Yamazaki S., Goto M. ve Menaker M., 1999. No Evidence for Extraocular Photoreceptors in the Circadian System of the Syrian Hamster. *J Biol Rhythms*, 14(3): 197–201.
- Yoo S.H., Yamazaki S., Lowrey P.L., Shimomura K., Ko C.H., Buhr E.D., Siepkha S.M., Hong H.K., Oh W.J., Yoo O.J. ve Menaker M., Takahashi J.S., 2004. PERIOD2::LUCIFERASE Real-Time Reporting of Circadian Dynamics Reveals Persistent Circadian Oscillations in Mouse Peripheral Tissues. *Proc Natl Acad Sci.*, 101(15): 5339–5346.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L. ve Friedman J.M., 1994. Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and Its Human Homologue. *Nature*, 372(6505):425-32.
- Zimmerman N.H. ve Menaker M., 1979. The Pineal Gland: A Pacemaker within the Circadian System of the House Sparrow. *Proc Natl Acad Sci.*, 76(2): 999–1003.

ÇİZELGELER

Sayfa No

Çizelge 3.1.Deney Grupları	25
----------------------------------	----

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1.1. Melatonin yapısı.....	4
Şekil 1.2. Karanlık-aydınlık uyarı ile melatonin sentezinin düzenlenmesi.....	4
Şekil 1.3. Suprakiazmatik nukleusun anatomik yapısı.....	7
Şekil 1.4. Beyinde merkezi saat bölgesinin belirlenmesi.....	9
Şekil 1.5. SCN' de bulunan temel nörotransmitterlerin yapısı.....	10
Şekil 1.6. SCN' ye giriş yapan 3 önemli nöral yol.....	12
Şekil 4.1. Grup 1 (ad libitum) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının günlük besin tüketim değişimleri.....	27
Şekil 4.2. Grup 1 (ad libitum) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının haftalık vücut ağırlıkları değişimleri.....	28
Şekil 4.3. Grup 1 (ad libitum) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının kan glikoz konsantrasyon değişimleri.	29
Şekil 4.4. Grup 1 (ad libitum) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının haftalık serum leptin değişimleri.....	30
Şekil 4.5 Grup 1 (ad libitum) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.....	31
Şekil 4.6. Grup 1 (ad libitum) beslenme davranışı uygulanan SCNx grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.....	32
Şekil 4.7. Grup 2 (gece fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx grupların günlük besin tüketim değişimleri.....	33
Şekil 4.8. Grup 2 (gece fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının haftalık vücut ağırlıkları değişimleri.....	34
Şekil 4.9. Grup 2 (gece fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının kan glikoz konsantrasyon değişimleri.....	35
Şekil 4.10. Grup 2 (gece fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx ve SCNx gruplarının haftalık serum leptin değişimleri.....	36
Şekil 4.11. Grup 2 (gece fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCNx grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.....	37

Şekil 4.12. Grup 2 (gece fazında) beslenme davranışı uygulanan SCN _x grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.....	38
Şekil 4.13. Grup 3 (gündüz fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCN _x ve SCN _x gruplarının günlük besin tüketim değişimleri.....	39
Şekil 4.14. Grup 3 (gündüz fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCN _x ve SCN _x gruplarının haftalık vücut ağırlığı değişimleri.....	40
Şekil 4.15. Grup 3 (gündüz fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCN _x ve SCN _x gruplarının kan glikoz konsantrasyon değişimleri.....	41
Şekil 4.16. Grup 3 (gündüz fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCN _x ve SCN _x gruplarının haftalık serum leptin değişimleri.....	42
Şekil 4. 17. Grup 3 (gündüz fazında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCN _x grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.....	43
Şekil 4. 18. Grup 3 (gündüz fazında) beslenme davranışı uygulanan SCN _x grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.....	44
Şekil 4.19. Grup 4 (1100-1400 saatleri arasında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCN _x ve SCN _x gruplarının günlük besin tüketim değişimleri...	45
Şekil 4. 20. Grup 4 (1100-1400 saatleri arasında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCN _x ve SCN _x gruplarının haftalık vücut ağırlığı değişimleri..	46
Şekil 4.21. Grup 4 (1100-1400 saatleri arasında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCN _x ve SCN _x gruplarının kan glikoz konsantrasyon değişimleri.....	47
Şekil 4.22. Grup 4 (1100-1400 saatleri arasında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCN _x ve SCN _x gruplarının haftalık serum leptin değişimleri...	48
Şekil 4. 23. Grup 4 (1100-1400 saatleri arasında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCN _x grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.....	49
Şekil 4.24. Grup 4 (1100-1400 saatleri arasında) beslenme davranışı uygulanan sham-SCN _x grubuna ait double-plot aktogram aktivitesi.....	50

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER:

Ad, Soyad : Nursel Hasanoğlu
Doğum Tarihi : 24.03.1987
Doğum yeri : Tolbuhin (Bulgaristan)

EĞİTİM DURUMU:

Lisans	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümü
--------	---

BİLİMSEL FAALİYETLERİ:

a)Yayınlar -SCI –Diğer:-

b) Bildiriler- Uluslar arası- Ulusal:

1	Gözde Gülşin, Nursel Hasanoğlu, Baver Coşkun, Türker Savaş, Bülent Gündüz. Serum Melatonin and Leptin Profiles of Japanese Quail TURKISH- FEPS Physiology Congress 3-7 September 2011, İstanbul	2011
2	Gözde Gülşin, Nursel Hasanoğlu, Zübeyde Güneş, Bülent Gündüz. Mongolian Gerbillerde (Meriones unguiculatus) Melatonin Hormonunun Lokomotor Aktivite Üzerine Etkileri. 10. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi, 9-12 Nisan 2011, İstanbul.	2011
3	Zübeyde Güneş, Gözde Gülşin, Nursel Hasanoğlu, Bülent Gündüz. A Comparative Study: Influence of Long photoperiod on Body Weight, Food Intake and Blood Glucose Levels in the Syrian Hamsters and Mongolian Gerbils. 3rd COST Feed for Health Conference, 7-9 Nov. 2011, Copenhagen, Denmark.	2011
4	Nursel Hasanoğlu, Zübeyde Güneş, Bülent Gündüz. Day - Time and Night - Time Food Restriction Effects on Metabolic and Hormonal Parameters in Adult Golden Hamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>). Joint	2012

	Feps and Spanish Physiologic Society Scientific Congress, 8-11 September, Santiago de Compostela, Spain.	
5	Zübeyde Güneş, Nursel Hasanoğlu, Gözde Gülşin, Bülent Gündüz. Besinden Yoksun Bırakılmış Hamster ve Gerbillerde Leptin ve Vücut Ağırlığındaki Değişimlerin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi, 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 25-29 Eylül 2012, Trabzon, Türkiye.	2012
6	Nursel Hasanoğlu, Zübeyde Güneş, Gözde Gülşin, Coşkun Konyalı, Bülent Gündüz. Leptin Dozuna Bağlı Olarak Bıldırcınlarda (<i>Coturnix coturnix japonica</i>) Puberteye Giriş Zamanı Değişir mi? 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 25-29 Eylül 2012, Trabzon, Türkiye.	2012
7	Nursel Hasanoğlu, Bülent Gündüz. Beslenme Davranışı Gerbilerde (<i>Meriones Unguiculatus</i>) Faz Kayması Yaratarak Sirkadyen Ritimleri Etkileyebilir. 11. Ulusal Sınır Bilim Kongresi, 28 Nisan-1 Mayıs 2013, İzmir, Türkiye.	2013

c) Katıldığı Projeler:

1	Besin Alımı ve Vücut Ağırlığı Değişimine Çevresel (Fotoperiyodik) ve Maternal Faktörlerin Etkileri ve Bu Etkileşimin Erkek ve Dişilerde (Hamster ve Gerbil) Beynin Hipotalamik Bölgesindeki Genetiksel Düzenlemeleri. COST/111T639. (Bursiyer)	2011
2	Suprakiyazmatik Nukleusu (SCN) Lezyon Yapılmış Moğolistan Gerbillerinde (<i>Meriones Unguiculatus</i>) Besin Davranışına Bağlı Olarak Leptin, Glikoz, Vücut Ağırlığı ve Lokomotor Aktivitede Meydana Gelen Değişimler. BAP/2012/05. (Araştırmacı)	2012

İŞ DENEYİMİ:-

İLETİŞİM:

E-posta Adresi: nursel.hasanoglu@hotmail.com / nurselgerbil@gmail.com