

GİRİŞ

Leptin molekül ağırlığı 16 kDA olan, 146 amino asitten oluşmuş bir polipeptid hormondur (1-4). Leptin; Yunanca ince, zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türemiştir. Esas olarak beyaz adipoz dokuda, çok az miktarda kahverengi adipoz dokuda üretilir ve 21 amino asitlik sinyal peptidin molekülden ayrılmasından sonra kan dolaşımına salınır (1, 4-6). İlk kez 1994 yılının sonunda yağ hücresi kökenli sinyal faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu faktörün, reseptörüyle etkileştikten sonra vücut ağırlığı ve enerji tüketiminin kontrolü gibi karmaşık bir yanıtı uyardığı, ayrıca üreme ve nöyroendokrin sinyal oluşumunda da önemli fonksiyon gördüğü bildirilmiştir. Kardiovasküler ve üriner sistemin çalışmasına katılan leptin, homeostazisin sürdürülmesinde de önemli bir rol oynamasının yanı sıra, insanlarda yiyecek alımı ve obezitede, enerji dengesinin düzenlenmesinde, pubertenin başlangıcının kontrolünde, hipotalamik-hipofizer fonksiyonların regülasyonunda ve insülin direncinde önemli görevler üstlenmektedir (2, 5, 7-10). Leptin immun fonksiyonun düzenlenmesi ile de ilgilidir (1).

Leptin ya serbest halde ya da leptin bağlayıcı proteine bağlı olarak plazmada dolaşır. Zayıf insanların kanında leptinin büyük bir kısmı proteinler ile bağlı dolaşırken, şişman insanlarda bu protein serbest formda bulunur. Şişman ve zayıf insanlar arasında serbest leptin düzeyleri karşılaştırıldığında kan leptin düzeylerinin şişman kişilerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (2, 7, 11, 12).

Leptin, metabolik etkilerinin çoğunu merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda (akciğer, böbrek, karaciğer, kalp, pankreasın endokrin kısmında, adrenal bezler, uterus, ovaryum, testis, hematopoietik hücreler, iskelet kası vb.) bulunan reseptörlerle etkileşerek gösterir (2, 7, 13). Leptinin asıl etki alanı hipotalamustur. Çünkü leptin reseptörleri iştah, üreme ve büyümenin kontrolü ile ilişkili hipotalamik alan içinde lokalize olmuştur (1, 14-16). Leptin reseptörü sınıf 1 sitokin reseptörüdür (7). Bu reseptör aynı zamanda interlöykin 2, interferon ve büyüme hormonu reseptörlerini de içeren bir ailenin üyesidir (2, 5).

Leptin salgılanmasını düzenleyen en önemli faktör vücut ağırlığıdır (17). Özellikle, yağ ve vücut kütle indeksine göre yağ dokunun toplam kütlesi ve serum leptin düzeyleri arasında yüksek pozitif bir korelasyon vardır. Kısacası leptin vücut ağırlığını düzenler (18). Yağ depolarının azalışı, leptini azaltarak iştahı ve beraberinde besin alımını artırır. Leptinin azalışı açlık haline benzer bir hal oluşturur. Yani leptin düzeylerinin azalışı

pozitif enerji dengesine neden olur ve gıda alımı enerji harcanmasını geçir. Yağ depolarının artışı leptini artırarak iştahı keser ve bu yolla besin alımını azaltır. Başka bir deyişle leptinin artışı negatif enerji dengesi ile sonuçlanır ve enerji harcanması besin alımını geçir. Kemiricilerde, kanda leptinin yüksek değerleri vücut yağının büyük miktarlarının göstergesidir, enerji tüketimi artışı ve gıda alınımının azalması yoluyla vücut ağırlığı azalır, düşük leptin düzeyleri, küçük enerji stoklarının belirteçidir, enerji harcanması azalır ve gıda alımı artar (19, 20).

Leptin eksikliği olan ob/ob (obez) farelerde ekzojen leptin tedavisi vücut sıcaklığını, fiziksel aktiviteyi ve enerji kaybını artırırken hiperfajilerini azaltır ve kilo kaybına neden olur. Leptin tedavisi ayrıca ob/ob farelerde pubertenin başlangıcını çabuklaştırır (7).

Leptinin aşırı yağ deposunun bir düzenleyicisi olması dışında kötü beslenmeye karşı hayvanların adaptasyonunda da önemli bir rol oynadığı gözlenmiştir. Yetersiz beslenen hayvanlarda plazma leptin düzeyinde hızlı azalma, reproduksiyonda kesilme, tiroid aktivitesi, enerji harcanmasında ve protein sentezinde azalma gözlenmiştir (21, 22). Ruminantlarda yetersiz beslenme leptini azaltır, takiben kortizolün artışına sebep olur. Bu kortizol artışı yetersiz beslenmeye karşı metabolik adaptasyona yardımcı olur. Yeterli beslenmeye geçildiğinde insülin salgılanması stimüle olmakta ve mevcut yüksek kan kortizol düzeyleri leptin salgılanmasını stimüle etmektedir. Yüksek kan leptin düzeyine ulaşıldıktan sonra homeostatik dengeyi yeniden sağlamak üzere kan insülin ve kortizol düzeyleri normale döner. Bundan dolayı kortizol-insülin-leptin etkileşimleri ruminantlarda yetersiz beslenme ve tekrar normal beslenme sürecine adaptasyonda önemli bir rol oynar (23, 24).

Bazı çalışmalar leptinin GRH (gonodotrop serbestleştirici hormon) salgılanması için hipotalamusa, LH (luteinleştirici hormon) ve GH (büyüme hormonu) salgılanmasının artması için hipofiz hücreleri üzerine direkt olarak etki ettiğini göstermiştir (11, 25). Böylece leptin salgılanması için gen terapisi ve/veya beslenme projelerinin gelişmesi çiftlik hayvanlarında üreme, büyüme ve iştahın kontrolünde pratik metotların oluşmasına neden olacak ve bu suretle yağsız et üretimi artacaktır (1, 26). Leptinin intraserebroventriküler infüzyonlarının iyi beslenen kuzularda gıda alımını önemli derecede baskıladığı, yetersiz beslenen kuzularda ise LH ve GH'nın salgılanmasını artırdığı bildirilmiştir (27).

Büyüme, reproduksiyon ve bu fizyolojik olayların lipogenezis veya lipolizis ile ilişkileri son yıllarda besi hayvanlarında yapılan önemli çalışma alanları içinde yer almaktadır. Bu olaylar metabolik hormonlardan geniş ölçüde etkilenmektedir. Bu

hormonlar arasında önemli yeri olan insülin ve büyüme hormonunun yanı sıra son yıllarda adipoz kökenli bir hormon olan leptinin de dikkate değer etkileri olduğu öne sürülmektedir (28-30). Bu çalışmada besi hayvanlarında son zamanlarda önemi ortaya konulan leptinin serum düzeyi ile testosteron, plazma glukoz düzeyleri, besi performansı ve reproduktif olgunluğa erişme gibi özellikler arasındaki ilişkilerin araştırılması ve ırklar arasındaki farklılıkların incelenmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

1994 yılında tanımlanan leptin esas olarak yağ hücreleri tarafından salgılanan bir protein hormondur (5, 7, 31). Leptinin keşfinden önce birçok araştırma yapılmıştır. 1950'de önce ob/ob olarak adlandırılan otozomal resesif bir mutasyon keşfedilmiş ve bu mutasyonun erken yaşlarda hayvanlarda ciddi obezite, hiperfaji, diyabet ve enerji tüketiminde azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (7, 32).

1953 yılında Kennedy (33) vücut yağ dokusu depolarının durumunu beyne bildirerek enerji alımını ayarlayan, yağ dokusunda yapılan ve dolaşıma verilen bir faktörün var olduğunu ileri sürmüştür.

1958 yılında Hervey (34) A ve B sıçanları arasında parabioz (kros-sirkülasyon) modeli uygulayarak, hayvanların kan dolaşımını birleştirmiştir. A sıçanının hipotalamusunda yer alan ventromedian nükleusu daha önceden tahrip etmiştir. Bir süre sonra B sıçanının beslenme yetersizliği sonucunda öldüğünü, A sıçanının ise obez sıçan durumuna geldiğini gözlemiştir. Hervey (34) bu gözleme dayanarak beslenme sonucunda bir doygunluk ürününün oluştuğunu düşünmüş, A sıçanının hipotalamus nükleusunun bu maddeye karşı duyarsız olduğunu, bu sebeple A sıçanının şişmanladığını, B sıçanının ise, A sıçanında fazla oluşan bu doygunluk maddesinin yüksek dozları sebebiyle beslenme yetersizliğinden öldüğünü ileri sürmüştür.

1959 yılında Hausberger (35) obez olmayan bir sıçan ile ob/ob sıçan arasında parabioz deneyi yapmış, parabioz uygulamasının ob/ob sıçanının daha fazla şişmanlamasını engellediğini gözlemiştir. Hausberger'e (35) göre ob/ob sıçanda, aşırı yemeyi frenleyen bir madde eksik oluşuyordu ve parabioz deneyi yapılırken bu eksik madde ob/ob sıçanın dolaşımına diğer sıçandan karışıyor ve hiperfaji durumu frenleniyordu.

Daha sonra 1990 yıllarına kadar genetik olarak şişman sıçanlarda, özellikle otozomal resesif kalıtımla geçen ob (obezite) ve db (diabet) genlerindeki mutasyonlar üzerinde çalışmalar yapılmıştır (7, 36). Bu çalışmaların yapıldığı ob/ob ve db/db sıçan modelleri tek gen (monogenik) kaynaklıdır. Söz konusu mutasyonlar birbirinden farklıdır, mutant genler otozomal resesif olarak aktarılmaktadır. Bu iki hayvan soyunun fenotipleri birbirine çok benzerdir. Bu hayvanlarda erken yaşta obezite görülmektedir ve polifaji vardır. Enerji tüketimi azalmıştır, hiperglisemi ve hiperinsülinemi dikkat çekicidir. Fizyolojik deneylerden alınan sonuçlar, ob/ob farelerde ob geninde mutasyon olduğunu ve bu farelerde doyma sağlayan faktörün yapılmadığını göstermiştir. Db/db farelerde ise doyma

sağlayan faktör bol miktarda olduğu halde bu faktörün etkisine direnç olduğu gözlenmiştir (7, 37). Bu doyma sinyalini veren faktör 1994 yılında leptin olarak adlandırılmıştır ve Rockefeller Üniversitesinden Jeffrey Friedman'ın ekibi ob genini ve ob geninin ürünü olan leptini kodlayan geni klonlamışlardır (7, 28, 37). Son zamanlarda leptin domuz, sığır ve tavuğu içeren bir çok evcil hayvan türünde de klonlanmıştır (1, 28, 38-41).

Bu tarihten itibaren leptinin sadece yiyecek alımı değil enerji harcanması üzerinde de önemli bir rolü olduğuna dikkat çeken çeşitli araştırmalar yapılmıştır (42-46). Aslında leptin enerji dengesinin düzenlenmesinde yer alan tüm doku ve organ sistemlerini etkiliyor gibi görünmektedir. Ayrıca leptinin vücut enerji homeostazisindeki rolünün insülin ve beta adrenerjikler gibi akut sinyallere göre şekillendiği ve kronik olarak da yiyecek azlığı, hastalıklar ve fizyolojik durumlar tarafından değiştirildiği ileri sürülmüştür (28-30).

Leptinin Yapısı

Leptin 167 amino asitten oluşan bir peptid olarak sentezlenmekte ve 21 amino asitlik sinyal peptidin molekülden ayrılmasından sonra 146 amino asitlik 16 kDa molekül ağırlığında bir protein hormon olarak kan dolaşımına salgılanmaktadır (1, 38). Leptin Lep genin (ob) bir ürünüdür (37, 47). İlk kez, obeziteye eğilimli farelerde (ob/ob fare) moleküler kusurun belirlenmesi için yapılan araştırmalarda klonlanmıştır (5, 38). Leptin geni 2 intronla ayrılan ve 2 kodlama bölgesi içeren 3 ekzondan ibarettir. İnsan, sıçan ve diğer türler arasında leptin % 80 homoloji göstermektedir (5, 7, 28, 48).

Leptin; interlöykin-6 reseptör ailesinin bir üyesi olan gp130 ve leptin reseptörü arasındaki yapısal benzerlik temel alınarak bir sitokin olarak sınıflandırılmıştır. NMR (nükleer manyetik rezonans) incelemeleri leptinin 4'lü sarmal bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir. İnsan leptin proteininin bir mutant formunun (E-100) kristal yapı analizi ile leptinin 4'lü heliks yapıda olduğu onaylanmış ve uzun zincirli sitokin ailesi ile benzerliği de ispatlanmıştır. Leptin, iki uzun çapraz bağla bağlanmış dört antiparalel heliks ve sola dönüşlü helikste yer alan kısa bir ilmek (loop) içermektedir. İlaveten NMR ve kristal yapı analizleri leptinin tek bir disülfit bağına sahip olduğunu da göstermiştir. Bu disülfit bağının leptinin fonksiyonu için önem taşıdığı belirtilmiştir (7, 28, 49).

Leptin Salgılanması

Leptin başlıca beyaz adipoz dokuda üretilmekle beraber leptin geni ayrıca plasental ve fötal dokularda, meme bezi, mide, kaslar ve kahverengi adipoz dokuda da eksprese edilmektedir (5, 19, 47, 50, 51).

Leptin gen transkripsiyonu ve translasyonu adipoz doku, plasenta ve gastrointestinal sistemde meydana gelmektedir. Leptin gen ekspresyonu düzeyinde adipoz doku yerleri arasında dikkat çekici farklar vardır. İnsanlarda subkutan adipoz doku omental adipoz dokuya göre daha yüksek düzeylerde leptin mRNA'sına sahiptir. Oysa erişkin ratlarda leptin gen ekspresyonu gonadal ve perineal adipoz dokuda subkutan adipoz dokuya göre daha yüksektir (18, 31, 52).

Leptin sentezi ve salgılanmasının regülasyonu başlıca adipozit miktarı ile ilişkilidir. Normal vücut ağırlığında, leptin vücut kitle indeksi ya da yağ yüzdesinden çok mutlak yağ kitlesi ile daha ilişkilidir. Dolaşım leptin düzeyleri direkt olarak adipoz dokudaki leptin mRNA miktarı ile ilgili gibi görünmektedir (18, 53).

Leptin bir sirkadian ve pulzatil ritm içinde salgılanmaktadır. Salgılanması gece en yüksek düzeydedir ve gece yarısı ile sabah 7:00 arasında pik yapmaktadır (49, 54). Gece uykusu sırasında iştah azaltıcı etkisi olduğu ileri sürülmektedir (37). Leptinin gece artmasının gün boyunca devam eden gıda alımı ve hiperinsülinemi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (2). Diurnal ve sirkadian salınım direkt ya da indirekt nöyroendokrinolojik regülasyon altında olan bazı hormonların fizyolojik özelliğidir. Bu nedenle leptinin sirkadian geçidi prolaktin, tirotropin ve melatonin ile benzerdir, fakat ACTH (adrenokortikotrop hormon) ve kortizolünkü ile ters ilişkilidir (27, 48, 55).

Beslenme ve açlığın hem leptin gen ekspresyonu hem de plazma leptin düzeylerini değiştirdiği gözlenmiştir (56-58). Leptin düzeyleri yemeği takiben artmakta ve yemekten birkaç saat sonra düşmeye başlamaktadır. Bu değişimler sirkadian değişimlerden bağımsız olarak meydana gelmektedir ve kısmen gastrik epitelden leptin salgılanması nedeniyle olabilir (58, 59). Bununla birlikte ratlarda leptin mRNA'sı ve plazma leptin konsantrasyonundaki artışlar enteral ve parenteral beslenme esnasında benzer bulunmuştur. Gastrik leptinin plazma leptin konsantrasyonundaki beslenme ile ilişkili artışa önemli bir katkısı olamayacağı ileri sürülmüştür (60, 61). Diyet kompozisyonu; özellikle makro veya mikrobesein alımı (çinko gibi) ve hormonal faktörler leptin düzeyini düzenler. İnsanda total açlık halinde 12. saatte leptin düzeyi düşerek, 36. saatte en düşük değere iner (7, 13, 62).

Bazı hormonal ve metabolik faktörlerin de leptin gen ekspresyonu ve salgılanmasını değiştirdiği gösterilmiştir. İnsülin ve glukokortikoidler leptin sentezi ve salgılanmasının artırılmasında adipozite üzerine direkt olarak etkilidirler ve leptin ekspresyonunun uzun süreli regülatörleri olarak fonksiyon yapabilirler (63, 64). Glukokortikoidlerin rodentler ve insanlarda hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak leptin sentezi ve salgılanması üzerine etkili olduğu ve fizyolojik olarak uygun miktarlarda verilmelerinin leptin salgılanmasını uyardığı gösterilmiştir (65). Dolaşımdaki glukokortikoid düzeylerinin yüksek bulunduğu Cushing sendromu, hipofiz ve adrenal adenoma gibi durumlarda leptin düzeyleri de artmış bulunmaktadır, oysa adrenalectomi leptin düzeylerinin düşmesine neden olmaktadır (15, 66). Plazma insülin düzeyindeki artışla birlikte plazma leptin düzeyinde de artış gözlenmektedir ve insülin enjeksiyonu hem plazma leptin hem de adipoz doku leptin mRNA düzeylerini artırmaktadır (67). Streptozozinle diabet oluşturulmuş ratlarda plazma leptin ve epididimal yağ dokudaki leptin mRNA düzeyleri düşüktür, beslenme ve açlıktan etkilenmemektedir, fakat insülin verilmesi plazma leptin düzeylerini düzeltmektedir (60). Glukoz transportu ve glikolizis inhibitörleri insülinin varlığında rat adipozitelerinden leptin salgılanmasının konsantrasyona bağımlı inhibisyonuna neden olduğundan, insülinin direkt etkisinden çok, artmış glukoz transportu ve metabolizmasının insülinin leptin sentezi ve salgılanması üzerine olan etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (68). Glukozun, enerji varlığının hücre sel sensörü olduğu ileri sürülen hekzozamin biyosentetik geçidine girişi ayrıca hem adipozite doku hem de kasta leptin gen ekspresyonu ve salgılanmasının uyarılmasına bağlıdır (51).

Leptin sentezi ve salgılanması üzerine glukokortikoidler ve insülinin etkilerine adipoz dokunun cevabı ile ilgili karşıt bulgular yayınlanmıştır. Bir çalışmada (63) insülin ve deksametazon kombinasyonunun adipoz dokuda leptin mRNA'sı ve leptin salgılanmasını artırdığı, başka bir çalışmada (69) ise insülinin deksametazonla uyarılmış leptin sentezi ve salgılanmasını inhibe ettiği bildirilmiştir.

Serum leptin düzeyleri üzerine tamamen vücut kompozisyonu ile ilişkili gibi görünmeyen ve plazma östrojen ve testosteronundaki farklılıklar sonucu oluşabilen önemli bir etki mevcuttur. Leptin düzeyleri vücut kompozisyonundan bağımsız olarak puberteden önce bile erkeklerle karşılaştırıldığında dişilerde daha yüksektir. Ratlarda ovariectomi adipoz doku mRNA'sında ve plazma leptin düzeylerinde düşüşe neden olmaktadır, her iki durum da östradiol verilmesi ile düzeltilebilmektedir. Östrojen ve testosteron leptin sentezi ve salgılanmasını direkt olarak steroid reseptöre bağlı transkripsiyonel mekanizmayı etkileyerek değiştirmektedir. Erkek ratlarda dihidrotestosteron adipoz doku leptin

mRNA'sını düşürmektedir, oysa dişi ratlardaki adipoz dokuda 17-beta-östradiol leptin mRNA düzeylerini artırmaktadır (70-72). Androjenler, kültürdeki adipozitlerde leptin salgılanması ve leptin mRNA üretimini inhibe etmek suretiyle, erkeklerde serum leptin konsantrasyonunun pubertedeki düşüklüğüne kısmen aracılık eder. Gecikmiş pubertesi olanlarda testosteron tedavisi ile serum leptin konsantrasyonunda ve orantılı olarak vücut yağ içeriğinde azalma oluşur (7). Hem büyüme hormonu hem de tiroid hormonunun leptin sentezi ve/veya salgılanmasını etkilediği konusunda kanıtlar vardır. Tiroid hormon etkisine ait bilgiler öncelikle hipo ve hipertiroidili insanlarda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir, bununla birlikte en son bilgi leptin mRNA'sı ve serum düzeylerindeki değişikliklerin adipoz depolar üzerine tiroid hormonunun bağımsız bir etkisi sonucu olduğudur (73-75). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada (74) Zucker ratlarının büyüme hormonu ile tedavisinin epididimal yağ dokuda leptin mRNA düzeylerini düşürdüğü, subkutan yağ dokuda ise etkili olmadığı bildirilmiştir.

Son çalışmalarla leptin geninin moleküler düzeyde düzenlenmesi hakkında da önemli bilgiler ortaya konmuştur (76, 77).

Leptin plazmada ya serbest halde ya da leptin bağlayıcı proteine bağlı olarak bulunmaktadır (7). Leptinin rodentlerde yaklaşık 85, 176 ve 240 kDa'lık olmak üzere 3, insanlarda yaklaşık 176 ve 240 kDa'lık olmak üzere 2 serum makromolekülüne bağlandığı tespit edilmiştir. Ayrıca 80 ya da 100 kDa moleküler ağırlıkta bağlayıcı proteinler de bulunmuştur. Bağlayıcı proteinler muhtemelen leptin reseptörlerinin eriyebilir formlarıdır. Leptin bağlayıcı protein, leptinin yarı ömrünü ve biyolojik aktivitesini düzenler (5, 13, 17). Obez olmayan insan ve farelerde endojen leptinin önemli bir kısmı proteinlere bağlı dolaşırken, obezlerde serbest formda bulunmuştur. Leptinin total düzeyleri ölçüldükten sonra şişman ve zayıf insanlar arasında serbest leptin düzeyleri karşılaştırıldığında serbest leptin düzeylerinin şişman kişilerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Kısaca serbest leptinin yüzdesi ile obezitenin derecesi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur (2).

Dolaşımdaki leptinin yarı ömrü başlıca glomerular filtrasyon yoluyla ayarlanan renal klerans tarafından belirlenmektedir. Hormonun yarı ömrü yaklaşık olarak 25 dakikadır ve leptinin plazma klerans oranı ortalama 1.50 ± 0.23 ml/kg/dk'dır. Böbreğin hem insanda hem de kemirgenlerde leptin kleransında önemli bir organ olduğu gösterilmiştir (78-83).

Leptin Reseptörleri

Leptin, etkilerinin çoğunu merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda (akciğer, böbrek, karaciğer, kalp, pankreasın endokrin kısmında, adrenal bezler, uterus, ovaryum, testis, hematopoietik hücreler, iskelet kası, adipoz doku vb.) bulunan reseptörleri ile etkileşerek gösterir (2, 7, 18, 84-86). Asıl etki alanı ise hipotalamustur. Leptin reseptörlerinin büyük bir kısmı iştah, üreme ve büyümenin kontrolü ile ilişkili hipotalamik alan içinde lokalize olmuştur (1, 28, 85). Leptin reseptörleri JAK (janus kinaz)'lar ve STAT (Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörleri)'lar üzerine etkili olan sınıf 1 sitokin ailesine aittir (7, 18). Bu STAT alt grubuna yağ STAT'ları denir. Bu reseptör karmaşık bir gen tarafından kodlanır ve diyabete yatkın db/db sıçanında, Zucker şişman sıçanında (fa/fa), obez hale gelen Koletsky sıçanında mutasyona uğrarken, ob/ob sıçanında mutasyon yoktur. Leptinin reseptörüne bağlanması hem reseptörde hem de reseptörlerle ilişkili JAK'larda farklılaşmayı indükler. Bu olay reseptörün sitoplazmik kısımlarındaki tirozin bölgelerinin fosforilasyonunu sağlar ve STAT proteinleri için fosfotirozin bağlanma yerleri oluşturulur. Bu şekilde STAT proteinleri hem reseptöre hem de dimer oluşturmak üzere başka bir STAT proteinine bağlanır. Fosforilasyondan sonra STAT proteinlerindeki tirozin bölgeleri reseptörden ve dimerlerden ayrılır, böylece transkripsiyonel düzenleyicileri (STAT proteinleri) aktive olur. Nükleusa taşındıktan sonra bunlar STAT'a yanıt veren molekülere ve DNA'ya bağlanırlar ve yanıtlayıcı hedef genlerin transkripsiyonunu uyarırlar (7, 85, 87-89).

Çeşitli dokularda muhtemelen leptinin hedef dokularında leptin reseptörleri uzun ve kısa olmak üzere iki formda bulunmaktadır. Uzun formdaki reseptörün yiyecek alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyen hipotalamusta yerleştiği ve bu reseptörün birincil olarak leptin sinyalizasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir. Uzun reseptör izoformu büyük bir ekstrasellüler kısım, kısa bir hidrofobik transmembran kısım ve oldukça kısa bir intrasellüler kısım olmak üzere 3 farklı yapıya sahiptir. Leptin reseptör geni db genine yakın bir yere yerleşmiştir. Db/db sıçanları, uzun reseptör formunun ekspresyonunu önleyen bir mutasyona sahiptir. Bu mutasyon leptin reseptörünün intrasellüler kısmının sentezlenmemesine neden olur. Böylece anormal yapısı olan reseptör sentezlenir. Bu anormal reseptör formu JAK-STAT şeklinde sinyal göndermeye elverişli değildir. Bundan da anlaşılacağı gibi uzun reseptör formu leptin sinyalizasyonu için mutlaka gereklidir. Uzun reseptör formu insanlarda da vardır ve henüz önemi anlaşılamayan baz dizisi polimorfizmlerine sahiptir (18, 85, 87).

Kısa reseptör izoformlarında intrasellüler kısım daha kısadır. Ekspresyonu beyinin koroid fleksus ve leptomeninks gibi alanlarında çok fazladır. Burada leptinin kan-beyin veya kan-serebrospinal sıvı bariyerinden alınmasına yardımcı olurlar. Kısa reseptör izoformları sadece transporta değil aynı zamanda çözülebilir reseptörün bir kaynağı olarak rol oynar. Reseptörün çözülebilir formunda transmembran kısım bulunmaz ve bağlayıcı bir protein olarak etki gösterir (18, 85, 87).

Leptin reseptörleri hipotalamus, serebellum, korteks, hipokampus, talamus, koroid pleksus ve beyin kapiller endoteliumu gibi birçok beyin alanlarında bulunmaktadır. Sınıf I sitokin reseptör ailesinden olan uzun leptin reseptörü daha önce de açıklandığı gibi JAK'ı aktive ederek JAK-STAT sinyali ile transkripsiyonu aktive eder ve bazı nöropeptitlerin ekspresyonunu değiştirir. Hipotalamik-hipofizer-gonadal eksenini etkileyen arkuat nükleustaki nöropeptit Y ile hipotalamik-hipofizer-tiroidal eksenini etkileyen TRH (tirotropin serbestleştirici hormon) ve hipotalamik-hipofizer-adrenal eksenini etkileyen CRH (kortikotropin serbestleştirici hormon) bu konuda en iyi çalışılan ve JAK-STAT sinyali ile ekspresyonu değişen nöropeptitlerdir (18, 85, 87).

Leptin reseptörlerinin aktivasyonunun ve transkripsiyon faktörlerinin enerji metabolizmasını düzenleyici etkilerine aracılık eden genler bilinmemektedir. Etkili faktörlerden birisi besin alımını güçlü bir şekilde uyaran ve sentezi leptin tarafından inhibe edilen hipotalamik NPY (nöropeptit Y)'dir (28, 90).

Leptinin Beyindeki Etki Yerleri

Leptinin i.c.v. (intraserebroventriküler) verilmesinin yiyecek alımı ve vücut ağırlığını düşürdüğü ve ob/ob ve zayıf farelerde metabolizmayı değiştirdiğinin gösterilmesi leptinin merkezi etki yerlerine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Son yıllarda leptinin beyindeki muhtemel etki yerlerini belirlemek için bazı teknikler kullanılmıştır. Mediobazal hipotalamus, özellikle ARC (arkuat nükleus) ve VMN (ventromedial hipotalamik nükleus) leptin reseptörleri ile yiyecek alımının kontrolü ve enerji düzenlenmesinde esas olduğu düşünülen bazı nöropeptitlerin birlikte eksprese edildiği nöronlar içermektedir. Leptinin direkt olarak VMN'ye mikroenjeksiyonu ratlarda yiyecek alımını düşürürken, aynı doz i.c.v. enjekte edildiğinde etkili olmamaktadır. Leptinin ARC'ye bilateral enjeksiyonları daha etkili olmaktadır (91, 92).

Beyinde OB-R (leptin reseptörü) ekspresyonunda beslenme ve açlıkla ilişkili olarak meydana gelen değişimler leptinin muhtemel etki yerleri hakkında başka bir bilgi

kaynağıdır. VMN ve ARC'de OB-R mRNA ekspresyonu vahşi rat ve farelerde açlıktan sonra artmaktadır (93).

Leptinin Etkilerinde Yer Alan Nöropeptitler

Leptin etkilerinin beynin spesifik bölgelerindeki nöropeptit etkili moleküllerin sentezi ve salınımı aracılığıyla olduğu bilgisi dikkat çekicidir. NPY, MCH (melanin konsantrane edici hormon), α -MSH (α melanosit stimüle edici hormon), ARP (agouti-ilişkili protein), CRF (kortikotropin serbestleştirici faktör), galanin, glukagon benzeri peptid 1, nöyrotensin ve CART (kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript) 'ı kapsayan bir kısım nöropeptit geçidi tanımlanmıştır (94-96).

Güçlü bir beslenme uyarıcısı olan NPY'nin yiyecek alımının kontrolü ve enerji dengesinin düzenlenmesinde fizyolojik bir rol oynadığı düşünülmektedir. NPY pankreatik polipeptit ailesinden 36 aminoasit içeren bir peptittir. Memelilerin beyin dokusunda, hipotalamus, hipokampus ve korteksinde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Hipotalamusta NPY kapsayan nöronlar başlıca ARC'de yer almaktadır ve PVN (proventriküler nükleus) gibi diğer hipotalamik bölgelere gönderilir. NPY'nin beslenme davranışı üzerine güçlü bir uyarıcı etkisi vardır. Ratlarda PVN'de NPY salgılanması açlıkta artmakta ve beslenmeyle azalmaktadır (97). Çeşitli çalışmalardan elde edilen bilgiler leptin ve NPY arasında önemli bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (63, 90, 98). Şişman hayvan modellerinin çoğunda NPY konsantrasyonları artmıştır. Intracerebroventriküler NPY infüzyonlarının normal hayvanlarda şişmanlığa neden olduğu gösterilmiştir (90). Leptinin eksik olduğu ob/ob sıçanlarda NPY ve NPY mRNA konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Bu hayvanlara leptin verildiği zaman yiyecek alımı ile birlikte NPY konsantrasyonları da azalmaktadır. NPY ve leptin reseptör mRNA'sı açlık sırasında aktive edilen ARC nöronlarda birlikte eksprese edilmektedirler. ARC'de NPY sentezi i.c.v. leptin enjeksiyonu ile bloke edilmektedir. Yüksek hipotalamik NPY mRNA düzeylerine sahip ob/ob farelerde leptinin intraperitoneal enjeksiyonu ARC'deki NPY mRNA düzeylerini azaltmaktadır (63, 90, 98-100).

CRF leptinin anoreksijenik etkisinin pozitif efektörü gibi görünmektedir. CRF, PVN ve VMN'de mevcuttur ve beslenme, enerji tüketimi ve vücut ağırlığı kazancı üzerine güçlü inhibitör etkilere sahiptir. Hipotalamik CRF'nin hem sentezi hem de salgılanması leptin tarafından artırılmaktadır. Ratlarda i.c.v. leptin enjeksiyonu yiyecek alımını düşürmektedir, PVN'de CRF mRNA düzeylerini artırmaktadır (101-103).

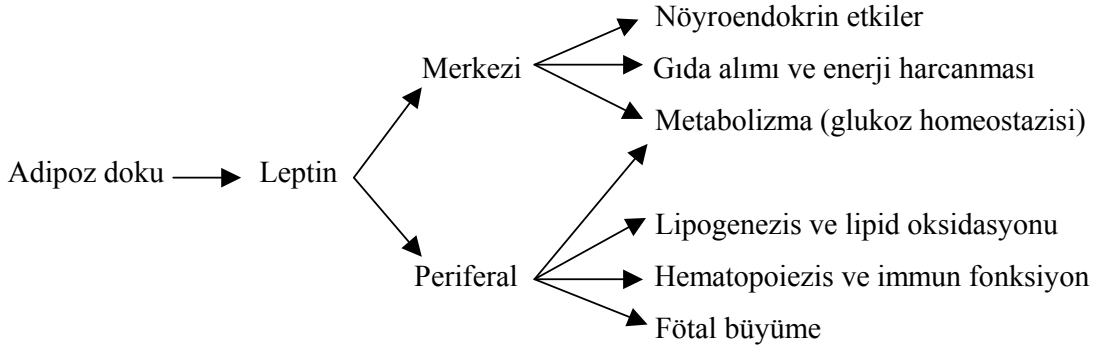
Melanokortin sistem de yiyecek alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır ve bu sistemin leptinin bazı merkezi cevaplarına aracılık ettiği düşünülmektedir. Melanokortin sistem α -MSH gibi POMC (proopiomelanokortin)'den gelişen peptitleri, ARP'yi ve MC4-R (melanokortin reseptörleri)'leri kapsamaktadır. MC4-R'nin ve onun peptit ligandı olan α -MSH'nin beslenmenin inhibisyonunda yer aldığı konusunda kanıtlar vardır. α -MSH ya da bir analogunun sentral enjeksiyonu ratlarda beslenmeyi belirgin bir şekilde inhibe ederken, ARP beslenmeyi artırmakta ve α -MSH'nin etkilerini antagonize etmektedir. α -MSH'nin MC4-R'ye bağlanmasını inhibe eden ARP'nin aşırı üretimi farelerde obezite ile sonuçlanmaktadır. Genetik olarak obez ob/ob ve db/db farelerin hipotalamusunda ARP mRNA'sı yüksek, POMC mRNA'sı düşüktür. Leptinle tedavi ARP mRNA düzeylerini düşürmekte, POMC mRNA düzeylerini ise artırmaktadır (104-106).

Leptin Etkilerinde Sempatetik Nervöz Sistem

Leptin etkilerinin bir kısmı artmış sempatetik aktiviteye bağlanmaktadır. SNS (sempatetik nervöz sistem) hem enerji harcanmasında hem de adipoz doku lipolizisinde önemli bir rol oynar. Her ne kadar kahverengi adipoz dokunun sempatetik inervasyonunun önemi iyi bir şekilde tanımlanmışsa da, beyaz adipoz dokunun sempatetik inervasyonu son zamanlarda gösterilmiştir. Beyaz adipoz dokuda sempatetik inervasyon açlık ve soğuğa maruz kalma durumunda artmaktadır. Bu durumlarda ayrıca leptin sentezi ve salgılanmasında da düşüş olmaktadır. Kateşolaminler ve beta-adrenoreseptör agonistlerinin *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda leptin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (29, 30, 53, 107). Leptin fa/fa ratlarda etkili olmazken, Sprague Dawley ratlarda kahverengi adipoz dokuda, böbrekte ve adrenal bezde sempatetik sinir aktivitesini artırmıştır (108). Kahverengi adipoz dokuda leptin aracılığıyla artan UCP 1 (uncoupling protein 1) gen ekspresyonunun sempatetik inervasyona bağımlı olduğu, LPL (lipoprotein lipaz) gen ekspresyonundaki artışın ise sempatetik inervasyona bağımlı olmadığı gösterilmiştir (109). Leptinin VMN'ye mikroenjeksiyonu sempatetik nervöz sistemin aktivasyonu yoluyla kahverengi adipoz dokuda glukoz alımını artırmakta, beyaz adipoz dokudaki glukoz alımını etkilememektedir (52, 110).

Leptinin Etki Alanları

Leptin hem merkezi hem de periferal olarak etki göstermektedir (Şekil-1). Nöyroendokrin etkiler reproduktif sistem, büyüme hormonu, ayrıca tiroid ve adrenal sistem üzerine etkileri de içerir (17, 111, 112). Leptin gıda alımı, enerji harcanması, termogenezis, karbonhidrat ve yağ depolanması ve metabolizması, kardiovasküler ve immün fonksiyonların düzenlenmesi üzerine hem merkezi hem de periferal olarak etki etmektedir (5, 13, 43, 113).



Şekil-1 Leptinin merkezi ve periferal etki yolları (5)

Leptinin Nöyroendokrin Etkileri

Leptinin *in vitro* hipotalamik eksplantlardan LH-RH (LH-serbestleştirici hormon) salınımını ve direkt olarak ön hipofizden hem LH hem de FSH (folikül stimüle edici hormon) salınımını uyardığı gösterilmiştir (14). Bu nedenle leptinin gonadotropin salgılanmasını kontrol etmek için hem hipotalamus hem de hipofiz üzerine etki edebildiği ileri sürülmüştür (14, 16, 114, 115).

GH salgılanması besinsel durumlarla yakın olarak ilişkilidir ve leptinin büyüme hormonu salgılanmasının kontrolündeki rolü ilgi çekicidir. 7 gün süreyle i.c.v. verilen leptin, bazal ve GH-RH (GH serbestleştirici faktör) ile uyarılmış GH düzeyini artırırken, i.c.v. verilen leptin antiserumu tok ratlarda plazma GH seviyelerini düşürmüştür (116, 117). Büyüme hormonu salgılanması hipotalamik seviyede SRIF (somatostatin)'ın inhibitör etkisi ve GH-RH'nın stimülatör etkisi ile düzenlenmektedir. Bu peptitleri kapsayan bazı hipotalamik nükleuslardaki leptin reseptörlerinin varlığı, leptinin GH salgılanmasını düzenlemek üzere bu peptitlerden biri veya her ikisi yoluyla rol

oynayabileceğini düşündürmüştür (27, 118). Son bir çalışmada (119), aç ratlarda leptinle indüklenmiş GH salgılanması anti GH-RH serumunun i.v. verilmesiyle tamamen bolke edilirken, anti-SRIF serumunun verilmesiyle önemli derecede artmıştır. Bundan başka besin noksanlığı olan hipofizektomize ratlara i.c.v. leptin verilmesi, hipotalamusta hem GH-RH mRNA düzeylerindeki düşüşü hem de SRIF mRNA düzeyindeki artışı geri döndürebilmiştir. Her ne kadar bu etkilerin leptinin veya intermedier nöyropeptitlerin direkt etkisi sonucu olup olmadığı açık değilse de, bu bulgular leptinin GH salgılanması üzerine etkilerinin hipotalamik düzeyde hem GH-RH ve hem de SRIF aracılığı ile olduğunu göstermiştir (27, 118, 119).

CRF leptinin besin alımı üzerine olan etkisinin önemli bir hipotalamik mediatördür. Leptinin adrenal bez üzerine direkt etkilere sahip olduğu da gösterilmiştir (120, 121).

Leptinin Fizyolojik Etkileri

Vücut ağırlığının düzenlenmesi

Vücut ağırlığı homeostazının beyin (hipotalamus) ve perifer doku arasındaki bir dizi etkileşime neden olan leptin aracılığı ile sağlandığı düşünülmektedir. Doğrudan periferik etkileri olmasına rağmen salgılanan leptin, etkisini temel olarak beyin içinde gösterir. Kısa leptin reseptörü aracılığı (Ob-Ra) ile kan-beyin bariyerinden geçişini takiben leptin uzun reseptör izoformuna (Ob-Rb) bağlandığı hipotalamik alana ulaşır. Spesifik bir sinyal akışını takiben leptin bir çok oreksijenik (gıda alımını artıran) nöropeptidi inhibe eder, ayrıca bir çok anoreksijenik (gıda alımını azaltan) peptidin etkisini ise artırır. Bu şekilde besin alımı ve vücut ağırlığını azaltıcı etkisini oluşturur ve yağ oksidasyonunu, enerji sarfını artırır, yani vücut yağını azaltır (18, 19, 122).

Yağ depolarının azalışı, leptini azaltarak iştahı ve beraberinde besin alımını artırır. Leptinin azalışı açlık haline benzer bir hal oluşturur. Yani leptin düzeylerinin azalışı pozitif enerji dengesine neden olur ve gıda alımı enerji harcanmasını geçer. Yağ depolarının artışı leptini artırarak iştahı keser ve bu yolla besin alımını azaltır. Başka bir deyişle leptinin artışı negatif enerji dengesi ile sonuçlanır ve enerji harcanması besin alımını geçer. Kemiricilerde, kanda leptinin yüksek olması vücut yağının büyük miktarlarının göstergesidir, enerji tüketimi artışı ve gıda alınımının azalması yoluyla vücut ağırlığı azalır. Düşük leptin düzeyleri küçük enerji stoklarının belirteçidir, enerji harcanması azalır ve gıda alımı artar (19, 20).

Gıda alımının hipotalamik modülatörleri (122)

Gıda alımını artıranlar	Gıda alımını azaltanlar
NPY	İnsülin
MCH	CCK (Kolesistokinin)
Galanin	CRH
Oreksin a ve b	α - MSH
Peptid YY	Serotonin
Noradrenalin	GLP-1 (glukagon benzeri peptid 1)
(α_2 reseptör)	CART

Leptinin aşırı yağ deposunun bir düzenleyicisi olması dışında yetersiz beslenmeye karşı hayvanların adaptasyonunda da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yetersiz beslenen hayvanlarda plazma leptin düzeyinde hızlı azalma, reproduksiyonda kesilme, tiroid aktivitesi, enerji harcanmasında ve protein sentezinde azalma gözlenmiştir (4, 8, 33, 44). Ruminantlarda yetersiz beslenme leptini azaltır, takiben kortizolün artışına sebep olur. Kortizol artışı yetersiz beslenmeye karşı metabolik adaptasyona yardımcı olur. Tekrar beslenmeye geçildiğinde, insülin salgılanması stimüle olmakta ve mevcut yüksek kan kortizol düzeyleri leptin salgılanmasını stimüle etmektedir. Yüksek kan leptin düzeyine ulaşıldıktan sonra homeostatik dengeyi yeniden sağlamak üzere kan insülin ve kortizol düzeyleri normale döner. Bundan dolayı kortizol-insülin-leptin etkileşimlerinin ruminantlarda yetersiz beslenme ve tekrar normal beslenme sürecine adaptasyonda önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (23).

Tüm vücut enerji dengesinin koordinasyonu hem akut (homeostatik) (insülin, katekolaminler) ve kronik (homeoretik) sinyallere karşı yanıtı hem de enerji alımı ve harcanmasının kompleks düzenlenmesini içerir. Kronik sinyaller fizyolojik (örneğin gebelik) ve besinsel durumdaki (örneğin açlık) değişiklikler veya hastalıklara (örneğin yangı, kaşeksi) karşı yanıt nedeniyle oluşan enerji talebinin bir yansımasıdır (28, 123).

Enerji Metabolizması

Leptin uygulaması sırasında oluşan adipoz doku ve kasta UCP ekspresyonundaki artış, leptinin, besin alımındaki azalma sırasında tipik olarak meydana gelen enerji harcanmasındaki düşüşü önleme yeteneğinin sebebini açıklamaktadır. UCP'ler

mitokondrial membran taşıyıcı sistemin üyesidirler. UCP'nin aktivasyonu mitokondriadaki oksijen tüketimi ile ATP sentezinin eşleşmesini bozar. ADP fosforilasyonu olmaksızın substrat oksidasyonu hızı yükselir ve ısı artar. Sempatetik olarak inerve edilen beta-3 adrenerjik reseptörlerin uyarımı UCP1'in sentezini indükler ve kahverengi adipoz doku mitokondrial UCP1'i aktive eder. Leptinin hem normal hem de ob/ob fareler ve ratlarda kronik periferel verilmesinin kahverengi adipoz doku ve beyaz adipoz dokuda UCP1 ekspresyonunu, kahverengi adipoz dokuda ve iskelet kasında UCP3 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Leptin verilmesi ayrıca kahverengi adipoz dokuda UCP1 ve UCP3 mRNA seviyelerindeki açlıkla indüklenmiş düşüşü önlemektedir (52, 109, 124, 125).

En son bulgular leptinin UCP geni üzerine etkilerinin beyin aracılıklı olduğunu belirtmektedir. Leptinin kahverengi adipoz dokuda *in vitro* olarak ve denerve kahverengi adipoz dokuda *in vivo* olarak UCP1 üzerine etkisi yoktur. Oysa leptinin etkili periferel dozları altındaki miktarlarda i.c.v. verilmesi beyaz adipoz dokuda UCP2 ekspresyonunu artırmaktadır ve hem kahverengi adipoz doku hem de beyaz adipoz dokuda UCP1, 2 ve 3'ün mRNA düzeylerindeki besin eksikliği ile indüklenen düşüşü önlenmektedir (124, 126).

Lipit Metabolizması

Leptin adipozitlerde lipit sentezi ve mobilizasyonu üzerine direkt ve indirekt etkilere sahiptir. *In vitro* olarak, leptin Zucker zayıf ratlarından elde edilen olgun beyaz adipozitlerde lipolizisi artırmıştır (52). Lipolitik geçitte başlıca düzenleyici enzim olan hormona duyarlı lipazın ekspresyonu leptin verilmiş farelerdeki beyaz adipoz dokuda artmıştır. Bunun direkt ya da indirekt bir etki olup olmadığı belirlenememiştir, bununla birlikte hiperleptinemi ratlardaki denerve edilmiş yağ kısımlarından elde edilen lipidin tamamen eksilmesiyle sonuçlandığından, nöyral mekanizma leptinle uyarılmış lipit mobilizasyonunda yer alıyormuş gibi görünmemektedir. VMH'nin bilateral lezyonları hiperleptinematik ratlarda vücut yağının eksilmesini önlemiştir, bununla birlikte leptinin, lipolizisi artırmak üzere beyinden adipozitler üzerine direkt etki eden bir faktörün salınmasını tetikleyebileceği düşünülmektedir (52, 127).

Leptin ayrıca yağ asitlerinin sentezi ve alımını da değiştirmektedir. *In vitro* olarak leptin yağ asidi sentezinde başlıca hız sınırlayıcı enzim olan asetil-CoA karboksilazın ve yağ asidi biyosentezinde yer alan yağ asidi sentetazın ekspresyonunu inhibe etmektedir.

Asetil-CoA karboksilazın inhibisyonu, karnitin açıl transferaz I'ın ve mitokondrial beta oksidasyonun inhibitörü olan malonil-CoA'da bir azalmaya neden olmakta, böylece yağ asidi alımı ve oksidasyonu artmaktadır. Leptin ayrıca kahverengi adipoz dokuda lipoprotein lipazın ekspresyonunu da artırmaktadır, fakat beyaz adipoz dokudaki lipoprotein lipaz ekspresyonu üzerine etkisi ya yoktur ya da çok azdır (52, 109).

En son bulgularda, leptinin adipozitlerde alışılmışın dışında bir lipolizis şeklini indüklediği ileri sürülmektedir. Tipik olarak besin eksikliği ile indüklenmiş lipid mobilizasyonu sırasında adipozitlerden hem gliserol hem de serbest yağ asitleri salınımında bir artış oluşmaktadır ve serum FFA (serbest yağ asitleri) ve keton düzeyleri yükselmektedir. Bununla birlikte, leptin hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak FFA salınımını artırmaksızın lipolizisi artırmaktadır. Yağ asitlerinin artmış mitokondrial alımı ve metabolizmasıyla ilgili olarak artan lipoprotein lipaz ekspresyonu, leptinle tedavi esnasında plazma trigliserit ve FFA düzeylerinde artış olmamasının nedeni olabilir. Beyaz adipoz dokudan mobilize edilen lipidin mitokondrial oksidasyon için kullanılabilirdiği kas ve kahverengi adipoz doku tarafından alındığı ve tekrar dönüştürüldüğü, böylece plazma trigliserit düzeylerinde yükselmenin önlendiği ileri sürülmüştür (127, 128)

Karbonhidrat metabolizması

Ob/ob farelerde leptin verilmesinin kan glukoz ve insülin düzeylerini normale döndürdüğü bulgusu, leptinin glukoz kullanımının regülasyonunda yer aldığını düşündürmektedir. *In vivo* olarak, kronik leptin uygulaması insülin duyarlılığını artırmıştır (129), bununla beraber *in vitro* olarak iskelet kası ya da adipozitlerin leptine maruz kalması insülinin varlığında ya da yokluğunda glukoz transportunu kesinlikle değiştirmemiştir (130). Son zamanlarda, leptinin glukoz ve oksijen kullanımı üzerine kahverengi adipoz dokuda ve kasta enerji tüketiminde artış ve beyaz adipoz dokuda enerji depolanmasında düşüşle sonuçlanan farklı doku spesifik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (131). Leptinin kronik periferik enjeksiyonu, kahverengi adipoz dokuda glukoz taşıyıcısı GLUT4'ün düzeylerini ve glukoz kullanımını artırmıştır, fakat beyaz adipoz dokuda GLUT4 düzeyini ve glukoz alımını düşürmüştür. Kronik leptin uygulaması ayrıca karaciğer dokusunun insüline duyarlılığını ve dolayısıyla insülinle uyarılan glikojen sentezini artırmaktadır. Kasta, leptin glikojen sentezini düşürmekte, yağ asidi oksidasyonunu artırmakta ve yağ asidinin trigliseritler haline çevrilmelerini azaltmaktadır (123, 132).

Leptin laboratuvar hayvanlarına enjekte edildiği zaman glukoz homeostazisini iyileştirmektedir (5, 133). Çeşitli dokularda lipid birikimini tersine çeviren leptinin β hücre fonksiyonu ve insülin direnci üzerine yararlı etkiye sahip olduğu ve sonuçta glukoz homeostazisini iyileştirdiği ileri sürülmüştür (134, 135). Kamohora ve arkadaşları (129) da glukoz homeostazisinde iyileşmenin kısmen merkezi sinir sistemi aracılığıyla gerçekleştiğini ileri sürmüşlerdir. Açlık sırasında vücut ağırlığında çok az değişme olmasına rağmen serum leptininin glukoz ve insülin düzeyindeki azalmaya paralel olarak azaldığı gösterilmiştir. Serum glukoz ve insülin kontrol altına alındığında ise açlık sırasında leptin düzeylerinde değişiklik olmaması, leptinin vücut yağ dokusu kitlesinin dışında glukoz gibi başka faktörlerden de etkilendiğini akla getirmektedir (48).

Leptinin ayrıca besin alımındaki azalmadan bağımsız olarak dolaşım insülin düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda leptinin insülin salgılanmasını inhibe etmek ve insülin mRNA düzeylerini düşürmek için pankreatik adacıklar üzerine direkt olarak etki ettiği ortaya koymuştur. Bu etkilerin adacık hücreleri üzerindeki OB-Rb reseptörleri aracılığıyla olduğu, leptinin pankreatik beta hücrelerinde STAT3 sinyal gönderme mekanizmasını aktive ettiği bulgusu ile desteklenmiştir (136, 137).

Leptinin SNS üzerine merkezi etkileri ayrıca tüm vücut glukoz çevriminde değişikliklere katkıda bulunabilir. Sağlıklı ratlarda, leptinin i.v. (intra venöz) enjeksiyonu hipoglisemiye glukagon cevabını artırmakta, fakat sempatotektomili ratlarda etki etmemektedir. Vagotomik ratlarda glukozla uyarılmış insülin düzeyleri leptin enjeksiyonundan sonra düşmektedir, fakat sempatektomi cevabı elimine etmektedir (138).

Leptin ve Reprodüksiyon

Leptinin reprodüksiyonun kontrolündeki etkisi ile ilgili literatür bilgisi gittikçe artmaktadır. Bugüne kadar bu alanda yayınlanan bilgilerin büyük bir kısmı insan ve rodentlerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Çiftlik hayvanları ile ilgili bilgiler ise sınırlıdır (139-141).

Sığır ve diğer memelilerde beslenmenin reprodüktif fonksiyonun sürdürülmesindeki rolü iyi bir şekilde ortaya konmuştur. Reprodüktif sistemin beslenme ve metabolik durumlara verdiği cevap çiftlik hayvanlarının reprodüktif ve ekonomik verimini etkilemektedir. Merkezi reprodüktif aksisin kontrolü ile vücut kitle indeksi arasında kompleks ve tartışmalı ilişkiler olduğu ve bu ilişkilerin bazı türlerde pubertenin başlama zamanının belirlenmesi ve normal reprodüktif siklusun sürdürülmesinde etkili olduğu ileri

sürülmektedir. Yetersiz beslenme puberteyi geciktirmektedir ve normal siklusu bozmaktadır. Besinsel durumların reproduktif sisteme olan etkilerinden sorumlu mekanizmalar son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Vücut yağı miktarının pubertenin başlaması ve erişkin reproduktif fonksiyonlarının sürdürülmesinde kontrol edici bir faktör olduğu yaygın olarak kabul gören bir bulgudur (2, 3, 13, 18, 23, 142). Reproduktif fonksiyonda metabolik ya da besinsel olarak indüklenmiş değişimlerin vücut yağında değişme olmaksızın meydana gelebileceği gösterilmiştir. Bazı hormonların besinsel durumları reproduktif sisteme ileten sinyaller olarak fonksiyon yaptığı düşünülmektedir (111, 112). Metabolitler endokrin sistemler üzerine güçlü etkiler gösterebilirler ve gonadotropin salgılanmasını azaltabilirler (3, 13). Bu zamana kadar besinsel sinyallerin reproduktif sisteme iletilme mekanizmaları tam olarak ortaya konulamamıştır. Obez genin bir protein ürünü olan ve bir hormon olarak adipozitlerden salgılanan leptinin metabolik durumu reproduktif sisteme ileten önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Leptin besinsel ve metabolik değişimlere aktif olarak karşılık veren adipoz dokuda üretilmektedir ve leptinin üretimi beslenme ve vücut yağı kapsamı ile artmaktadır. Leptin reseptörlerinin bulunduğu hipotalamik bölgeler anatomik olarak iştah ve reproduktif nöyroendokrin fonksiyonların kontrolünde etkili olan bölgelere yakındır. Bu da leptinin besinsel durumun dolaşımdaki sinyali olabileceğini düşündürmektedir (3, 13, 143-145).

Leptinin reproduktif bir hormon olarak rol oynadığı konusundaki bilgilerin çoğu ob/ob farelerden elde edilmiştir. Bir ob/ob dişi fare sterilidir ve sabit bir prepubertal konumda kalır, ovaryum ve uterus ağırlıkları, seks steroid konsantrasyonları ve hipofiz gonadotropin salgılanması azalmıştır. Bu farelere rekombinant leptin verilmesi gonadotropin salgılanması, ikincil seks organları ağırlıkları ve fonksiyonu ile fertilitiyi iyileştirmektedir (3, 13, 42, 146, 147). Benzer bulgular erkek farelerden elde edilmiştir. Erkek ob/ob fareler çok düşük gonadotropin salgırlar ve hipogonadaldırlar. Seminifer tübülleri çok az olgun sperm içermektedir ve Leydig hücreleri atrofyedir. Erkek ob/ob fareye rekombinant leptin verilmesi fertilitiyi iyileştirmektedir. Leptin verilmesini takiben seminifer tübüllerde bol miktarda sperm bulunur ve Leydig hücreleri normal morfolojilerine döner. Bu bulgular fonksiyonel bir leptin protein ekspresyonundan yoksun olan hayvanlara leptin verilmesinin reproduksiyonu iyileştirdiğini göstermektedir (42, 148). Yetersiz beslenme ob/ob faredekine benzer bir durumla leptin salgılanmasının ve reproduktif fonksiyonun inhibe olmasıyla sonuçlanmaktadır. Obez olmayan hayvanlarda yetersiz beslenmenin reproduksiyon üzerine olan olumsuz etkileri leptin verilerek düzeltilebilmektedir. Obez

olmayan dişilerde açlıkla indüklenen ovulasyon gecikmesi leptin verilerek önlenebilmektedir (149). Benzer şekilde serum LH ve testosteron düzeyleri a kalmış farelerde leptin verilmesiyle artmaktadır (8).

Leptinin İmmun Sistem Üzerine Etkisi

Leptinin immün hücreler üzerine direkt aktivitesi hematopoiezis, yangı öncesi gelişen olaylar ve diğer immün hücre fonksiyonları üzerine etki ederek hastalıklara karşı direnci artırması şeklinde olabilir. Leptinin diğer sitokinlerle olan yapısal benzerliği dikkate alındığında bu etkileri göstermesi şaşırtıcı değildir (150-153). Genetik (ob/ob ya da db/db) ya da açlıkla oluşan leptin eksikliği rodentlerde immün inflamator cevapların düzensizleşmesine neden olmaktadır. Bu hayvanlara leptin verilmesi immün fonksiyonu önemli ölçüde düzeltmektedir (1).

Leptin verilmesi normalde gıda yokluğu ile ilişkili olan tiroid hormon ve kortikosteron düzeylerinde değişiklikleri azaltır. Açlık ayrıca immün fonksiyonda bir azalmayla da ilişkilidir ve leptin bu anormaliteleri de düzeltir. Leptin T hücrelerinin proliferasyonunu sitümlü eder ve T yardımcı 1 hücreleri vasıtasıyla da sitokinlerin üretimini artırır. Bu sonuçlar leptinin ayrıca beslenme durumu ve immün sistem arasında anahtar bağlantı olabileceğinin göstergesidir (19, 154).

Leptin meme epitel hücreleri tarafından da sentezlenmektedir ve süt içine salgılandıktan sonra süt emen yavruların gastrointestinal kanalından kana geçmektedir (47, 155). Leptin neonatal beslenmeyi ve büyümeyi düzenlemektedir, enerji durumunu beyine iletmenin dışında yeni doğan infantlarda hematopoiez ve lenfopoiezi yükseltmektedir (7, 156, 157). Ayrıca leptinin meme bezinin fonksiyon ve gelişiminde de bir rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bir kolostrum proteini olan leptin yeni doğan yavrularda immün yanıtı ve intestinal hücre fonksiyonunu artırmaktadır (50).

Yeni keşfedilen bir peptid hormon olan leptinin yapısı, reseptörleri, etki yerleri ve etkileri ile ilgili geniş ölçüde çalışmalar yapılmaktadır. Leptinle ilgili olarak bugüne kadar yapılan çalışmaların büyük bir kısmı insan ve rodentlerde gerçekleştirilmiştir. Son zamanlarda araştırmacılar diğer türler ve özellikle ruminantlarda da leptinin etkilerini ortaya koymaya yönelik çalışmalara yoğunlaşmıştır. Ruminantlarda leptinin reproduktif gelişme ve besi performansı ile ilişkileri araştırılmakta, leptin verilme deneyleri yapılarak ruminantlardaki etki mekanizmalarının açıklanmasına çalışılmaktadır.

Blache ve arkadaşları (158) koyunlarda beslenme düzeyinin plazma ve serebrospinal sıvı leptin konsantrasyonuna etkilerini incelemişler, yüksek enerjili diyetle beslenen koyunlarda hem plazmada hem de serebrospinal sıvıda leptin konsantrasyonunun 5 gün içinde arttığını, dişilerde ve kastre edilmiş erkeklerde plazma leptin konsantrasyonunun sırt yağı kalınlığıyla önemli derecede ilişkili bulunduğunu ve diğer türlerde olduğu gibi koyunlarda da leptin üretiminin adipoz doku kitlesi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Tokuda ve arkadaşlarının (159) çalışmalarında i.c.v. olarak verilen leptinin koyunlarda besin alımını ve vücut ağırlığını düşürdüğü, plazma glukoz düzeyinde azalma, esterleşmemiş yağ asitlerinde ise artma meydana geldiği bildirilmiştir. Üç farklı enerji düzeyine sahip diyetle beslenen koyunlarda plazma leptin düzeylerinde meydana gelen değişimleri incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada plazma leptin düzeyinin düşük enerjili diyetle beslenenlerde düştüğü, yüksek enerjili diyetle beslenenlerde ise yükseldiği bildirilmiştir. Ayrıca leptin ve insülin ya da glukoz konsantrasyonları arasında pozitif ilişki bulunduğu, dolaşım serbest yağ asitleri konsantrasyonunda ise herhangi bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (160).

Domuzlarda yapılan bir çalışmada (161) serum leptin konsantrasyonunun sırt yağı yüksek olanlarda daha yüksek bulunduğu, sütteki leptin düzeyi ile dolaşım leptini ve sırt yağı arasında ise ilişki saptanmadığı belirtilmiştir.

Delavaud ve arkadaşları (162) Holştayn ve Şarole ırkı sığırlarda plazma leptin konsantrasyonunu benzer bulduklarını, leptin konsantrasyonunun adipoz hücre miktarı ile güçlü korelasyon gösterdiğini ve beslenme düzeyi ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Chelikani ve arkadaşları (22) erken laktasyondaki inekler, laktasyonda olmayan gebe inekler ve postpubertal dönemdeki düvelerde kısa süreli açlık ve tekrar beslemenin plazma leptin, insülin, IGF-1 (insülin benzeri büyüme hormonu-1), büyüme hormonu , glukoz ve esterleşmemiş yağ asitleri düzeylerinde geçici değişikliklere neden olduğunu gözlemişlerdir.

Minton ve arkadaşları (163) besi sığırlarında leptin ve karkas özellikleri arasındaki ilişkileri araştırmışlar, serum leptini ile intramuskular yağ kalınlığı, mermerleşme derecesi arasında korelasyon belirlemişler ve dolaşım leptininin karkas yağlılığı ile pozitif ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Garcia ve arkadaşları (164) büyümekte olan düvelerde pubertal gelişim sırasında hem dolaşım leptini hem de leptin gen ekspresyonunun belirgin bir şekilde arttığını ve bu artışın serum IGF-1 ve vücut ağırlığındaki artışla birlikte görüldüğünü belirtmişlerdir.

Ruminantlarda ne merkezi ne de perifer dokular ve endokrin bezler arasındaki çeşitli etkileşimler henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ruminantlarda farklı dokularda leptin ekspresyonunu değiştirebilen genetik, fizyolojik, besinsel faktörler ve bakım koşullarının etkilerinin ve leptinin enerji harcanması, yağ asidi oksidasyonu, intramuskular yağ depolanması ve reproduktif fonksiyonlar üzerine etkilerinin tanımlanmasının ve diğer rollerinin de araştırılmasının önemli olduğu vurgulanmıştır (23).

GEREÇ VE YÖNTEM

A. Hayvan Gereci, Bakım ve Besleme

Çalışma gereci olarak Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Çiftliğinde besiyeye ayrılan 6 aylık yaşta, 7 adet Esmer ve 7 adet Holştayn ırkı erkek dana kullanıldı. Aynı bakım ve besleme şartları altında bulunan Esmer ve Holştayn ırkı danalara grup yemlemesi tarzında sürekli yemleme yapıldı. Su *ad libitum* verildi. Çalışmada kaba yem olarak saman verildi. Yem maddeleri analizi Weende yöntemiyle yapıldı (165). Konsantre yem içeriği ile kaba ve konsantre yemin kompozisyonu Tablo 1 ve 2 de gösterildi.

Tablo-1 Çalışmada kullanılan konsantre yem içeriğinin yüzde bileşimi

Ham madde	%
Mısır	24.00
Buğday	55.20
Ay çiçek tohumu	17.60
DCP (Dikalsiyum fosfat)	0.40
Mermer Tozu	2.00
Tuz	0.60
Vitamin Premiks*	0.20

* Vitamin premiks (VM 3201)/kg : (1 ton yeme 2 kg katılacak şekilde) Vitamin A15 000 000 IU, Vitamin D₃ 3 000 000 IU, Vitamin E 30 000 mg, Mangan 50 000 mg, Demir 50 000 mg, Çinko 50 000 mg, Bakır 10 000 mg, İyot 800 mg, Kobalt 200 mg, Selenyum 300 mg, Antioksidan 10 000 mg bulunur.

Tablo-2 Besin maddeleri kompozisyonu

Bileşen (g/kg)	Konsantre Yem	Kaba Yem (Saman)
Kuru Madde	% 87.98	% 89.32
Ham Kül	% 6.14	% 6.95
Ham Seluloz	% 7.17	% 43.00
Ham Protein	% 15.38	% 4.88
Ham Yağ	% 2.57	% 1.51
Kalsiyum	% 1.12	% 0.16
Fosfor	% 0.57	% 0.05

B. Aylık Tartım ve Ölçümler

Danalar çalışma başlangıcında ve çalışma sonuna kadar 7 ay süresince her ay tartılarak canlı ağırlıkları belirlendi ve yemden yararlanmalarını hesaplamak için her ay tükettikleri yem miktarı kaydedildi. Cidago yüksekliklerini belirlemek için cidagonun en yüksek noktası ile (toraks vertebralarının *processus spinalis*'lerinin en üst noktası) yer arasındaki uzaklık ölçü bastonu kullanılarak ölçüldü (166). Skrotum çevresi; testislerin her ikisi birden dorsal kısımlarından skrotum içinde hafifçe ventrale doğru çekildikten sonra, mezura testislerin en geniş noktası olan orta kısma yerleştirilerek belirlendi (167).

C. Kan Örneklerinin Alınması ve Analizleri

Çalışma başlangıcı ve çalışma süresince her ay hayvanların *Vena jugularis*'lerinden heparinli ve antikoagülanatsız tüplere kan alındı. Kanlar 3000 rpm'de 10 dakika santrifüje (Hettich EBA 21) edilerek plazmaları ayrıldı ve hemen glukoz analizleri gerçekleştirildi. Serum elde etmek için kan örnekleri pıhtılaşma gerçekleşene kadar oda ısısında bekletildi ve serumlar temiz tüplere aktarıldı, leptin ve testosteron ölçümleri için derin dondurucuda -20 °C'de analiz gününe kadar saklandı.

1. Serum Leptin Ölçümü

Serum leptin düzeyi çeşitli hayvanlarda leptin ölçmek için geliştirilmiş leptin kiti (LINCO, Multispecies Leptin RIA Kit, Cat.#XL-85K) kullanılarak RIA (Radioimmünassay) (DPC Gambyt CR, England 95-3/1097)(Lisans no: KRN0142.04.00.1N) ile belirlendi.

Testin Prensibi

RIA'da, belirli konsantrasyondaki işaretlenmiş antijen sabit bir dilüsyondaki antiserum ile inkübe edilir. Antiserumun dilüsyonu antikör üzerinde antijen bağlanma yerlerinin konsantrasyonu ile sınırlıdır. Örneğin total işaretlenmiş antijen konsantrasyonunun sadece % 50'si antikör ile bağlanabilir. İşaretlenmemiş antijen bu sisteme ilave edildiğinde antikör üzerinde bulunan sınırlı ve sabit sayıdaki bağlanma yeri için işaretlenmiş ve işaretlenmemiş antijenler arasında yarışma meydana gelir. Sonuç olarak işaretlenmemiş antijen konsantrasyonu arttığında antikora bağlanan işaretlenmiş antijen miktarı azalacaktır. Bu da, serbest işaretlenmiş antijenden antikora bağlanan işaretlenmiş antijen ayırt edildikten sonra fraksiyonlardan biri ya da her ikisi de hesaplanarak ölçülebilir. Standart işaretlenmemiş antijenin artan konsantrasyonlarıyla bir standart eğri hazırlanır ve bu eğriden bilinmeyen numunedeki antijen miktarı hesaplanabilir. Bu kitle leptin düzeyleri I^{125} ile işaretlenmiş insan leptini (I^{125} I- Human Leptin) ve çok türe özel leptin antiserumu (multispecies leptin antiserum) kullanılarak çift antikör/PEG (Polyetilen glikol) tekniği ile belirlenmektedir.

Ayıracıların Bileşimi

Deney Tamponu

EDTA	0.025 M
Sodyum azid	% 0.08
TritonX-100	% 0.05
RIA derecesinde BSA	%1

içeren 0.05M sodyum fosfat tamponudur (pH 7.4). 40 ml'lik şişelerde kullanıma hazırdır.

Antiserum

26 ml'lik şişelerde deney tamponunda hazırlanmış kobay anti-multispecies leptin antikoru mevcuttur.

I¹²⁵-İnsan Leptini (human leptin)

I¹²⁵-İşaretlenmiş insan leptini, HPLC (yüksek performanslı likit kromatografi) ile saflaştırılmıştır (spesifik aktivite 135 µCi/µg). Dayanıklı kalması için 27 ml'lik şişelerde liyofilize edilmiş olarak bulunmaktadır. Kullanımdan önce sulandırma tamponu ile tamamlanır ve oda ısısında 30 dakika bekletilir, yavaşça karıştırılarak kullanılır.

Sulandırıcı Tampon

I¹²⁵-İşaretlenmiş insan leptinin sulandırılması için kullanılmaktadır. Deney tamponu taşıyıcı olarak normal kobay IgG içermektedir. 27 ml'lik şişelerde kullanıma hazırdır.

Standartlar

Standartlar deney tamponunda 1, 2, 5, 10, 20, 50 ng/ml konsantrasyonlarda saflaştırılmış rekombinant insan leptini içerecek şekilde hazırlanmıştır. 1 ml'lik şişelerde kullanıma hazır olarak bulunmaktadır.

Çok türe özel (multispecies) leptin antikoru insan leptinine karşı üretildiğinden bu deneyde insan leptini standartları kullanılmaktadır. Bu antikorun diğer bazı türlerin leptin molekülleri ile krosreaktivitesi bilinmemektedir. Bu nedenle araştırmacıların ölçü birimi olarak ng/ml Human Equivalent (ng/ml HE) birimi kullanmaları tavsiye edilmektedir.

Kalite Kontrol 1 ve 2 Solusyonları

Deneyin işleyişini kontrol edebilmek amacıyla deney tamponunda 3 ve 22 ng/ml olmak üzere iki ayrı düzeyde saflaştırılmış rekombinant human leptin içeren kontrol solusyonu hazırlanmıştır. Her biri 2 ml'lik şişelerde kullanıma hazır olarak bulunmaktadır.

Presipitasyon Ayracı:

Keçi anti-kobay IgG serum, % 3 PEG ve 0.05 M Sodyum fosfatta % 0.05 Triton X-100, 0.025 M EDTA, % 0.08 Sodyum azid içermektedir. 260 ml'lik şişede kullanıma hazır olarak bulunmaktadır.

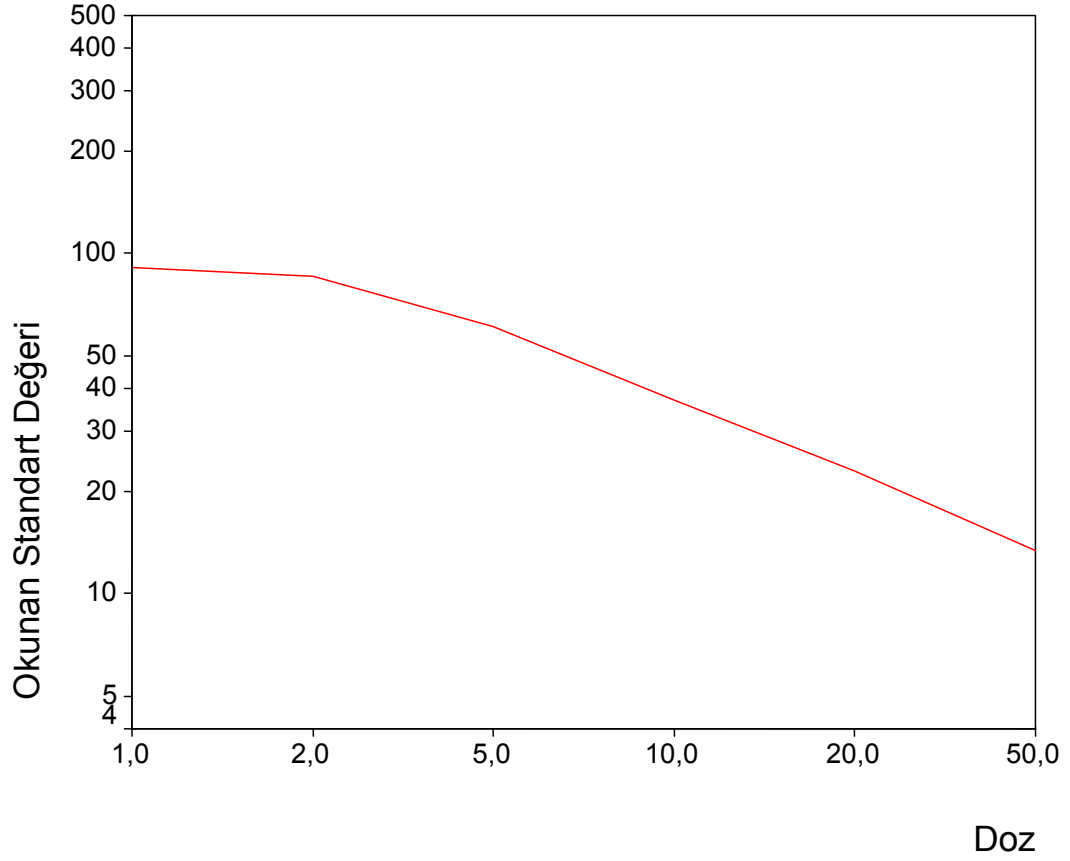
Deney Prosedürü

Deney Tablo-3'de verilen 3 günlük prosedür takip edilerek gerçekleştirildi. Sonuçlar cihaz tarafından çizilen standart eğriden (Şekil-2) yine cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanarak elde edildi.

Tablo-3 Leptin deney prosedürü

1.gün					2 gün		3. gün	
Hazırlık	1. adım	2- 3. adım	4. adım	5. adım	6. adım	7. adım	8. adım	9-12. adım
Tüp numaraları	Deney tamponu ilave edildi	Standartlar, kontroller, numuneler ilave edildi	Çok türe özel (multispecies) leptin antikoru ilave edildi	Vorteksle karıştırıldı, ağızları kapatılarak 22 saat + 4°C'de bekletildi	I- ¹²⁵ İnsan leptini izleyici ilave edildi	Vorteksle karıştırıldı, ağızları kapatıldı ve 22 saat + 4°C'de bekletildi	Presipitasyon ayıracağı ilave edildi	+ 4°C'de 20 dakika bekletildi. 1. ve 2. tüpler dışında tüm tüpler 20 dakika, +4°C'de, 2500 x g 'de santrifüje edildi, üstteki sıvı aspire edilerek RIA ile okundu.
1,2	-	-	-		100 µl		-	
3,4	300 µl	-	-		100 µl		1.0 ml	
5,6	200 µl	-	100 µl		100 µl		1.0 ml	
7,8	100 µl	100 µl 1 ng/ml HE*	100 µl		100 µl		1.0 ml	
9,10	100 µl	100 µl 2 ng/ml HE*	100 µl		100 µl		1.0 ml	
11,12	100 µl	100 µl 5 ng/ml HE*	100 µl		100 µl		1.0 ml	
13,14	100 µl	100 µl 10 ng/ml HE*	100 µl		100 µl		1.0 ml	
15,16	100 µl	100 µl 20 ng/ml HE*	100 µl		100 µl		1.0 ml	
17,18	100 µl	100 µl 50 ng/ml HE*	100 µl		100 µl		1.0 ml	
19,20	100 µl	100 µl kontrol 1	100 µl		100 µl		1.0 ml	
21,22	100 µl	100 µl kontrol 2	100 µl		100 µl		1.0 ml	
23-n	100 µl	100 µl numune	100 µl		100 µl		1.0 ml	

HE* : Human Equivalent



Şekil- 2 Leptin standart eğrisi

2. Serum Testosteron Ölçümü

Serum testosteron düzeyi testosteron kiti (Testosterone RIA DSL-4000 Active®) kullanılarak RIA ile belirlendi.

Testin Prensipli

Prosedür radyoaktif ve radyoaktif olmayan antijen arasında belirli sayıdaki antikör bağlanma yeri için yarışmanın söz konusu olduğu temel RIA prensibini izler. Antikora bağlanan işaretlenmiş testosteronun (I-125) miktarı işaretlenmemiş testosteronun konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Serbest ve bağlı antijenin separasyonu antikörle kaplanmış tüplerin aspirasyonu ile gerçekleştirilir.

Ayıraçlar

Testosteron Standartları

A olarak işaretlenmiş şişe 0 ng/ml; B, C, D, E ve F olarak işaretlenmiş 5 şişe koruyucu olarak sodyum azid içeren serumda sırasıyla 0.1, 0.5, 2.5, 10.0 ve 25.0 ng/ml testosteron içermektedir. Standartlar liyofilizedir. 0 ng/ml standart 1 ml, B-F standartları 0.5 ml deiyonize su ile sulandırılarak kullanıldı.

Testosteron (I-125) Ayıracağı

55 ml'lik her şişe koruyucu olarak sodyum benzoat kapsayan protein-temelli tamponda 5 µ Ci (185 kBq) kadar I-125 ile işaretlenmiş testosteron içermektedir.

Anti Testosteron-Kaplı Tüpler

Kitin içinde tavşan anti-testosteron immunoglobulinle kaplanmış 100 adet plastik tüp mevcuttur.

Testosteron Kontrolleri

Koruyucu olarak sodyum azid kapsayan serumda, düşük (0.3 ng/ml) ve yüksek (5.4 ng/ml) düzeylerde testosteron içeren iki kontrol mevcuttur. Kontroller liyofilizedir. Her şişe 0.5 ml deiyonize su ile sulandırılarak kullanıldı.

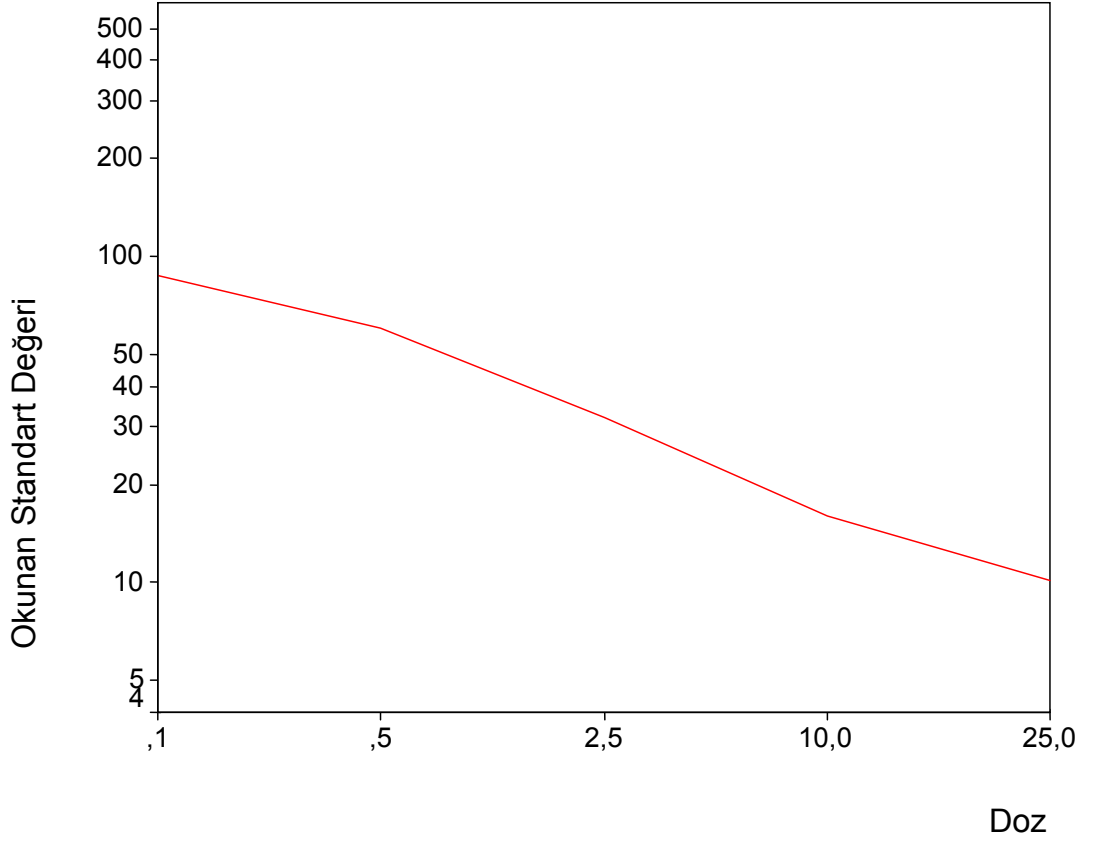
Deney Prosedürü

Bütün ayıraçlar ve numunelerin oda ısısına ulaşması sağlandı ve ayıraçlar kullanmadan önce köpürtmeden yavaşça ters yüz edilerek tamamen karıştırıldı.

1. Standartlar, kontroller ve numune için ikişer adet anti-testosteron kaplı tüp etiketlendi.
2. İlgili tüplere testosteron standartları, kontroller veya numunelerden 50 µl eklendi.
3. Tüm tüplere hemen testosteron (I-125) ayıracağından 500 µl ilave edildi.
4. Elle yavaş bir şekilde sallayarak karıştırıldı.

5. Bütün tüpler 37 ± 2 °C’de 60-70 dakika su banyosunda bekletildi.
6. Tüm tüplerin üzerindeki sıvı aspire edildi.
7. Gamma Counter’da okundu.

Sonuçlar cihaz tarafından çizilen standart eğriden (Şekil-3) yine cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanarak elde edildi.



Şekil-3 Testosteron standart eğrisi

3. Plazma Glukoz Ölçümü

Plazmada glukoz miktarı glukoz kiti (BIOLABO, Glucose GOD-PAP, Cat. No 87109) kullanılarak spektrofotometrede (Schimadzu UV-1601) ölçüldü.

Prensibi

Glukoz, glukoz oksidaz varlığında glukonik asit ve hidrojen peroksida okside olur. Hidrojen peroksit, peroksidazın varlığında renkli bir bileşik şekillendirmek üzere fenol ve 4-aminofenazon ile reaksiyona girer. Oluşan pembe rengin yoğunluğu glukoz konsantrasyonu ile orantılıdır.

Çalışma Ayırıcının Bileşimi

Fosfat tampon	100 mmol/l
Glukoz oksidaz	20 000 IU/l
Peroksidaz	1 000 IU/l
Klorofenol	10 mmol/l
4.aminofenazon	0.70 mmol/l
Standart	100 mg/dl (5.55 mmol/l)

Deney Prosedürü

	Test	Standart	Blenk
Plazma	10 µl	-	-
Standart	-	10 µl	-
Çalışma ayıracı	1 ml	1 ml	1ml

Karıştırıldı ve 15 dakika 37 ° C’de bırakıldı. Standart ve testin absorbansı 500 nm’de blenke karşı ölçüldü.

Hesaplama

$$\text{Glukoz konsantrasyonu (mg/dl)} = \frac{A_{\text{test}}}{A_{\text{standart}}} \times \text{Standartın konsantrasyonu (100 mg/dl)}$$

D. İstatistiksel Analizler

SPPS 10.0 adlı istatistik programı kullanılarak Esmer ve Holştayn ırkı erkek danalara ait serum leptin, testosteron, plazma glukoz düzeyleri, canlı ağırlık kazancı, yemden yararlanma oranları ile cidago yüksekliği ve skrotum çevrelerinin aritmetik ortalamaları (X) ve standart sapmaları (S.D.) hesaplandı. Esmer danaların aylık verileri kendi içinde, Holştayn danaların aylık verileri kendi içinde tekrarlı ölçümlerde varyans analizi testi ile karşılaştırıldı ve istatistiksel önemin hangi aylar arasında olduğunu belirlemek amacıyla Tukey testi yapıldı. $p<0.001$, $p<0.01$ ve $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Esmer ve Holştayn danaların 7 aylık besi süresince elde edilen verilerinde incelenen özellikler yönünden iki ırk arasındaki farklılıklar parametrik test varsayımları yerine gelmediği için Mann Whitney U testi ile araştırılarak $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Esmer ve Holştayn danalarda serum leptin düzeyi ile serum testosteron ve plazma glukoz düzeyleri, canlı ağırlık kazançları, yemden yararlanma oranları, cidago yükseklikleri ve skrotum çevreleri arasındaki ilişki Pearson's korelasyon testi ile incelendi. $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeyleri istatistiksel olarak önemli kabul edildi (168, 169).

BULGULAR

Esmer ırkı danalarda 6 aylıktan 12 aylığa kadar olan süre içinde aylara göre sırasıyla serum leptin konsantrasyonları 3.20, 3.70, 3.52, 3.09, 2.75, 2.81, 1.84 ng/ml, serum testosteron konsantrasyonları 0.73, 2.99, 3.39, 3.01, 4.94, 7.04, 7.73 ng/ml, plazma glukoz konsantrasyonları 94.90, 86.15, 82.66, 69.74, 62.90, 66.59, 71.67 mg/dl olarak bulundu. Canlı ağırlık kazançları 29.28, 22.00, 36.57, 39.28, 32.14, 40.71, 40.00 kg, yemden yararlanma oranları 5.38, 7.85, 5.47, 5.80, 10.49, 7.42, 7.96 olarak hesaplandı. Deneme süresince her ay ölçümü yapılan cidago yükseklikleri sırasıyla 98.00, 103.71, 107.71, 110.86, 113.86, 118.29, 120.43 cm, skrotum çevresi sırasıyla 20.14, 23.21, 25.14, 27.71, 29.64, 31.42, 32.42 cm olarak belirlendi (Tablo-4).

Esmer danaların serum leptin konsantrasyonlarında 6., 7. ve 8. aylar ile 12. ay değerleri arasında $p<0.05$ düzeyinde, serum testosteron konsantrasyonlarında 6. ay ile 11. ve 12. ay değerleri arasında $p<0.01$ düzeyinde, plazma glukoz konsantrasyonlarında 6. ay değerleri ile 9, 10, 11, 12. ay değerleri, 7. ay değeri ile 10. ay değeri arasında $p<0.001$ düzeyinde önemli farklılık saptandı. Canlı ağırlık kazançları değerlendirildiğinde 7. ay ile 11. ay değeri arasında $p<0.05$ düzeyinde önemli farklılık olduğu gözlemlendi. Yemden yararlanma oranlarında aylara göre istatistiksel öneme sahip bir farklılık saptanmadı. Cidago yüksekliklerinde 9. ile 10. ve 11. ile 12. aylar dışında tüm aylara ait veriler arasında $p<0.001$ düzeyinde önemli farklılık belirlendi. Skrotum çevrelerinde 6. ay ile 7, 8, 9, 10, 11, 12. aylar arasında 7 ve 8. aylar ile 9, 10, 11, 12. ay verileri arasında, 9. ay ile 11 ve 12. ay verileri, 10. ay ile 12. ay verileri arasında $p<0.001$ düzeyinde önemli farklılık saptandı (Tablo-4).

Esmer danalarda serum leptin konsantrasyonu ile cidago yüksekliği ve skrotum çevresi arasında istatistiksel olarak $p<0.05$ düzeyinde önemli negatif bir korelasyon bulundu. Ayrıca serum testosteron konsantrasyonu ile cidago yüksekliği ve skrotum çevresi arasında pozitif ($p<0.01$), plazma glukoz konsantrasyonu ile canlı ağırlık kazancı, cidago yüksekliği ve skrotum çevresi arasında negatif korelasyonlar gözlemlendi ($p<0.01$). Canlı ağırlık kazancı ile cidago yüksekliği ve skrotum çevresi arasında pozitif ($p<0.05$), canlı ağırlık kazancı ile yemden yararlanma oranı arasında negatif ($p<0.01$), cidago yüksekliği ile skrotum çevresi arasında pozitif korelasyon ($p<0.01$) tespit edildi (Tablo-5).

Holştayn ırkı danalarda 6 aylıktan 12 aylığa kadar olan süre içinde aylara göre sırasıyla serum leptin konsantrasyonları 3.41, 3.22, 3.59, 3.39, 3.55, 3.78, 3.93 ng/ml, serum testosteron konsantrasyonları 5.27, 3.00, 2.87, 8.31, 9.40, 8.28, 6.44 ng/ml, plazma glukoz konsantrasyonları 105.64, 101.91, 80.58, 70.85, 68.46, 62.79, 72.06 mg/dl bulundu. Canlı ağırlık kazançları sırasıyla 40.71, 27.85, 27.14, 36.42, 45.00, 48.57, 35.71 kg, yemden yararlanma oranları 4.19, 6.41, 7.90, 6.89, 6.03, 6.32, 9.27 olarak hesaplandı. Deneme süresince her ay ölçümü yapılan cidago yükseklikleri sırasıyla 103.43, 110.00, 113.14, 117.29, 120.43, 123.86, 127.00 cm, skrotum çevreleri sırasıyla 20.78, 23.14, 24.78, 27.57, 29.71, 31.21, 33.50 cm olarak belirlendi (Tablo-4).

Holştayn ırkı danalarda serum leptin konsantrasyonlarında aylara göre istatistiki öneme sahip bir farklılık belirlenmedi. Serum testosteron konsantrasyonlarında 7. ve 8. aylar ile 10. ay değerleri arasında $p<0.05$ düzeyinde önemli farklılık saptandı. Plazma glukoz konsantrasyonlarında 6. ay değerleri ile 8, 9, 10, 11, 12. ay değerleri arasında, ayrıca 7. ay değerleri ile 9, 10, 11, 12. ay değerleri arasında $p<0.001$ düzeyinde önemli farklılık saptandı. Canlı ağırlık kazançları değerlendirildiğinde 6. ay ile 12. ay verileri arasında $p<0.05$ düzeyinde önemli farklılık olduğu gözlemlendi. Yemden yararlanma oranlarında 6. ay ile 8. ve 12. ay verileri arasında $p<0.05$ düzeyinde önemli farklılık saptandı. Cidago yüksekliklerinde 6. ay ile 7, 8, 9, 10, 11, 12. ay verileri arasında, 7. ve 8. ay ile 9, 10, 11, 12. ay verileri arasında, 9. ay ile 11. ve 12. ay verileri arasında, 10. ay ile 12. ay verileri arasında $p<0.001$ düzeyinde önemli farklılık saptandı. Skrotum çevrelerinde 7. ile 8. ay ve 10. ile 11. aylar dışında tüm aylara ait ölçümler arasında $p<0.001$ düzeyinde önemli farklılık gözlemlendi (Tablo-4).

Holştayn danalarda serum leptin, testosteron ve plazma glukoz konsantrasyonları, canlı ağırlık kazancı, yemden yararlanma oranı, cidago yüksekliği ve skrotum çevresi arasında istatistiki açıdan önemli bir korelasyon saptanmadı (Tablo-6). Serum testosteron konsantrasyonu ile plazma glukoz konsantrasyonu arasında negatif ($p<0.05$), yine serum testosteron konsantrasyonu ile cidago yüksekliği ve skrotum çevresi arasında pozitif (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.01$), plazma glukoz konsantrasyonu ile canlı ağırlık kazancı, cidago yüksekliği ve skrotum çevresi arasında negatif korelasyonlar gözlemlendi ($p<0.01$). Canlı ağırlık kazancı ile cidago yüksekliği ve skrotum çevresi arasında pozitif (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.05$), yemden yararlanma oranı ile cidago yüksekliği ve cidago yüksekliği ile skrotum çevresi arasında pozitif ($p<0.01$) korelasyon belirlendi (Tablo-6).

Esmer ve Holştayn ırkı erkek danalara ait veriler istatistiki olarak incelendi. İki ırkın 12. aydaki leptin konsantrasyonları ve 9. aydaki testosteron konsantrasyonları arasında

istatistiki öneme sahip farklılık saptandı ($p<0.05$) (Şekil-4 ve Şekil-5). Canlı ağırlık kazançları ve yemden yararlanma oranları arasındaki farklılık 8. ayda sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.01$ düzeyinde önemliydi (Şekil-7 ve Şekil-8). Cidago yüksekliklerinde 7., 11. ve 12. aylarda $p<0.01$; 8., 9. ve 10. aylarda ise $p<0.05$ düzeyinde önemli farklar bulundu (Şekil-9). Esmer ve Holştayn danaların plazma glukoz konsantrasyonları ve skrotum çevreleri arasında fark gözlenmedi (Şekil-6 ve Şekil-10).

Tablo-4 Esmer ve Holştayn ırkı erkek danalara ait parametrelerin aylara göre değişimi ve iki ırk arasındaki farklılıklar (n=7, her bir ırk için)

PARAMETRELER	AYLAR							
	6.ay X±S.D.	7.ay X±S.D.	8.ay X±S.D.	9.ay X±S.D.	10.ay X±S.D.	11.ay X±S.D.	12.ay X±S.D.	P<
Leptin (ng/ml)								
Esmer	3.20±0.82 ^a	3.70±1.26 ^a	3.52±0.99 ^a	3.09±1.18 ^{ab}	2.75±0.60 ^{ab}	2.81±0.51 ^{ab}	1.84±0.92 ^b	0.05
Holştayn	3.41±1.46 ^a	3.22±1.11 ^a	3.59±1.58 ^a	3.39±1.59 ^a	3.55±1.71 ^a	3.78±2.21 ^a	3.93±2.08 ^{a*}	-
Testosteron (ng/ml)								
Esmer	0.73±0.50 ^a	2.99±2.99 ^{ab}	3.39±5.89 ^{ab}	3.01±2.41 ^{ab}	4.94±4.51 ^{ab}	7.04±5.09 ^b	7.73±1.96 ^b	0.01
Holştayn	5.27±4.75 ^{ab}	3.00±2.76 ^b	2.87±2.74 ^b	8.31±3.58 ^{ab*}	9.40±2.88 ^a	8.28±4.90 ^{ab}	6.44±4.08 ^{ab}	0.05
Glukoz (mg/dl)								
Esmer	94.90±10.43 ^a	86.15±14.80 ^{ab}	82.66±24.17 ^{abc}	69.74±8.76 ^{bc}	62.90±7.70 ^c	66.59±10.86 ^{bc}	71.67±6.01 ^{bc}	0.001
Holştayn	105.64±5.65 ^a	101.91±25.52 ^{ab}	80.58±8.53 ^{bc}	70.85±5.78 ^c	68.46±10.54 ^c	62.79±12.91 ^c	72.06±14.18 ^c	0.001
Canlı ağırlık kazancı (kg)								
Esmer	29.28±6.72 ^{ab}	22.00±6.42 ^a	36.57±9.25 ^{ab*}	39.28±7.86 ^{ab}	32.14±16.79 ^{ab}	40.71±10.17 ^b	40.00±12.24 ^{ab}	0.05
Holştayn	40.71±18.58 ^a	27.85±6.98 ^{ab}	27.14±4.87 ^{ab}	36.42±8.99 ^{ab}	45.00±12.90 ^{ab}	48.57±16.76 ^{ab}	35.71±13.67 ^b	0.05
Yemden yararlanma oranı								
Esmer	5.38±1.46 ^a	7.85±1.81 ^a	5.47±1.13 ^{a**}	5.80±1.13 ^a	10.49±7.50 ^a	7.42±2.45 ^a	7.96±2.98 ^a	-
Holştayn	4.19±1.58 ^a	6.41±2.12 ^{abc}	7.90±1.41 ^{bc}	6.89±1.77 ^{abc}	6.03±1.71 ^{abc}	6.32±2.27 ^{abc}	9.27±3.08 ^c	0.05
Cidago yüksekliği (cm)								
Esmer	98.00±4.40 ^a	103.71±4.07 ^b	107.71±5.06 ^c	110.86±3.18 ^d	113.86±3.29 ^d	118.29±4.19 ^c	120.43±3.10 ^c	0.001
Holştayn	103.43±2.76 ^a	110.00±3.46 ^{b**}	113.14±2.79 ^{b*}	117.29±3.90 ^{c*}	120.43±4.28 ^{cd*}	123.86±2.34 ^{de**}	127.00±3.79 ^{e**}	0.001
Skrotum çevresi (cm)								
Esmer	20.14±1.06 ^a	23.21±3.46 ^b	25.14±2.59 ^b	27.71±2.13 ^c	29.64±1.95 ^{cd}	31.42±2.09 ^{de}	32.42±1.83 ^c	0.001
Holştayn	20.78±1.31 ^a	23.14±2.21 ^b	24.78±2.19 ^b	27.57±1.61 ^c	29.71±2.05 ^d	31.21±1.77 ^d	33.50±1.89 ^c	0.001

^{abcde}: Aynı satırda değişik harfler taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi)

* :Aynı sütunda aylara göre iki ırk arasındaki fark p<0.05 düzeyinde önemlidir (Mann-Whitney U testi)

** :Aynı sütunda aylara göre iki ırk arasındaki fark p<0.01 düzeyinde önemlidir (Mann-Whitney U testi)

Tablo-5 Esmer ırk danalara ait parametreler arasındaki korelasyon

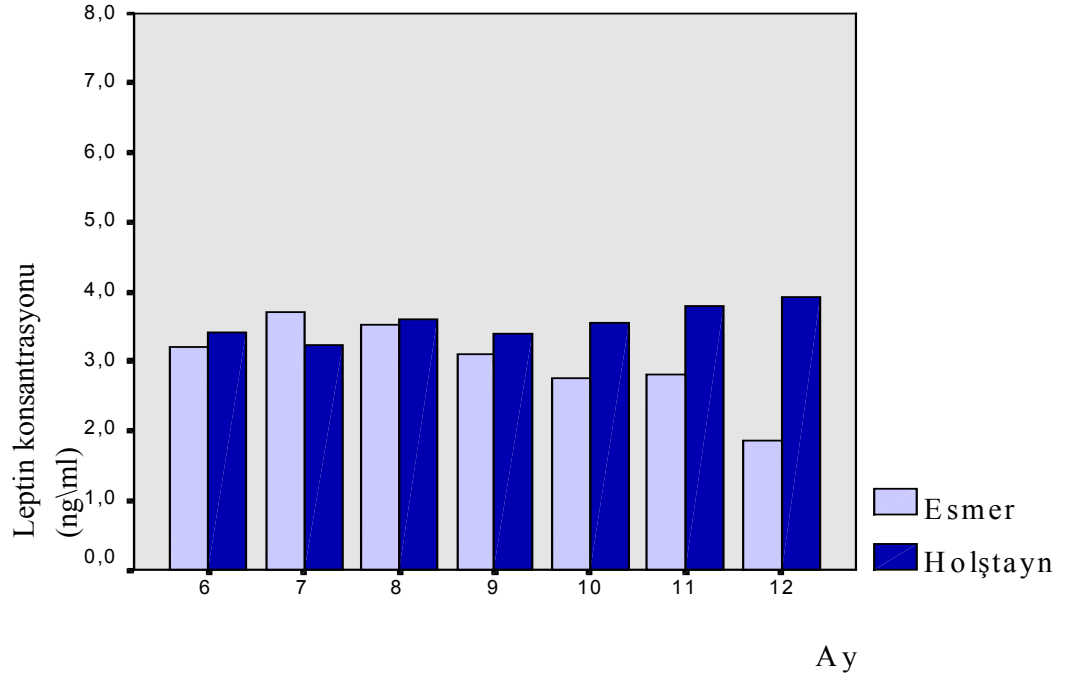
	Skrotum Çevresi	Cidago Yüksekliği	Yemden Yararlanma oranı	Canlı ağırlık kazancı	Glukoz	Testosteron	Leptin
Leptin	-0.307*	-0.288*	-0.127	-0.149	0.100	-0.043	--
Testosteron	0.526**	0.534**	0.043	0.243	-0.233	--	
Glukoz	-0.373**	-0.463**	-0.164	-0.398**	--		
Canlı ağırlık kazancı	0.304*	0.328*	-0.656**	--			
Yemden yararlanma oranı	0.218	0.195	--				
Cidago yüksekliği	0.907**	--					
Skrotum çevresi	--						

*p< 0.05, ** p< 0.01

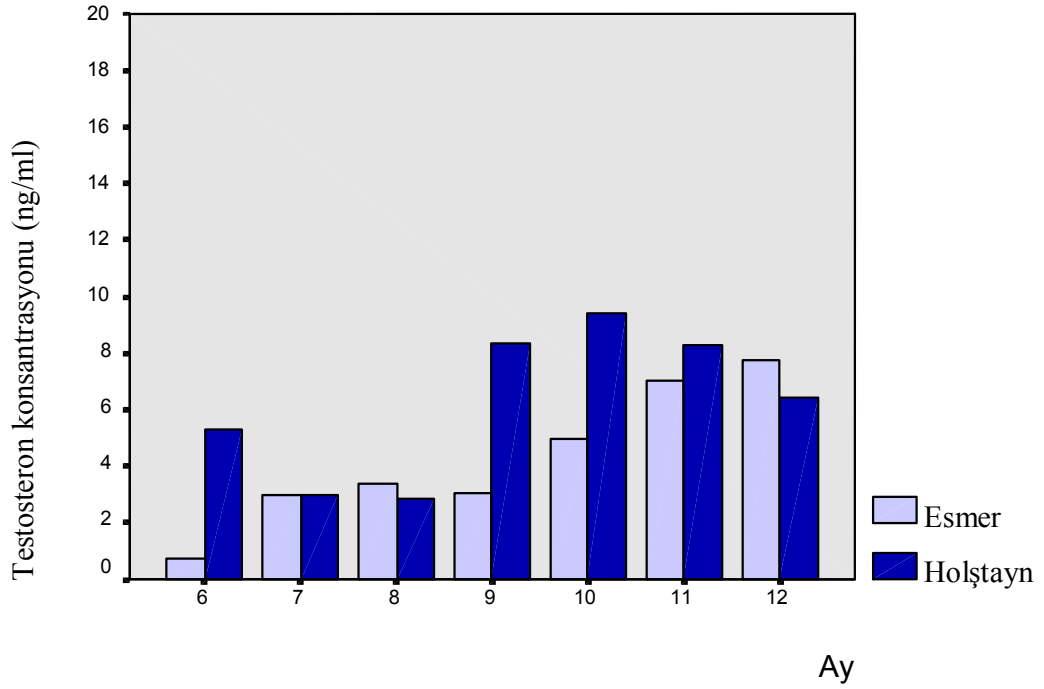
Tablo-6 Holştayn ırkı danalara ait parametreler arasındaki korelasyon

	Skrotum Çevresi	Cidago Yüksekliği	Yemden Yararlanma oranı	Canlı ağırlık kazancı	Glukoz	Testosteron	Leptin
Leptin	0.147	0.082	-0.068	-0.087	-0.115	0.231	--
Testosteron	0.414**	0.349*	-0.113	0.178	-0.341*	--	
Glukoz	-0.564**	-0.623**	-0.198	-0.421**	--		
Canlı ağırlık kazancı	0.336*	0.367**	0.089	--			
Yemden yararlanma oranı	0.276	0.386**	--				
Cidago yüksekliği	0.883**	--					
Skrotum çevresi	--						

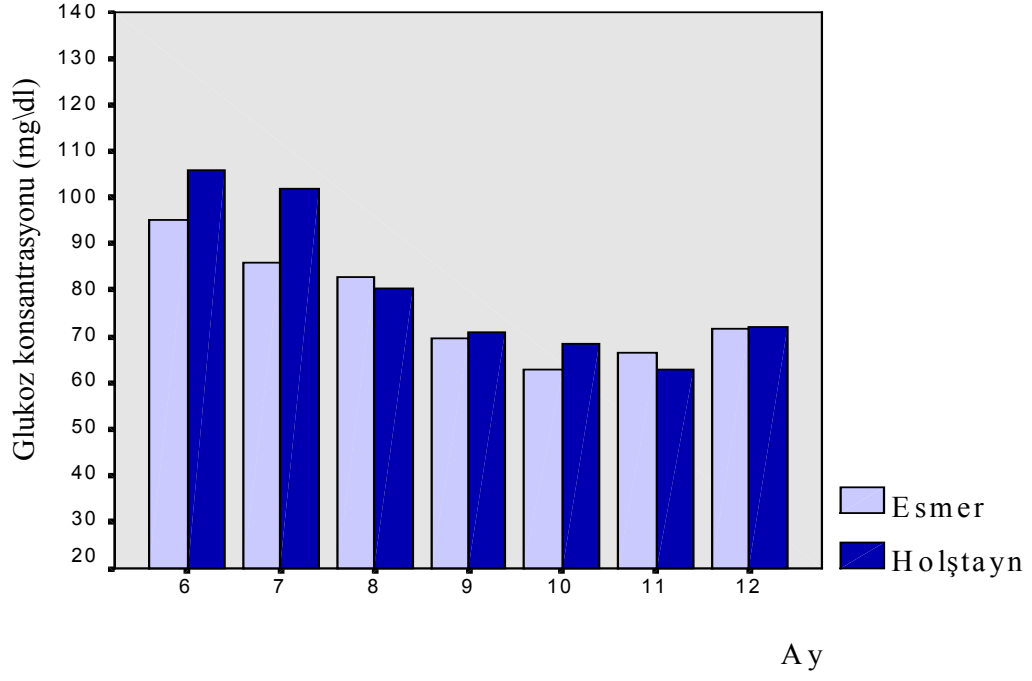
*p< 0.05, ** p< 0.01



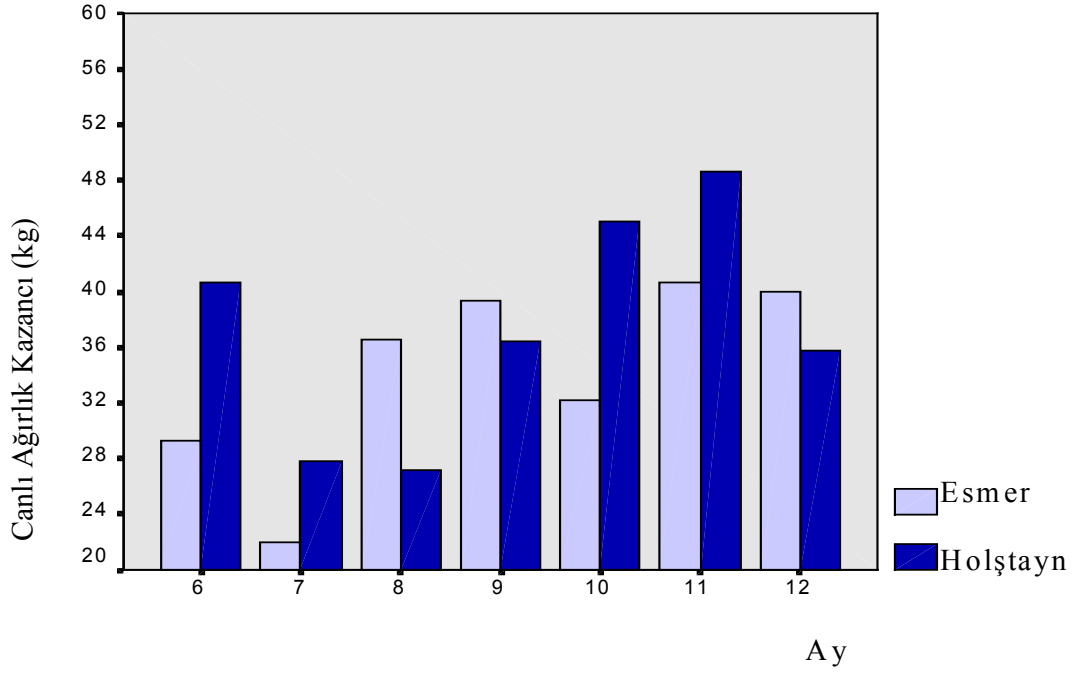
Şekil-4 Esmer ve Holştayn ırkı danaların serum leptin konsantrasyonları



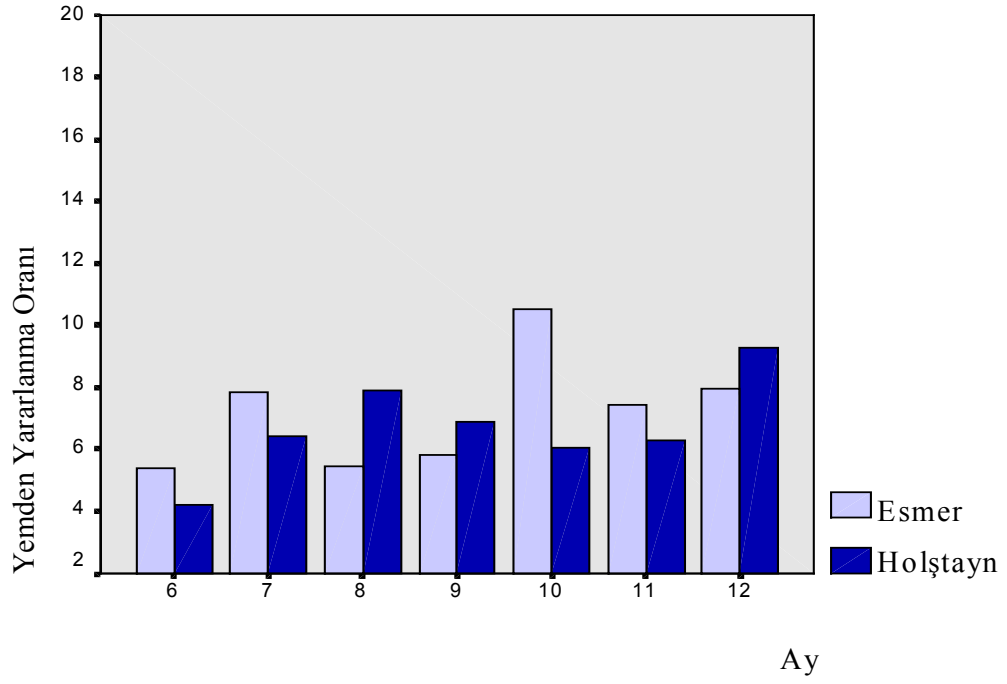
Şekil-5 Esmer ve Holştayn ırkı danaların serum testosteron konsantrasyonları



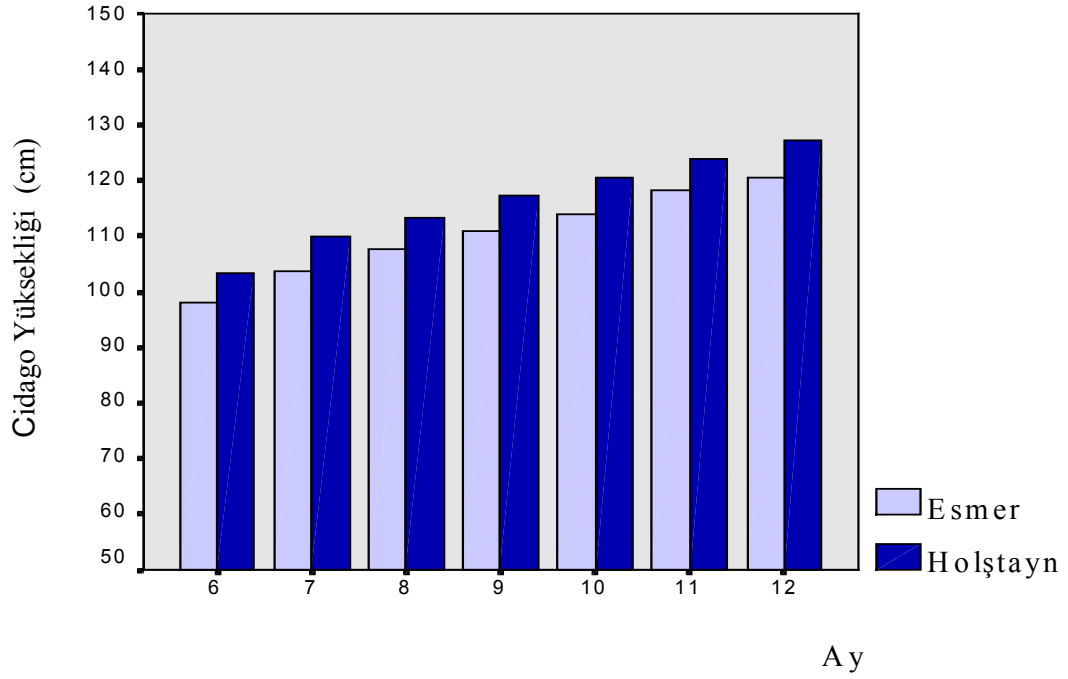
Şekil-6 Esmir ve Holştayn ırkı danaların serum glukoz konsantrasyonları



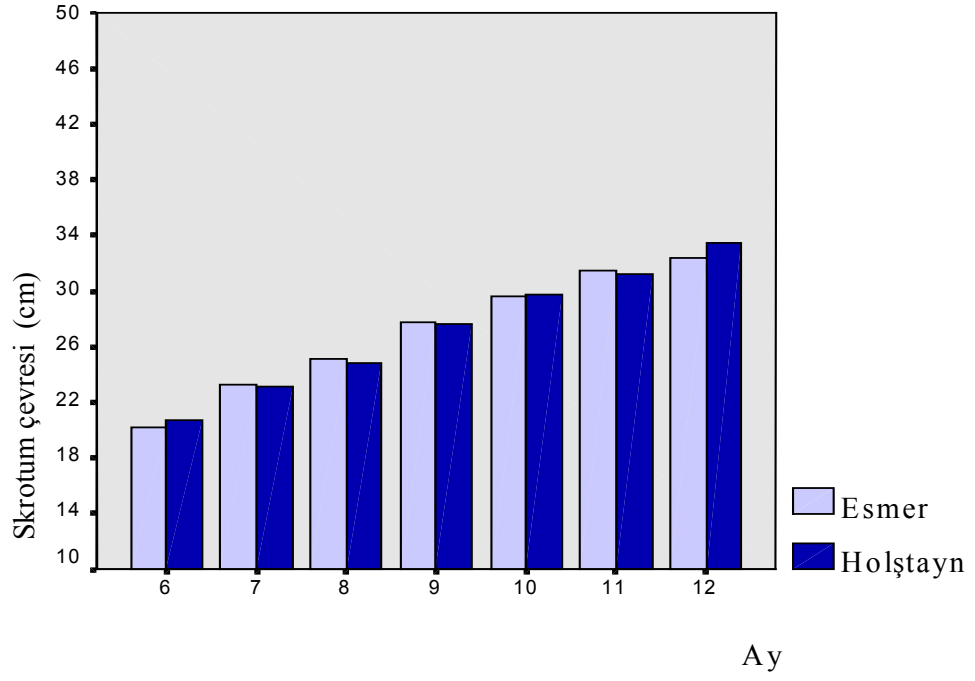
Şekil-7 Esmir ve Holştayn ırkı danaların canlı ağırlık kazançları



Şekil-8 Esmer ve Holştayn ırkı danaların yemden yararlanma oranları



Şekil-9 Esmer ve Holştayn ırkı danaların cıdago yükseklikleri



Şekil-10 Esmer ve Holştayn ırkı danaların skrotum çevreleri

TARTIŞMA VE SONUÇ

Esmer ve Holştayn ırkı erkek besi danalarında serum leptin konsantrasyonu ile serum testosteron ve plazma glukoz konsantrasyonları, canlı ağırlık kazancı, yemden yararlanma, cidago yüksekliği ve skrotum çevresi arasındaki ilişkilerin ve ırk farklılıklarının incelendiği çalışmada serum leptin konsantrasyonları Esmer ırkı danalarda 3.20, 3.70, 3.52, 3.09, 2.75, 2.81, 1.84 ng/ml, Holştayn ırkı danalarda 3.41, 3.22, 3.59, 3.39, 3.55, 3.78, 3.93 ng/ml olarak belirlendi (Tablo-4).

Hem merkezi hem de periferik olarak etki gösteren bir hormon olan leptin gıda alımı, enerji harcanması, termogenezis, karbonhidrat ve yağ depolanması ve metabolizması gibi olaylarda rol almaktadır (5, 13, 43). Leptin salgılanmasını düzenleyen en önemli faktör vücut ağırlığıdır. Vücut kütle indeksine göre yağ dokunun toplam kütlesi serum leptin konsantrasyonları ile pozitif ilişkilidir. Leptin vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkilidir (18, 170). Kanda belirlenen yüksek leptin konsantrasyonları özellikle büyük miktarda vücut yağı bulunduğu göstergesidir (157). Ruminantlarda doku leptin üretimi ve plazma leptin konsantrasyonunun düzenlenmesinde çeşitli zaman süreçleri söz konusudur. Leptin konsantrasyonuna vücut ağırlığının etkisi için aylar, fizyolojik durumlar ve çevre koşullarının etkisi için haftalar, günlük beslenme düzeyinin etkisi için günler, besin alımı ya da akut metabolik ve hormonal düzenlemelerin etkisi için saatler ya da dakikalar geçmesi gereklidir (23).

Serum leptin konsantrasyonu insanlarda ve başlıca ratlarda olmak üzere farklı hayvan türlerinde çalışılmıştır. Leptin konsantrasyonu insanlarda 4.44 ng/ml (0.62-13.11 ng/ml) (70), 7.5 ng/ml (171), ratlarda 4.47 ng/ml (25), köpeklerde 0.9-2.7 ng/ml (172), domuzlarda 2.8-4.9 ng/ml (161), koyunlarda 0.65-1.27 ng/ml (158), 2.93 ng/ml (1.9-4.6 ng/ml) (54) olarak bildirilmiştir. Çeşitli literatürlerde leptin konsantrasyonu İsviçre Esmeri süt ineklerinde 3.05-7.91 ng/ml (173), Angus melezi düvelerde 3.8-6.4 ng/ml (164), Holştayn ineklerde 2.9- 5.6 ng/ml (174) ve 4.4 ng/ml (22), Angus, Brangus ve Brahman boğalarda sırasıyla 3.2, 1.9, ve 1.8 ng/ml (175), Angus ve Brahman ineklerde 1.9 ve 1.7 ng/ml (176), Brahman melezi sığırlarda 2.0-6.5 ng/ml (177), Zebu melezi düvelerde 0.69-1.53 ng/ml (178), ineklerde 5.5 ng/ml (179), 2.8-15.3 ng/ml (163), Şarole sığırlar ve Holştayn sığırlarda sırasıyla 2.39-3.03 ng/ml ve 2.63-3.72 ng/ml (22), Şarole dişi sığırlarda 1.8-2.2 ng/ml (162) olarak bildirilmiştir.

Leptin konsantrasyonunun belirlenmesinde köpeklerde sandviç ELISA yöntemi (172), insanlarda insan-spesifik (70), ratlarda rat-spesifik (25), koyun ve sığırlarda çok türe özel

ticari RIA kiti (22, 54, 162, 163, 179, 180) ile ya da bazı araştırmacılar (79, 164, 173-175, 177, 178) tarafından koyun-spesifik antijen kullanılarak geliştirilen RIA yöntemleri kullanılmıştır. Delavaud ve arkadaşları (162, 181) ruminantlarda hem kendi geliştirdikleri koyun-spesifik antijenin kullanıldığı RIA yöntemi ile hem de ticari çok türe özel leptin RIA kiti ile ölçümler yapmışlar aynı hayvanlarda leptin konsantrasyonunu yöntemlere göre sırasıyla koyunlarda 7.48 ng/ml ve 3.46 ng/ml (181), sığırlarda 5.9 ng/ml ve 2.4 ng/ml (162) olarak belirlemişlerdir. Ehrhardt ve arkadaşları (180) Holştayn sığırlarda leptin konsantrasyonunu koyun-spesifik RIA ile 5.4 ng/ml, çok türe özel RIA kiti ile 2.8 ng/ml bulmuşlardır. Değerlerin birbirinden oldukça farklı bulunmasına rağmen, incelenen süre içinde leptin konsantrasyonundaki değişimlerin benzer pikler içinde gözlenmesi nedeniyle iki metodun da leptin belirlemede uygun olduğu belirtilmiş, bununla beraber koyun-spesifik antijen kullanılarak yapılan ölçümlerin leptin ile beslenme ya da yağlılık gibi parametrelerdeki korelasyonu ortaya çıkarmada daha etkili olabileceği ileri sürülmüştür (162, 180, 181). İnsan ve sığırlarda plazma leptininin büyük oranda bireysel varyasyon gösterdiği, koyun ve diğer türlerde bu durumun tam olarak açık olmadığı belirtilmiştir (54). Ayrıca leptin konsantrasyonu ile cinsiyet farklılığının ilişkisini inceleyen çalışmalarda leptin konsantrasyonunun dişilerde erkeklere göre biraz daha yüksek olduğu bildirilmiştir (158, 180, 182). Çalışmada Esmer ve Holştayn ırkı danalar için belirlenen ortalama leptin konsantrasyonları (1.84-3.93 ng/ml) çok türe özel leptin RIA kiti ile elde edilmiş değerleri bildiren çalışmalarla (22, 162, 180) uygunluk göstermiştir.

Leptin konsantrasyonu iki ırk arasında sadece 12. ayda istatistiki açıdan önemli farka ($p<0.05$) sahipti ve istatistiksel önem göstermemekle birlikte tüm aylarda Holştayn danaların serum leptin konsantrasyonları Esmer danaların serum leptin konsantrasyonlarından biraz daha yüksekti (Tablo-4 ve Şekil-4).

İrk tipi ve cinsiyet karkas bölgeleri ya da intramuskular yağ depoları ve bu depoların yağ asidi kompozisyonunu etkileyen faktörlerdir (183). Holştayn ve Belçika Mavisı sığır ırklarında performans, plazma hormonları ve metabolitlerdeki değişiklikleri inceleyen Istasse ve arkadaşları (184) bu iki ırkın kas üretimi açısından birbirinden oldukça farklı ırklar olduğunu, hafif kashı tipte olan Holştayn sığırların Belçika Mavisı ırka göre daha zayıf et oranı, daha fazla yağ oranına sahip olduklarını belirtmişlerdir. Araştırmacılar bu ırklarda çeşitli parametrelerin yanı sıra insülin düzeylerini de ölçmüşler ve Holştayn sığırlarda daha yüksek bulmuşlardır. İnsülinin lipogenezisi artıran lipolizisi inhibe eden bir hormon olması nedeniyle daha yağlı karkas elde edilen Holştayn sığırlarda daha yüksek bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Delavaud ve arkadaşları (162) besili Şarole, besili

Holştayn ve zayıf Holştayn sığırlarda leptin konsantrasyonunu incelemişler, besili Holştayn sığırlarda leptin konsantrasyonlarının diğerlerine göre daha yüksek olduğunu, besili Şarole sığırların leptin konsantrasyonlarının da zayıf Holştayn sığırlarinkinden daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Buna göre leptin konsantrasyonunun ırktan çok vücut yağlılığı ile ilişkili olduğu kanısına varmışlardır. Bellman ve arkadaşları (185) da Şarole ve Holştayn sığır ırklarında leptin konsantrasyonlarını incelemişler, et tipi sığır ırklarından olan Şarolelere göre süt verim özelliği yüksek, sekresyon tipi ırk olan Holştayn sığırlarda leptin konsantrasyonunun daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumun sığırların yağ tutma özelliği ile ilgili olduğunu, et tipi Şarolelerin daha yüksek oranda kas oluşturmaları nedeniyle daha düşük yağ oranına ve bu nedenle daha düşük leptin konsantrasyonlarına sahip olduklarını ileri sürmüşlerdir. Geary ve arkadaşları (186) çeşitli melez sığırlarda leptin konsantrasyonlarının farklı olmadığını belirtmişlerdir. Angus, Brangus ve Brahman ırklarında yapılan çalışmalarda Anguslarda diğerlerine göre daha yüksek leptin konsantrasyonu saptandığı bildirilmiştir (175, 176).

Çalışmada incelenen Holştayn ve Esmer ırkının süt yönlü kültür ırkları arasında yer aldığı belirtilmekle birlikte Esmer ırk daha çok et yönlü kombine ırk olarak değerlendirilmektedir (187). Kombine verimli olan bu ırkta genç yaşta kas biriktirme kabiliyeti Holştayn ırka göre daha fazladır. Bu nedenle leptin konsantrasyonu Holştayn danalarda bu ırkın süt verim özelliği daha yüksek ve daha fazla vücut yağına sahip olan bir ırk olması nedeniyle biraz daha yüksek bulunmuş olabilir.

Çalışmada Esmer ve Holştayn danaların 6 aylıktan 12 aya kadar olan 7 aylık süre içinde belirlenen leptin konsantrasyonları kendi içinde karşılaştırıldı. Esmer danalarda 6., 7. ve 8. aylar ile 12. ay değerleri arasında $p < 0.05$ düzeyinde önem belirlenirken Holştayn danalarda aylara göre istatistiki öneme sahip bir farklılık belirlenmedi. Tablo-4 incelendiğinde genel olarak Esmer danalarda leptin konsantrasyonunda 6. aydan 12. aya doğru hafif bir düşme, Holştayn danalarda ise istatistiki açıdan önemli olmamakla birlikte hafif bir yükselme gözlenmektedir. Garcia ve arkadaşları (188) düvelerde leptin konsantrasyonunun özellikle puberteye doğru artmak üzere ilerleyen yaşla arttığını belirtmişlerdir. Block ve arkadaşlarının (189) yaptığı çalışmada, beslenme düzeyi iyi olan Holştayn buzağılarda leptin konsantrasyonunun ilerleyen yaşla arttığı bildirilmiştir. Thomas ve arkadaşlarının (175) çalışmalarında, Angus boğalarda leptin konsantrasyonlarının yaşla arttığı, Brangus ve Brahman ırklarda ise inceleme süresince önemli bir değişiklik olmadığı, son dönemde biraz düştüğü gözlenmiştir. Farklı metabolik tipteki sığırlarda büyüme farklılıkları ve hormonların incelendiği bir çalışmada (185)

Şarole ve Holştayn ırkı sığırlarda leptin konsantrasyonlarının 6 aylıktan 18 aylığa doğru hafifçe arttığı belirtilmiştir. Bildirilen bu bulgularla çalışmada Holştayn danalarda gözlenen hafif artış uygunluk göstermiştir.

Beslenme, sığırlar ve diğer memelilerde reproduktif gücün önemli bir belirleyicisidir. Bu nedenle reproduktif sistemin beslenme ve metabolik durumlara verdiği cevap besin elde edilen çeşitli türlerin reproduktif ve ekonomik verimini etkileyebilmektedir. Merkezi reproduktif aksisin kontrolü ile vücut kitle indeksi ya da adipozitler arasında kompleks ve tartışmalı ilişkiler bulunduğu ileri sürülmüş, bu ilişkinin bazı türlerde normal reproduktif siklusun sürdürülmesinde ve pubertenin başlama zamanının ayarlanmasında etkili olduğu, leptinin de metabolik durumu reproduktif merkeze ileten önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (3). Leptin insan ve çeşitli monogastrik türlerde enerji metabolizması, beslenme davranışı ve reproduksiyonun düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Sığır ve koyunlarda puberteyi de kapsayan önemli reproduktif olaylar dizisinde rol alabileceği ileri sürülmektedir. Leptin geni ekspresyonu ve dolaşım leptini bahar döneminin sonlarında ya da yaz döneminin başlarında puberteye ulaşan düvelerdeki seksüel olgunlaşma sırasında belirgin şekilde artmaktadır. İlâveten serum leptin konsantrasyonu olgun ineklerde yağlanmada meydana gelen değişimlerle birlikte kış döneminde yaz dönemi başına göre %30 daha fazla artmaktadır (3, 164).

Serum testosteron konsantrasyonu Esmer ırkı danalarda 0.73, 2.99, 3.39, 3.01, 4.94, 7.04, 7.73 ng/ml, Holştayn ırkı danalarda 5.27, 3.00, 2.87, 8.31, 9.40, 8.28, 6.44 ng/ml olarak belirlendi (Tablo-4). Testosteron konsantrasyonu çeşitli yaşlardaki sığırlarda 3.6-10.5 ng/ml (190), 5.7-8.0 ng/ml (191), 3.92 ng/ml (192) ve 4.0-10.0 ng/ml (175) olarak bildirilmiştir. Çalışmada elde edilen değerler Esmerlerde 6. ve 7. aylar, Holştayn danalarda 8. aydaki değerler dışında literatürlerde bildirilen değerler ile uygunluk göstermiştir. Testosteron konsantrasyonlarında iki ırk arasında sadece 9. ayda istatistiki açıdan önemli fark ($p<0.05$) vardır (Tablo-4 ve Şekil-5). Testosteron konsantrasyonu ırklar arasında farklılık gösterebilmektedir. Aynı şekilde beslenen ve aynı yaşlardaki Angus, Brangus ve Brahman boğalarda testosteron konsantrasyonları sırasıyla 10.0, 8.9 ve 4.0 ng/ml olarak bildirilmiştir (175).

Esmer ve Holştayn danaların 6 aylıktan 12 aylığa kadar olan 7 aylık süre içinde belirlenen testosteron konsantrasyonları kendi içinde karşılaştırıldığında Esmer danaların 6. ay ile 11. ve 12. ay değerleri arasında $p<0.01$ düzeyinde, Holştayn danaların 7. ve 8. aylar ile 10. ay değerleri arasında $p<0.05$ düzeyinde önemli farklılık olduğu gözlemlendi (Tablo-4). Angus, Brangus ve Brahman boğalarda yapılan çalışmada üç ırkta da çalışma

süresince testosteron konsantrasyonlarında artış olduğu bildirilmiştir (175). Moura ve arkadaşlarının (193) çalışmasında Angus boğalarda testosteron düzeylerinin özellikle 9. ayda yükselerek pik yaptığı, 12. aya doğru tekrar düşüş gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada Holştayn danalarda testosteron konsantrasyonu 9. ve 10. aylarda birden yükselmiş, 11. ve 12. aylarda ise tekrar düşmeye başlamıştır. Esmerlerde ise testosteron konsantrasyonundaki yükselme bir ay daha geç yani 11. ve 12. aylarda gözlenmektedir (Tablo-4). Testosteron konsantrasyonu puberteye yaklaştığında artmaktadır (194). Esmer ve Holştayn danalarda gözlenen bu farklılık puberte dönemi ile ilgili olabilir.

Leptinin rodent ve insan reproduksiyonunda önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Testiküler dokuda leptin reseptörleri bulunmaktadır. Leptin ve testosteron konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulunduğu ileri sürülmüştür (195). Leptinin *in vitro* olarak rat testislerinde testosteron salgılanmasını inhibe ettiği ve bu etkinin besinsel durumdan bağımsız olduğu bildirilmiştir (196, 197). Thomas ve arkadaşları (175) ise Angus, Brangus ve Brahman ırkı boğalarda yaptıkları çalışmada leptin ve testosteron konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada Esmer ve Holştayn danalarda 7 aylık süre içinde belirlenen leptin ve testosteron konsantrasyonları arasında istatistiki öneme sahip bir korelasyon saptanmadı (Tablo-5 ve Tablo-6). Holştayn danalarda 6. aydan 12. aya doğru leptin konsantrasyonları ve testosteron konsantrasyonlarında artma gözlendi (Tablo-4). Bu bulgu Thomas ve arkadaşlarının (175) çalışması ile uygunluk göstermiştir.

Aylara göre sırasıyla plazma glukoz konsantrasyonları Esmer ırkı danalarda 94.90, 86.15, 82.66, 69.74, 62.90, 66.59, 71.67 mg/dl, Holştayn ırkı danalarda 105.64, 101.91, 80.58, 70.85, 68.46, 62.79, 72.06 mg/dl olarak saptandı ve iki ırkın glukoz konsantrasyonları arasında bir fark bulunmadı (Tablo-4 ve Şekil-6).

Glukoz konsantrasyonu çeşitli literatürlerde farklı sığır ırkları için 68 mg/dl (162), 49.8 ve 65.3 mg/dl (176), 107.5, 134.2, ve 115.4 mg/dl (175) olarak bildirilmiştir. Çalışmada Esmer ve Holştayn danalar için belirlenen değerler 62.79 ile 105.64 mg/dl arasında değişmektedir ve bu değerler genel olarak literatürlerde bildirilen değerlerle benzerlik göstermektedir. Esmer danaların plazma glukoz konsantrasyonlarında 6. ay değerleri ile 9, 10, 11, 12. ay değerleri, 7. ay değerleri ile 10. ay değerleri arasında $p < 0.001$ düzeyinde, Holştayn danaların plazma glukoz konsantrasyonlarında 6. ay değerleri ile 8, 9, 10, 11, 12. ay değerleri arasında, ayrıca 7. ay değerleri ile 9, 10, 11, 12. ay değerleri arasında $p < 0.001$ düzeyinde önemli farklılık saptandı (Tablo-4). Ruminantlarda çeşitli fizyolojik durumlar, reproduksiyon durumu, beslenme, yaş, iklim, ırk gibi faktörlerin

glukoz konsantrasyonunu etkilediği bildirilmiştir (198-200). Thomas ve arkadaşlarının (175) çalışmasında glukoz konsantrasyonları zamanla değişmiş ve besi dönemi sonuna doğru düşüş göstermiştir. Ayrıca aynı çalışmada glukoz konsantrasyonu ırklar arasında farklı bulunmuş ve Brangus boğalarda elde edilen değerlerin Angus ve Brahmanlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Istasse ve arkadaşlarının (184) çalışmasında Belçika Mavisi ve Holştayn ırkı sığırlarda glukoz konsantrasyonunun ırklar arasında farklı bulunmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada da glukoz konsantrasyonu ırklar arasında fark göstermemiş ve ilerleyen aylarda başlangıç değerine göre daha düşük belirlenmiştir (Şekil-6, Tablo-4) .

Leptin ve glukoz arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Subkutan leptin verilmesinin ratlarda plazma glukoz konsantrasyonunu düşürdüğü bildirilmiştir (201). Diğer yandan koyunlara i.c.v. leptin verilen başka bir çalışmada leptinin glukoz konsantrasyonu üzerine etkili olmadığı belirtilmiştir (202). Tokuda ve arkadaşları (159) koyunlarda yaptıkları çalışmada, leptinin ancak uzun süreli olarak verilmesiyle glukoz konsantrasyonunun düştüğünü, kısa süreli olarak verilmesiyle ise etkili olmadığını ileri sürmüşlerdir. Block ve arkadaşlarının (189) çalışmasında ise sığırlarda leptin konsantrasyonunun glukoz konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterme eğiliminde olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada glukoz konsantrasyonu ile leptin konsantrasyonu arasında istatistiki açıdan önemli derecede bir korelasyon gözlenmedi (Tablo-5 ve Tablo-6).

Canlı ağırlık kazancı ve yemden yararlanma kabiliyeti sığır besiciliğinde üzerinde durulması gereken en önemli iki karakterdir. Besiye alınan hayvanlar ne kadar hızlı canlı ağırlık kazanırlarsa ve yemden yararlanma kabiliyetleri ne kadar iyi olursa, diğer bir deyişle bir hayvan ne kadar az yemle bir kg canlı ağırlık kazanırsa sığır besiciliği ekonomik yönden o kadar iyi olur. Türkiye’de sayısal olarak en fazla olan iki kültür ırkının (Esmer ve Holştayn) günlük ortalama canlı ağırlık artışları ile yemden yararlanma kabiliyetleri birbirine benzemektedir ve iki ırk karşılaştırıldığında Esmer ırk biraz daha iyi yemden yararlanma kabiliyetine sahiptir (203).

Aylık canlı ağırlık kazançları Esmer ve Holştayn danalarda sırasıyla 29.28, 22.00, 36.57, 39.28, 32.14, 40.71, 40.00 kg ve 40.71, 27.85, 27.14, 36.42, 45.00, 48.57, 35.71 kg yemden yararlanma oranları 5.38, 7.85, 5.47, 5.80, 10.49, 7.42, 7.96 ve 4.19, 6.41, 7.90, 6.89, 6.03, 6.32, 9.27 olarak hesaplandı (Tablo-4). İki ırkın canlı ağırlık kazancı ve yemden yararlanma oranları arasındaki farklılık 8. ayda sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.01$ düzeyinde önemliydi (Tablo-4 , Şekil-7 ve Şekil-8).

Esmer danalarda aylara göre canlı ağırlık kazançları değerlendirildiğinde 7. ay ile 11. ay verileri arasında $p<0.05$ düzeyinde önemli farklılık olduğu gözlemlendi. Yemden yararlanma oranlarında aylara göre istatistikî öneme sahip bir farklılık saptanmadı. Holştayn danalarda canlı ağırlık kazançlarında 6. ay ile 12. ay verileri arasında $p<0.05$ düzeyinde, yemden yararlanma oranlarında 6. ay ile 8. ve 12. ay verileri arasında $p<0.05$ düzeyinde önemli farklılık saptandı (Tablo-4). Thomas ve arkadaşlarının çalışmasında (175) canlı ağırlık, günlük canlı ağırlık artışı ile leptin konsantrasyonu arasında korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. Leon ve arkadaşları (178) düvelerde vücut ağırlığı ve ağırlık kazancının leptin konsantrasyonu ile pozitif ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada her iki ırkta da leptin konsantrasyonu ile canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma arasında korelasyon saptanmadı (Tablo-5 ve 6).

Sığırlarda fertilité ölçümleri arasında skrotum çevresi ölçümünün çeşitli avantajları vardır. Skrotum çevresi ölçümü kolaydır ve pahalı değildir. Skrotum çevresi ile büyüme özellikleri ve semen kalitesi arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (204).

Deneme süresince aylık cidago yükseklikleri Esmer ve Holştayn danalarda sırasıyla 98.00, 103.71, 107.71, 110.86, 113.86, 118.29, 120.43 cm ve 103.43, 110.00, 113.14, 117.29, 120.43, 123.86, 127.00 cm, skrotum çevresi sırasıyla 20.14, 23.21, 25.14, 27.71, 29.64, 31.42, 32.42 cm ve 20.78, 23.14, 24.78, 27.57, 29.71, 31.21, 33.50 cm olarak belirlendi (Tablo-4). İki ırkın cidago yüksekliklerinde 7., 11. ve 12. aylarda $p<0.01$; 8., 9. ve 10. aylarda ise $p<0.05$ düzeyinde önemli farklar bulunurken skrotum çevrelerinde istatistiksel önem saptanmadı (Tablo-4, Şekil-9 ve Şekil-10).

Esmer danalarda cidago yüksekliklerinde 9. ile 10. ve 11. ile 12. aylar dışında tüm aylara ait veriler arasında $p<0.001$ düzeyinde önemli farklılık belirlendi. Skrotum çevrelerinde 6. ay ile 7, 8, 9, 10, 11, 12. ay arasında, 7. ve 8. aylar ile 9, 10, 11, 12. ayın verileri arasında, 9. ay ile 11, 12. ay ve 10. ay ile 12. ayın verileri arasında $p<0.001$ düzeyinde önemli farklılık saptandı (Tablo-4). Holştayn danalarda cidago yüksekliklerinde 6. ay ile 7, 8, 9, 10, 11, 12. ay verileri arasında, 7. ve 8. aylar ile 9, 10, 11 ve 12. ay verileri arasında, 9. ay ile 11. ve 12. ay verileri arasında, 10. ay ile 12. ay verileri arasında $p<0.001$ düzeyinde önemli farklılık gözlemlendi. Skrotum çevrelerinde 7. ile 8. ay ve 10. ile 11. aylar dışında tüm aylara ait ölçümler arasında $p<0.001$ düzeyinde önemli farklılık belirlendi (Tablo-4).

Brahman, Senepol, Tuli x Angus melezi boğaların büyüme, puberte ve karkas ağırlıklarının araştırıldığı çalışmada, cidago yükseklikleri 12 aylık yaşta sırasıyla üç ırkta 131, 123 ve 122 cm, skrotum çevresi 32.8, 31.5 ve 32.1 cm olarak belirtilmiştir. Brahman

x Angus melezi boğalarda cidago yüksekliğinin diğerlerine göre önemli derecede ($p<0.05$) fazla bulunduğu, skrotum çevresi ölçülerinde farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Karkas özellikleri incelendiğinde ise en yüksek yağ kalınlığının Brahman melezlerde bulunduğu belirtilmiştir. Vücut ağırlığı ile cidago yüksekliği arasında ilişki bulunduğu ve skrotum çevresinin ırk tipine göre biraz farklılık gösterdiği bildirilmiştir (205). Besi sığırlarında yapılan bir çalışmada skrotum çevresi 9 aylık ve 12 aylık yaşta sırasıyla 23.3 ve 30.0 cm olarak belirlenmiştir (190). Erişkin sığırlarda skrotum çevresi 32 cm olarak bulunmuştur (204). Angus, Brangus ve Brahman boğalarda cidago yükseklikleri sırasıyla 119, 123.2 ve 127.1 cm, skrotum çevreleri 31.5, 29.7 ve 25.8 cm olarak bildirilmiştir. Brahmanlarda cidago yüksekliğinin diğer iki ırka göre fazla, Anguslarda skrotum çevresinin diğer ırklara göre daha fazla bulunduğu, skrotum çevresi ile leptin konsantrasyonu arasında korelasyon gözlemlendiği belirtilmiştir (175). Cidago yükseklikleri ve skrotum çevrelerinde bu çalışmada da ırklar arasında farklılık gözlenmiş, testosteron konsantrasyonu ile cidago yüksekliği ve skrotum çevresi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş ve doğal olarak bu parametreler inceleme süresi içinde yaşla artmıştır.

Çalışmada Esmer danaların serum leptin konsantrasyonu ile cidago yüksekliği ve skrotum çevresi arasında $p<0.05$ düzeyinde negatif korelasyon gözlemlendi (Tablo-5). Bu bulgu Thomas ve arkadaşlarının (175) çalışmalarında elde ettikleri sonuçlar ile uyumlu değildir. Holştayn danalarda istatistiki öneme sahip olmamakla birlikte bu literatürle (175) uyumlu olarak leptin konsantrasyonu cidago yüksekliği ve skrotum çevresi ile pozitif ilişkili görünmektedir ve vücut ağırlığı ile birlikte artmaktadır (Tablo-6).

Çalışmada Holştayn danalarda Esmer danalardan biraz daha yüksek bulunan ve zamanla arttığı belirlenen serum leptin konsantrasyonlarının genel olarak büyüme ve reproduktif gelişme ile pozitif ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Esmer danalarda serum leptin konsantrasyonları ile diğer parametreler arasında Holştayn danalardaki bulguların tersi bulgular elde edilmesi bu ırkla ilgili daha farklı ve ayrıntılı araştırmaların yapılması gerektiğini düşündürmüştür. Esmer ırk kombine verimli olduğundan genç yaşta kas biriktirme kabiliyeti Holştayn ırka göre daha fazladır ve gözlenen farklılıkların bir nedeni de bu durum olabilir. İnsan ve diğer memelilerde özellikle enerji metabolizmasının koordinasyonu ve reproduktif gelişme ile ilgili olan leptinin çeşitli verimler elde edilen ruminantlardaki etkilerinin açığa kavuşturulması oldukça önemlidir ve çalışmada elde edilen veriler bu tür araştırmalara kaynak oluşturması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. BARB CR, HAUSMANE GJ, HOUSEKNECHT KL. Biology of leptin in the pig. *Domestic Animal Endocrinology*, 21: 297-317, 2001.
2. GOUMENOU AG, MATALLIOTAKIS IM, KOUMANTAKIS GE, PANIDIS DK. The role of leptin in fertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 106: 118-124, 2002.
3. WILLIAMS GL, AMSTALDEN M, GARCIA MR, STANKO RL, NIZIELSKI SE, MORRISON CD, KEISLER DH. Leptin and its role in the central regulation of reproduction in cattle. *Domestic Animal Endocrinology*, 23: 339-349, 2002.
4. BARB CR, BARRETT JB, KRAELING RR, RAMPACEK GB. Serum leptin concentrations, luteinizing hormone and growth hormone secretion during feed and metabolic fuel restriction in the prepubertal gilt. *Domestic Animal Endocrinology*, 20: 47-63, 2001.
5. AUWERX J, STAEELS B. Leptin. *The Lancet*, 351: 737-742, 1998.
6. GUERRE-MILLO M. Adipose tissue hormones. *Journal of Endocrinological Investigation*, 25: 855-861, 2002.
7. TEKER Z, ÖZER G, TOPALOĞLU K, MUNGAN NÖ, YÜKSEL B. Leptin yapı ve fizyolojisi. *Arşiv*, 11: 30-40, 2002.
8. AHIMA RS, PRABAKARAN D, MANTZOROS C, QU D, LOWELL B, MARATOS-FLIER E, FLIER JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382: 250-252, 1996.
9. MAGNI P, MARTINI L, MOTTA M. Leptin actions on the reproductive axis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86: 946-947, 2001.
10. HUANG L, LI C. Leptin: a multifunctional hormone. *Cell Research*, 10: 81-92, 2000.
11. VENIANT MM, LEBEL CP. Leptin: from animals to humans. *Current Pharmaceutical Design*, 9: 811-818, 2003.
12. WALLACE AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Annals of Clinical Biochemistry*, 37: 244-252, 2000.
13. HOUSEKNECHT KL, BAILE CA, MATTERI RL, SPURLOCKS ME. The biology of leptin: a review. *Journal of Animal Science*, 76: 1405-1420, 1998.
14. YU WH, KIMURA M, WALCZEWSKA A, KARANTH S, MCCANN SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proceedings of The National Academy Sciences of The United States of America*, 94: 1023-1028, 1997.
15. JIN L, BURGUERA BG, COUCE ME, SCHEITHAUER BW, LAMSAN J, EBERHARDT NL, KULIG E, LLOYD RV. Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84: 2903-2911, 1999.
16. BARB CR, KRAELING RR. Role of leptin in the regulation of gonadotropin secretion in farm animals. *Animal Reproduction Science*, 82-83: 155-167, 2004.
17. FRUHBECK G, JEBB SA, PRENTICE AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clinical Physiology*, 18: 399-419, 1998.
18. BAILE CA, DELLA-FERA MA, MARTIN RJ. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Annual Review of Nutrition*, 20: 105-127, 2000.
19. FRIEDMAN JM, HALAAS JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395: 763-770, 1998.

20. KARLSSON C. Leptin-a slimmer's dream that crashed? *The Journal of The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 12: 1-9, 2000.
21. CHA MC, JONES PJ. Dietary fat type and energy restriction interactively influence plasma leptin concentration in rats. *Journal of Lipid Research*, 39: 1655-1660, 1998.
22. CHELIKANI PK, AMBROSE JD, KEISLER DH, KENNELLY JJ. Effect of short term fasting on plasma concentrations of leptin and other hormones and metabolites in dairy cattle. *Domestic Animal Endocrinology*, 26: 33-48, 2004.
23. CHILLIARD Y, BONNET M, DELAVALD C, FAULCONNIER Y, LEROUX C, DJIANE J, BOCQUIER F. Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Domestic Animal Endocrinology*, 21: 271-295, 2001.
24. CHILLIARD Y, FERLAY A, FAULCONNIER Y, BONNET M, ROUEL J, BOCQUIER. Adipose tissue metabolism and its role in adaptations to undernutrition in ruminants. *Proceedings of The Nutrition Society*, 59: 127-134, 2000.
25. PINILLA L, SEOANE LM, GONZALEZ L, CARRO E, AGUILAR E, CASANUEVA FF, DIEGUEZ C. Regulation of serum leptin levels by gonadal function in rats. *European Journal of Endocrinology*, 140: 468-473, 1999.
26. WEGNER J, HUFF P, XIE CP, SCHNEIDER F, TEUSCHER F, MIR PS, MIR Z, KAZALA EC, WESELAKE RJ, ENDER K. Relationship of plasma leptin concentration to intramuscular fat content in beef from crossbred Wagyu cattle. *Canadian Journal of Animal Science*, 81: 451-457, 2001.
27. MORRISON CD, WOOD R, MCFADIN EL, WHITLEY NC, KEISLER DH. Effect of intravenous infusion of recombinant ovine leptin on feed intake and serum concentrations of GH, LH, insulin, IGF-1, cortisol, and thyroxine in growing prepubertal ewe lambs. *Domestic Animal Endocrinology*, 22: 103-112, 2002.
28. HOUSEKNECHT KL, PORTOCARRERO CP. Leptin and its receptors: regulators of whole-body energy homeostasis. *Domestic Animal Endocrinology*, 15: 457-475, 1998.
29. TRAYHURN P, DUNCAN JS, HOGGARD N, RAYNER DV. Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system? *Proceedings of the Nutrition Society*, 57: 413-419, 1998.
30. TRAYHURN P, DUNCAN JS, RAYNER DV. Acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. *Biochemical Journal*, 311: 729-733, 1995.
31. WAUTERS M, CONSIDINE RV, VAN GAAL LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *European Journal of Endocrinology*, 143: 293-311, 2000.
32. HATEMİ H. Leptin: Obezitenin genetik çözümü mü ? *Endokrinolojide Yönelişler*, 6: 168, 1997.
33. KENNEDY GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proceedings of The Royal Society of London B*, 140: 578-592, 1953.
34. HERVEY GR. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *Journal of Physiology*, 145: 336-352, 1958.
35. HAUSBERGER FX. Parabiosis and transplantation experiments in hereditarily obese mice. *Anatomical Record*, 130: 313-320, 1959.
36. COLEMAN DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*, 9: 294-298, 1973.

37. KIREL B, DOĞRUEL N. Yeni bir hormon: leptin. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*, 7: 421-423, 1998.
38. KARVONEN MK, PESONEN U, HEINONEN P, LAAKSO M, RISSANEN A, NAUKKARINEN H, VALVE R, UUSITUPA MI, KOULU M. Identification of new sequence variants in the leptin gene. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83: 3239-3242, 1998.
39. TARTAGLIA LA, DEMBSKI M, WENG X, DENG N, CULPEPPER J, DEVOS R, RICHARDS GJ, CAMPFIELD LA, CLARK FT, DEEDS J, MUIR C, SANKER S, MORIARTY A, MOORE KJ, SMUTKO JS, MAYS GG, WOOLF EA, MONROE CA, TEPPER RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 83: 1263-1271, 1995.
40. ASHWELL CM, CZERWINSKI SM, BROCHT DM, MCMURTRY JP. Hormonal regulation of leptin expression in broiler chickens. *American Journal of Physiology*, 276: 226-232, 1999.
41. TAOUIS M, DRIDI S, CASSY S, BENOMAR Y, RAVEN N, RIDEAU N, PICARD M, WILLIAMS J, GERTLER A. Chicken leptin: properties and actions. *Domestic Animal Endocrinology*, 21: 319-327, 2001.
42. CHEHAB FF, LIM ME, LU R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nature Genetics*, 12: 318-320, 1996.
43. MARGETIC S, GAZZOLA C, PEGG GG, HILL RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *International Journal of Obesity*, 26: 1407-1433, 2002.
44. FRIEDMAN JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutrition Reviews*, 60: 1-14, 2002.
45. MAGNI P, MOTTA M, MARTINI L. Leptin: a possible link between food intake, energy expenditure, and reproductive function. *Regulatory Peptides*, 92: 51-56, 2000.
46. HAVEL PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Current Opinion in Lipidology*, 13: 51-59, 2002.
47. CONSIDINE RV. Regulation of leptin production. *Endocrine & Metabolic Disorders*, 2: 357-363, 2001.
48. MANTZOROS CS, MOSCHOS SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clinical Endocrinology*, 49: 551-567, 1998.
49. PROLO P, WONG ML, LICINIO J. Leptin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 30: 1285-1290, 1998.
50. BARATTA M. Leptin-from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Medical Science Monitor*, 8: 282-292, 2002.
51. WANG J, LIU R, HAWKINS M, BARZILAI N, ROSSETTI L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature*, 393: 684-688, 1998.
52. SIEGRIST-KAISER CA, PAULI V, JUGE-AUBRY CE, BOSS O, PERNIN A, CHIN WW, CUSIN I, ROHNER-JEANRENAUD F, BURGER AG, ZAPF J, MEIER CA. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, 100: 2858-2864, 1997.
53. BARTNESS TJ, BAMSHAD M. Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat. *American Journal of Physiology*, 275: 1399-1411, 1998.

54. TOKUDA T, MATSUI T, YANO H. Effects of light and food on plasma leptin concentrations in ewes. *Animal Science*, 71: 235-242, 2000.
55. MASTRONARDI CA, WALCZEWSKA A, YU WH, KARANTH S, PARLOW AF, MCCANN SM. The possible role of prolactin in the circadian rhythm of leptin secretion in male rats. *Society for Experimental Biology and Medicine*, 224: 152-158, 2000.
56. COLEMAN RA, HERRMANN TS. Nutritional regulation of leptin in humans. *Diabetologia*, 42: 639-646, 1999.
57. BRUNNER L, NICK HP, CUMIN F, CHIESI M, BAUM HP, WHITEBREAD S, STRICKER-KRONGRAD A, LEVENS N. Leptin is a physiologically important regulator of food intake. *International Journal of Obesity*, 21: 1152-1160, 1997.
58. BADO A, LEVASSEUR S, ATTOUB S, KERMORGANT S, LAIGNEAU JP, BORTOLUZZI MN, MOIZO L, LEHY T, GUERRE-MILLO M, LE MARCHAND-BRUSTEL Y, LEWIN MJ. The stomach is a source of leptin. *Nature*, 394: 790-793, 1998.
59. DALLONGEVILLE J, HECQUET B, LEBEL P, EDME JL, LE FUR C, FRUCHART JC, AUWERX J, ROMON M. Short term response of circulating leptin to feeding and fasting in man: influence of circadian cycle. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 22: 728-733, 1998.
60. PATEL BK, KOENIG JI, KAPLAN LM, HOOI SC. Increase in plasma leptin and Lep mRNA concentrations by food intake is dependent on insulin. *Metabolism*, 47: 603-607, 1998.
61. LEVY JR, LEGALL-SALMON E, SANTOS M, PANDAK WM, STEVENS W. Effect of enteral versus parenteral nutrition on leptin gene expression and release into the circulation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 237: 98-102, 1997.
62. HAVEL PJ, KASIM-KARAKAS S, DUBUC GR, MUELLER W, PHINNEY SD. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nature Medicine*, 2: 949-950, 1996.
63. RUSSELL CD, PETERSEN RN, RAO SP, RICCI MR, PRASAD A, ZHANG Y, BROLIN RE, FRIED SK. Leptin expression in adipose tissue from obese humans: depot-specific regulation by insulin and dexamethasone. *American Journal of Physiology*, 275: 507-515, 1998.
64. WABITSCH M, JENSEN PB, BLUM WF, CHRISTOFFERSEN CT, ENGLARO P, HEINZE E, RASCHER W, TELLER W, TORNQVIST H, HAUNER H. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*, 45: 1435-1438, 1996.
65. ELIMAM A, KNUTSSON U, BRONNEGARD M, STIERNA P, ALBERTSSON-WIKLAND K, MARCUS C. Variations in glucocorticoid levels within the physiological range affect plasma leptin levels. *European Journal Endocrinology*, 139: 615-620, 1998.
66. LEAL-CERRO A, CONSIDINE RV, PEINO R, VENEGAS E, ASTORGA R, CASANUEVA FF, DIEGUEZ C. Serum immunoreactive-leptin levels are increased in patients with Cushing's syndrome. *Hormone and Metabolic Research*, 28: 711-713, 1996.
67. SALADIN R, DE VOS P, GUERRE-MILLO M, LETURQUE A, GIRARD J, STAELS B, AUWERX J. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*, 377: 527-529, 1995.

68. MUELLER WM, GREGOIRE FM, STANHOPE KL, MOBBS CV, MIZUNO TM, WARDEN CH, STERN JS, HAVEL PJ. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology*, 139: 551-558, 1998.
69. CONSIDINE RV, NYCE MR, KOLACZYNSKI JW, ZHANG PL, OHANNESIAN JP, MOORE JH JR, FOX JW, CARO JF. Dexamethasone stimulates leptin release from human adipocytes: unexpected inhibition by insulin. *Journal of Cellular Biochemistry*, 65: 254-258, 1997.
70. LICINIO J, NEGRAO AB, MANTZOROS C, KAKLAMANI V, WONG ML, BONGIORNO PB, NEGRO PP, MULLA A, VELDHUIS JD, CEARNAL L, FLIER JS, GOLD PW. Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: clinical implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83: 4140-4147, 1998.
71. DEMERATH EW, TOWNE B, WISEMANDLE W, BLANGERO J, CHUMLEA WC, SIERVOGEL RM. Serum leptin concentration, body composition, and gonadal hormones during puberty. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 23: 678-685, 1999.
72. MACHINAL F, DIEUDONNE MN, LENEVEU MC, PECQUERY R, GIUDICELLI Y. *In vivo* and *in vitro* ob gene expression and leptin secretion in rat adipocytes: evidence for a regional specific regulation by sex steroid hormones. *Endocrinology*, 140: 1567-1574, 1999.
73. SESMILO G, CASAMITJANA R, HALPERIN I, GOMIS R, VILARDELL E. Role of thyroid hormones on serum leptin levels. *European Journal of Endocrinology*, 139: 428-430, 1998.
74. ISOZAKI O, TSUSHIMA T, MIYAKAWA M, NOZOE Y, DEMURA H, SEKI H. Growth hormone directly inhibits leptin gene expression in visceral fat tissue in fatty Zucker rats. *Journal of Endocrinology*, 161: 511-516, 1999.
75. SYED MA, THOMPSON MP, PACHUCKI J, BURMEISTER LA. The effect of thyroid hormone on size of fat depots accounts for most of the changes in leptin mRNA and serum levels in the rat. *Thyroid*, 9: 503-512, 1999.
76. FUKUDA H, IRITANI N. Transcriptional regulation of leptin gene promoter in rat. *FEBS Letters*, 455: 165-169, 1999.
77. HE Y, CHEN H, QUON MJ, REITMAN M. The mouse obese gene. Genomic organization, promoter activity, and activation by CCAAT/enhancer-binding protein alpha. *Journal of Biological Chemistry*, 270: 28887-28891, 1995.
78. JENSEN MD, MOLLER N, NAIR KS, EISENBERG P, LANDT M, KLEIN S. Regional leptin kinetics in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69: 18-21, 1999.
79. CUMIN F, BAUM HP, LEVENS N. Mechanism of leptin removal from the circulation by the kidney. *Journal of Endocrinology*, 155: 577-585, 1997.
80. CUMIN F, BAUM HP, DE GASPARO M, LEVENS N. Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 21: 495-504, 1997.
81. MEYER C, ROBSON D, RACKOVSKY N, NADKARNI V, GERICH J. Role of the kidney in human leptin metabolism. *American Journal of Physiology*, 273: 903-907, 1997.
82. ZENG J, PATTERSON BW, KLEIN S, MARTIN DR, DAGOGO-JACK S, KOHRT WM, MILLER SB, LANDT M. Whole body leptin kinetics and renal metabolism *in vivo*. *American Journal of Physiology*, 273: 1102-1106, 1997.

83. CUMIN F, BAUM HP, LEVENS N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 20: 1120-1126, 1996.
84. ZIYLAN Z. Merkezi sinir sisteminde leptin transportu. *Genel Tıp Dergisi*, 13: 15-21, 2003.
85. TARTAGLIA LA. The leptin receptor. *The Journal of Biological Chemistry*, 272: 6093-6096, 1997.
86. MORTON NM, EMILSSON V, LIU YL, CAWTHORNE MA. Leptin action in intestinal cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 273: 26194-26201, 1998.
87. ZABEAU L, LAVENS D, PEELMAN F, EYCKERMAN S, VANDEKERCKHOVE J, TAVERNIER J. The ins and outs of leptin receptor activation. *Federation of European Biochemical Societies*, 546: 45-50, 2003.
88. CARVALHEIRA JB, SILOTO RM, IGNACCHITTI I, BRENELLI SL, CARVALHO CR, LEITE A, VELLOSO LA, GONTIJO JA, SAAD MJ. Insulin modulates leptin-induced STAT3 activation in rat hypothalamus. *FEBS Letters*, 500: 119-124, 2001.
89. BATES SH, STEARNS WH, DUNDON TA, SCHUBERT M, TSO AW, WANG Y, BANKS AS, LAVERY HJ, HAQ AK, MARATOS-FLIER E, NEEL BG, SCHWARTZ MW, MYERS MG. STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature*, 421: 856-859, 2003.
90. HAKANSSON ML, HULTING AL, MEISTER B. Expression of leptin receptor mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus-relationship with NPY neurones. *NeuroReport*, 7: 3087-3092, 1996.
91. JACOB RJ, DZIURA J, MEDWICK MB, LEONE P, CAPRIO S, DURING M, SHULMAN GI, SHERWIN RS. The effect of leptin is enhanced by microinjection into the ventromedial hypothalamus. *Diabetes*, 46: 150-152, 1997.
92. SATOH N, OGAWA Y, KATSUURA G, HAYASE M, TSUJI T, IMAGAWA K, YOSHIMASA Y, NISHI S, HOSODA K, NAKAO K. The arcuate nucleus as a primary site of satiety effect of leptin in rats. *Neuroscience Letters*, 224: 149-152, 1997.
93. BASKIN DG, SEELEY RJ, KUIJPER JL, LOK S, WEIGLE DS, ERICKSON JC, PALMITER RD, SCHWARTZ MW. Increased expression of mRNA for the long form of the leptin receptor in the hypothalamus is associated with leptin hypersensitivity and fasting. *Diabetes*, 47: 538-543, 1998.
94. CHARBONNEAU C, BAI F, RICHARDS BS, ARGYROPOULOS G. Central and peripheral interactions between the agouti-related protein and leptin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 319: 518-524, 2004.
95. KRISTENSEN P, JUDGE ME, THIM L, RIBEL U, CHRISTJANSEN KN, WULFF BS, CLAUSEN JT, JENSEN PB, MADSEN OD, VRANG N, LARSEN PJ, HASTRUP S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*, 393: 72-76, 1998.
96. MERCER JG, MOAR KM, FINDLAY PA, HOGGARD N, ADAM CL. Association of leptin receptor (OB-Rb), NPY and GLP-1 gene expression in the ovine and murine brainstem. *Regulatory Peptides*, 75-76: 271-278, 1998.
97. SAHU A, KALRA PS, KALRA SP. Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide Y concentrations in the paraventricular nucleus. *Peptides*, 9: 83-86, 1988.

98. KOTZ CM, BRIGGS JE, POMONIS JD, GRACE MK, LEVINE AS, BILLINGTON CJ. Neural site of leptin influence on neuropeptide Y signaling pathways altering feeding and uncoupling protein. *American Journal of Physiology*, 275: 478-484, 1998.
99. SCHWARTZ MW, BASKIN DG, BUKOWSKI TR, KUIJPER JL, FOSTER D, LASSER G, PRUNKARD DE, PORTE D JR, WOODS SC, SEELEY RJ, WEIGLE DS. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes*, 45: 531-535, 1996.
100. STEPHENS TW, BASINSKI M, BRISTOW PK, BUE-VALLESKEY JM, BURGETT SG, CRAFT L, HALE J, HOFFMANN J, HSIUNG HM, KRIAUCIUNAS A. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*, 377: 530-532, 1995.
101. GLOWA JR, BARRETT JE, RUSSELL J, GOLD PW. Effects of corticotropin releasing hormone on appetitive behaviors. *Peptides*, 13: 609-621, 1992.
102. NISHIYAMA M, MAKINO S, ASABA K, HASHIMOTO K. Leptin effects on the expression of type-2 CRH receptor mRNA in the ventromedial hypothalamus in the rat. *Journal of Neuroendocrinology*, 11: 307-314, 1999.
103. UEHARA Y, SHIMIZU H, OHTANI K, SATO N, MORI M. Hypothalamic corticotropin-releasing hormone is a mediator of the anorexigenic effect of leptin. *Diabetes*, 47: 890-893, 1998.
104. BROWN KS, GENTRY RM, ROWLAND NE. Central injection in rats of alpha-melanocyte-stimulating hormone analog: effects on food intake and brain Fos. *Regulatory Peptides*, 78: 89-94, 1998.
105. MIZUNO TM, KLEOPOULOS SP, BERGEN HT, ROBERTS JL, PRIEST CA, MOBBS CV. Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin. *Diabetes*, 47: 294-297, 1998.
106. ROSSI M, KIM MS, MORGAN DG, SMALL CJ, EDWARDS CM, SUNTER D, ABUSNANA S, GOLDSTONE AP, RUSSELL SH, STANLEY SA, SMITH DM, YAGALOFF K, GHATEI MA, BLOOM SR. A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone *in vivo*. *Endocrinology*, 139: 4428-4431, 1998.
107. HARDIE LJ, RAYNER DV, HOLMES S, TRAYHURN P. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (fa/fa) rats as measured by ELISA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 223: 660-665, 1996.
108. HAYNES WG, MORGAN DA, WALSH SA, MARK AL, SIVITZ WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *Journal of Clinical Investigation*, 100: 270-278, 1997.
109. SCARPACE PJ, MATHENY M. Leptin induction of UCP1 gene expression is dependent on sympathetic innervation. *American Journal of Physiology*, 275: 259-264, 1998.
110. MINOKOSHI Y, HAQUE MS, SHIMAZU T. Microinjection of leptin into the ventromedial hypothalamus increases glucose uptake in peripheral tissues in rats. *Diabetes*, 48: 287-291, 1999.
111. THONG FSL, GRAHAM TE. Leptin and reproduction: is it a critical link between adipose tissue, nutrition, and reproduction? *Canadian Journal of Applied Physiology*, 24: 317-336, 1999.

112. CAPRIO M, FABBRINI E, ISIDORI AM, AVERSA A, FABBRINI A. Leptin in reproduction. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 12: 65-72, 2001.
113. DULLOO AG, STOCK MJ, SOLINAS G, BOSS O, MONTANI JP, SEYDOUX J. Leptin directly stimulates thermogenesis in skeletal muscle. *FEBS Letters*, 515: 109-113, 2002.
114. CHAN JL, MANTZOROS CS. Leptin and hypothalamic-pituitary regulation of the gonadotropin-gonadal axis. *Pituitary*, 4: 87-92, 2001.
115. MCCANN SM, KARANTH S, MASTRONARDI CA, DEES WL, CHILDS G, MILLER B, SOWER S, YU WH. Control of gonadotropin secretion by follicle-stimulating hormone-releasing factor, luteinizing hormone-releasing hormone, and leptin. *Archives of Medical Research*, 32: 476-485, 2001.
116. CARRO E, SENARIS R, CONSIDINE RV, CASANUEVA FF, DIEGUEZ C. Regulation of *in vivo* growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology*, 138: 2203-2206, 1997.
117. TANNENBAUM GS, GURD W, LAPOINTE M. Leptin is a potent stimulator of spontaneous pulsatile growth hormone (GH) secretion and the GH response to GH-releasing hormone. *Endocrinology*, 139: 3871-3875, 1998.
118. QUINTELA M, SENARIS R, HEIMAN ML, CASANUEVA FF, DIEGUEZ C. Leptin inhibits *in vitro* hypothalamic somatostatin secretion and somatostatin mRNA levels. *Endocrinology*, 38: 5641-5644, 1997.
119. CARRO E, SENARIS RM, SEOANE LM, FROHMAN LA, ARIMURA A, CASANUEVA FF, DIEGUEZ C. Role of growth hormone (GH)-releasing hormone and somatostatin on leptin-induced GH secretion. *Neuroendocrinology*, 69: 3-10, 1999.
120. MALENDOWICZ LK, NUSSDORFER GG, MARKOWSKA A. Effects of recombinant murine leptin on steroid secretion of dispersed rat adrenocortical cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 63: 123-125, 1997.
121. PRALONG FP, RODUIT R, WAEBER G, CASTILLO E, MOSIMANN F, THORENS B, GAILLARD RC. Leptin inhibits directly glucocorticoid secretion by normal human and rat adrenal gland. *Endocrinology*, 139: 4264-4268, 1998.
122. JEANRENAUD B, JEANRENAUD R. Nöropetidler ve leptinin besin alımı ve obezitedeki rolü. Editör: DURSUN N, *International Textbook of Obesity*, 1 baskı, AND Danışmanlık & Yayıncılık, İstanbul, sayfa 101-112, 2002.
123. HARRIS RB. Acute and chronic effects of leptin on glucose utilization in lean mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 245: 502-509, 1998.
124. SIVITZ WI, FINK BD, DONOHOU PA. Fasting and leptin modulate adipose and muscle uncoupling protein: divergent effects between messenger ribonucleic acid and protein expression. *Endocrinology*, 140: 1511-1519, 1999.
125. ZHAO J, UNELIUS L, BENGTSSON T, CANNON B, NEDERGAARD J. Coexisting beta-adrenoceptor subtypes: significance for thermogenic process in brown fat cells. *American Journal of Physiology*, 267: 969-979, 1994.
126. CUSIN I, ZAKRZEWSKA KE, BOSS O, MUZZIN P, GIACOBINO JP, RICQUIER D, JEANRENAUD B, ROHNER-JEANRENAUD F. Chronic central leptin infusion enhances insulin-stimulated glucose metabolism and favors the expression of uncoupling proteins. *Diabetes*, 47: 1014-1019, 1998.
127. WANG ZW, ZHOU YT, LEE Y, HIGA M, KALRA SP, UNGER RH. Hyperleptinemia depletes fat from denervated fat tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 260: 653-657, 1999.

128. SHIMABUKURO M, KOYAMA K, CHEN G, WANG MY, TRIEU F, LEE Y, NEWGARD CB, UNGER RH. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94: 4637-4641, 1997.
129. KAMOHARA S, BURCELIN R, HALAAS JL, FRIEDMAN JM, CHARRON MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*, 389: 374-377, 1997.
130. ZIERATH JR, FREVERT EU, RYDER JW, BERGGREN PO, KAHN BB. Evidence against a direct effect of leptin on glucose transport in skeletal muscle and adipocytes. *Diabetes*, 47: 1-4, 1998.
131. WANG JL, CHINOOKOSWONG N, SCULLY S, QI M, SHI ZQ. Differential effects of leptin in regulation of tissue glucose utilization in vivo. *Endocrinology*, 140: 2117-2124, 1999.
132. MUOIO DM, DOHM GL, FIEDOREK FT, TAPSCOTT EB, COLEMAN RA, DOHN GL. Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes*, 46: 1360-1363, 1997.
133. FRUHBECK G, SALVADOR J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetologia*, 43: 3-12, 2000.
134. MUZUMDAR R, MA X, YANG X, ATZMON G, BERNSTEIN J, KARKANIAS G, BARZILAI N. Physiologic effect of leptin on insulin secretion is mediated mainly through central mechanisms. *The FASEB Journal*, 17: 1130-1132, 2003.
135. KIEFFER TJ, HABENER JF. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 278: 1-14, 2000.
136. EMILSSON V, LIU YL, CAWTHORNE MA, MORTON NM, DAVENPORT M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes*, 46: 313-316, 1997.
137. MORTON NM, EMILSSON V, DE GROOT P, PALLETT AL, CAWTHORNE MA. Leptin signalling in pancreatic islets and clonal insulin-secreting cells. *Journal of Molecular Endocrinology*, 22: 173-184, 1999.
138. MIZUNO A, MURAKAMI T, OTANI S, KUWAJIMA M, SHIMA K. Leptin affects pancreatic endocrine functions through the sympathetic nervous system. *Endocrinology*, 139: 3863-3870, 1998.
139. CUNNINGHAM MJ, CLIFTON DK, STEINER RA. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biology of Reproduction*, 60: 216-222, 1999.
140. BARASH IA, CHEUNG CC, WEIGLE DS, REN H, KABIGTING EB, KUIJPER JL, CLIFTON DK, STEINER RA. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*, 137: 3144-3314, 1996.
141. SMITH GD, JACKSON LM, FOSTER DL. Leptin regulation of reproductive function and fertility. *Theriogenology*, 57: 73-86, 2002.
142. SMALL CJ, STANLEY SA, BLOOM SR. Appetite control and reproduction: leptin and beyond. *Seminars in Reproductive Medicine*, 20: 389-398, 2002.
143. SPICER LJ. Leptin: a possible metabolic signal affecting reproduction. *Domestic Animal Endocrinology*, 21: 251-270, 2001.
144. CHEHAB FF. Leptin as a regulator of adipose mass and reproduction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 21: 309-314, 2000.
145. SCHNEIDER JE, ZHOU D, BLUM RM. Leptin and metabolic control of reproduction. *Hormones and Behavior*, 37: 306-326, 2000.

146. AHIMA RS, DUSHAY J, FLIER SN, PRABAKARAN D, FLIER JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *Journal of Clinical Investigation*, 99: 391-395, 1997.
147. MACAJOVA M, LAMOSOVA D, ZEMAN M. Role of leptin in farm animals: a review. *Journal Veterinary Medicine A*, 51: 157-166, 2004.
148. SEMPERE MT, BARREIRO ML. Leptin in male reproduction: the testis paradigm. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 188: 9-13, 2002.
149. DUGGAL PS, VAN DER HOEK KH, MILNER CR, RYAN NK, ARMSTRONG DT, MAGOFFIN DA, NORMAN RJ. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology*, 141: 1971-1976, 2000.
150. JUGE-AUBRY CE, MEIER CA. Immunomodulatory actions of leptin. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 194: 1-7, 2002.
151. HIROSE H, SAITO I, KAWAI T, NAKAMURA K, MARUYAMA H, SARUTA T. Serum leptin level: possible association with haematopoiesis in adolescents, independent of body mass index and serum insulin. *Clinical Science*, 94: 633-636, 1998.
152. MATARESE G, SANNA V, FONTANA S, ZAPPACOSTA S. Leptin as a novel therapeutic target for immune intervention. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 1: 13-22, 2002.
153. FANTUZZI G, FAGGIONI R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *Journal of Leukocyte Biology*, 68: 437-446, 2000.
154. GRUNFELD C. Leptin and the immunosuppression of malnutrition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87: 3038-3039, 2002.
155. CASABIELL X, PINEIRO V, TOME MA, PEINO R, DIEGUEZ C, CASANUEVA FF. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82: 4270-4273, 1997.
156. HASSINK SG, DE LANCEY E, SHESLOW DV, SMITH-KIRWIN SM, O'CONNOR DM, CONSIDINE RV, OPENTANOVA I, DOSTAL K, SPEAR ML, LEEF K, ASH M, SPITZER AR, FUNANAGE VL. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics*, 100: 1-6, 1997.
157. HARIGAYA A, NAGASHIMA K, NAKO Y, MORIKAWA A. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82: 3281-3284, 1997.
158. BLACHE D, TELLAM RL, CHAGAS LM, BLACKBERRY MA, VERCOE PE, MARTIN GB. Level of nutrition affects leptin concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in sheep. *Journal of Endocrinology*, 165: 625-637, 2000.
159. TOKUDA T, MATSUI T, ITO J, TORII S, YANO H. The changes in body weight and plasma metabolite levels during leptin injection are caused by the reduction of food intake in sheep. *Animal Science*, 70: 343-348, 2000.
160. TOKUDA T, DELAUAUD C, CHILLIARD Y. Effects of dietary energy levels on plasma leptin in sheep. *Animal Science Journal*, 73: 471-478, 2002.
161. ESTIENNE MJ, HARPER AF, BARB CR, AZAIN MJ. Concentrations of leptin in serum and milk collected from lactating sows differing in body condition. *Domestic Animal Endocrinology*, 19: 275-280, 2000.
162. DELAUAUD C, FERLAY A, FAULCONNIER Y, BOCQUIER F, KANN G, CHILLIARD Y. Plasma leptin concentration in adult cattle: effects of breed, adiposity, feeding level, and meal intake. *Journal of Animal Science*, 80: 1317-1328, 2002.

163. MINTON JE, BINDEL DJ, DROUILLARD JS, TITGEMEYER EC, GRIEGER DM, HILL CM. Serum leptin is associated with carcass traits in finishing cattle. *Journal of Animal Science*, 76: 231, 1998.
164. GARCIA MR, AMSTALDEN M, WILLIAMS SW, STANKO RL, MORRISON CD, KEISLER DH, NIZIELSKI SE, WILLIAMS GL. Serum leptin and its adipose gene expression during pubertal development, the estrous cycle, and different seasons in cattle. *Journal of Animal Science*, 80: 2158-2167, 2003.
165. AKKILIÇ M, SÜRMEEN S. Yem maddeleri ve hayvan besleme laboratuvar kitabı, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları: 357, Ders Kitabı: 225, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, sayfa 85-125, 1979.
166. ARPACIK R. Sığır yetiştiriciliği, Uludağ Üniversitesi Yayınları: 6-004-0056, Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa, sayfa 91-102, 1982.
167. İLERİ İK, AK K, PABUCCUOĞLU S, BİRLER S. Evcil hayvanlarda reproduksiyon ve sun'î tohumlama, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayını, Ders Notu No: 133, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Masafüstü Yayımcılık Ünitesi, İstanbul, sayfa 38-51, 2002.
168. SPSS® 10.00 Computer Software SPSS Inc, Headquarters, 233 s., Wacker Drive, Chicago, Illinois 60606, USA, 1999.
169. SÜMBÜLOĞLU K, SÜMBÜLOĞLU V. Biyoistatistik, 5. baskı, Özdemir Basım Yayım ve Dağıtım LTD. ŞTİ, Ankara, sayfa 76-111, 1994.
170. DANIEL JA, WHITLOCK BK, BAKER JA, STEELE B, MORRISON CD, KEISLER DH, SARTIN JL. Effect of body fat mass and nutritional status on 24-hour leptin profiles in ewes. *Journal of Animal Science*, 80: 1083-1089, 2002.
171. CONSIDINE RV, SINHA MK, HEIMAN ML, KRIAUCIUNAS A, STEPHENS TW, NYCE MR, OHANNESIAN JP, MARCO CC, MCKEE LJ, BAUER TL, CARO JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, 334: 292-295, 1996.
172. ISHIOKA K, SOLIMAN MM, HONJOH T, SHIBATA H, KIMURA K, SAITO M. Dexamethasone increases serum leptin concentration in dogs. *The Veterinary Journal*, 164: 295-297, 2002.
173. HOLTENIUS K, AGENAS S, DELAVAUD C, CHILLIARD Y. Effects of feeding intensity during the dry period. 2. Metabolic and hormonal responses. *Journal of Dairy Science*, 86: 883-891, 2003.
174. BLOCK SS, BUTLER WR, EHRHARDT RA, BELL AW, VAN AMBURGH ME, BOISCLAIR YR. Decreased concentration of plasma leptin in periparturient dairy cows is caused by negative energy balance. *Journal of Endocrinology*, 17: 339-348, 2001.
175. THOMAS MG, ENNS RM, HALLFORD DM, KEISLER DH, OBEIDAT BS, MORRISON CD, HERNANDEZ JA, BRYANT WD, FLORES R, LOPEZ R, NARRO L. Relationships of metabolic hormones and serum glucose to growth and reproductive development in performance-tested Angus, Brangus, and Brahman bulls. *Journal of Animal Science*, 80: 757-767, 2002.
176. OBEIDAT BS, THOMAS MG, HALLFORD DM, KEISLER DH, PETERSEN MK, BRYANT WD, GARCIA MD, NARRO L, LOPEZ R. Metabolic characteristics of multiparous Angus and Brahman cows grazing in the Chihuahuan Desert. *Journal of Animal Science*, 80: 2223-2233, 2002.
177. ZIEBA DA, AMSTALDEN M, MORTON S, MACIEL MN, KEISLER DH, WILLIAMS GL. Regulatory roles of leptin at the hypothalamic-hypophyseal axis before and after sexual maturation in cattle. *Biology of Reproduction*, 71: 804-812, 2004.

178. LEON HV, HERNANDEZ-CERON J, KEISLERT DH, GUTIERREZ CG. Plasma concentrations of leptin, insulin-like growth factor-I, and insulin in relation to changes in body condition score in heifers. *Journal of Animal Science*, 82: 445-451, 2004.
179. GARCIA MR, AMSTALDEN M, KEISLER DH, RAVEN N, GERTLER A, WILLIAMS GL. Leptin attenuates the acute effects of centrally administered neuropeptide Y on somatotropin but not gonadotropin secretion in ovariectomized cows. *Domestic Animal Endocrinology*, 26: 189-200, 2004.
180. EHRHARDT RA, SLEPETIS RM, SIEGAL-WILLOTT J, VAN AMBURGH ME, BELL AW, BOISCLAIR YR. Development of a specific radioimmunoassay to measure physiological changes of circulating leptin in cattle and sheep. *Journal of Endocrinology*, 166: 519-528, 2000.
181. DELAVALD C, BOCQUIER F, CHILLIARD Y, KEISLER DH, GERTLER A, KANN G. Plasma leptin determination in ruminants: effect of nutritional status and body fatness on plasma leptin concentration assessed by a specific RIA in sheep. *Journal of Endocrinology*, 165: 519-526, 2000.
182. BLACHE D, CHAGAS LM, BLACKBERRY MA, VERCOE PE, MARTIN GB. Metabolic factors affecting the reproductive axis in male sheep. *Journal of Reproduction and Fertility*, 120: 1-11, 2000.
183. ZEMBAYASHI M, NISHIMURA K, LUNT DK, SMITH SB. Effect of breed type and sex on the fatty acid composition of subcutaneous and intramuscular lipids of finishing steers and heifers. *Journal of Animal Science*, 73: 3325-3332, 1995.
184. ISTASSE L, VAN EENAEME C, EVRARD P, GABRIEL A, BALDWIN P, MAGHUIN-ROGISTER G, BIENFAIT JM. Animal performance, plasma hormones and metabolites in Holstein and Belgian Blue growing-fattening bulls. *Journal of Animal Science*, 68: 2666-2673, 1990.
185. BELLMANN O, WEGNER J, TEUSCHER F, SCHNEIDER F, ENDER K. Growth differences and corresponding hormone concentrations in different metabolic type of Cattle. *Livestock Production Science*, 85: 45-57, 2004.
186. GEARY TW, MCFADIN EL, MACNEIL MD, GRINGS EE, SHORT RE, FUNSTON RN, KEISLER DH. Leptin as a predictor of carcass composition in beef cattle. *Journal of Animal Science*, 81: 1-8, 2003.
187. ALPAN O. Sığır yetiştiriciliği ve besiciliği, Medisan yayın No:3, 1.basım, Medisan, Ankara, sayfa 39-67, 1990.
188. GARCIA MR, AMSTALDEN M, MORRISON CD, KEISLER DH, WILLIAMS GL. Age at puberty, total fat and conjugated linoleic acid content of carcass, and circulating metabolic hormones in beef heifers fed a diet high in linoleic acid beginning at four months of age. *Journal of Animal Science*, 81: 261-268, 2003.
189. BLOCK SS, SMITH JM, EHRHARDT RA, DIAZ MC, RHOADS RP, VAN AMBURGH ME, BOISCLAIR YR. Nutritional and developmental regulation of plasma leptin in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 86: 3206-3214, 2003.
190. COOK RB, POPP JD, KASTELIC JP, ROBBINS S, HARLAND R. The effects of active immunization against GnRH on testicular development, feedlot performance, and carcass characteristics of beef bulls. *Journal of Animal Science*, 78: 2778-2783, 2000.
191. FOOTE RH, MUNKENBECK N, GREENE WA. Testosterone and libido in Holstein bulls of various ages. *Journal of Dairy Science*, 59: 2011-2013, 1976.
192. SCHANBACHER BD. Rapid chromatography for quantitation of radioimmunoassayable 5 α -androstane-17 β -ol-3-one and testosterone in ram, bull and boar serum. *Endocrine Research Communications*, 3: 71-82, 1976.

193. MOURA AA, ERICKSON BH. Testicular development, histology, and hormone profiles in three yearling Angus bulls with spermatogenic arrest. *Theriogenology*, 55: 1469-1488, 2001.
194. HAFEZ ESE. *Reproduction in farm animals*, 6th edition, LEA& FEBIGER, Philadelphia, page 94-113, 1993.
195. ISIDORI AM, CAPRIO M, STROLLO F, MORETTI C, FRAJESE G, ISIDORI A, FABBRI A. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84: 3673-3680, 1999.
196. TENA-SEMPERE M, PINILLA L, GONZALEZ LC, DIEGUEZ C, CASANUEVA FF, AGUILAR E. Leptin inhibits testosterone secretion from adult rat testis in vitro. *Journal of Endocrinology*, 161: 211-218, 1999.
197. ADAM CL, ARCHER ZA, MILLER DW. Leptin actions on the reproductive neuroendocrine axis in sheep. *Reproduction Supplement*, 61: 283-297, 2003.
198. KAPPEL LC, INGRAHAM RH, MORGAN EB, ZERINGUE L, WILSON D, BABCOCK DK, STAT MA. Relationship between fertility and blood glucose and cholesterol concentrations in Holstein cows. *American Journal of Veterinary Research*, 45: 2607-2612, 1984.
199. BERGLUND B, OLTNER R. Blood levels of leukocytes, glucose, urea, creatinine, calcium, inorganic phosphorus and magnesium in dairy heifers from three months of age to calving. *Zentralblatt für Veterinarmedizin Reihe A*, 30: 59-71, 1983.
200. NACHTOMI E, HALEVI A, BRUCKENTAL I, AMIR S. Energy-protein intake and its effect on blood metabolites og high-producing dairy cows. *Canadian Journal of Animal Science*, 71: 401-407, 1991.
201. SIVITZ WI, WALSH SA, MORGAN DA, THOMAS MJ, HAYNES WG. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology*, 138: 3395-3401, 1997.
202. HENRY BA, GODING JW, ALEXANDER WS, TILBROOK AJ, CANNY BJ, DUNSHEA F, RAO A, MANSELL A, CLARKE IJ. Central administration of leptin to ovariectomized ewes inhibits food intake without affecting the secretion of hormones from the pituitary gland: evidence for a dissociation of effects on appetite and neuroendocrine function. *Endocrinology*, 140: 1175-1182, 1999.
203. ARPACIK R. Entansif sığır besiciliği. Şahin Matbaası, Ankara, sayfa 13-130, 1995.
204. MARTINEZ-VELAZQUEZ G, GREGORY KE, BENNETT GL, VAN VLECK LD. Genetic relationships between scrotal circumference and female reproductive traits. *Journal of Animal Science*, 81: 395-401, 2003.
205. CHASE CC, CHENOWETH PJ, LARSEN RE, HAMMOND AC, OLSON TA, WEST RL, JOHNSON DD. Growth, puberty, and carcass characteristics of Brahman-, Senepol-, and Tuli-sired F1 Angus bulls. *Journal of Animal Science*, 79: 2006-2015, 2001.

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Almanya'nın Essen şehrinde doğdum. İlk öğrenimimin ilk 4 sınıfını Almanya'da, son sınıfı Bursa Atatürk İlköğretim Okulu'nda, ortaokul ve liseyi Bursa Kız Lisesi'nde tamamladım. 1994 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni kazandım ve Haziran 1999 yılında mezun oldum. 2000 yılında Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı'nda Doktora eğitimime başladım. 2001 yılından itibaren aynı kurumda Araştırma Görevlisi kadrosunda görev yapmaktayım. Evliyim ve bir erkek çocuk sahibiyim.

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi, gerçekleştirilmesi ve yazım aşamasında bana yol gösterip, zaman ayıran çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Meltem ÇETİN'e en derin sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Yard. Doç. Dr. Ümit POLAT ve Yard. Doç. Dr. Nazmiye GÜNEŞ'e, Dr. Araş.Gör. Abdullah YALÇIN'a, doktora öğrencileri Duygu UDUM ve Saime GÜZEL'e ve Laborant Fahri TABAKOĞLU'na, tezimin planlanması, yürütülmesi ve istatistiksel değerlendirilmesinde yardımcı olan Zootekni Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Metin PETEK ve Yard. Doç. Dr. Faruk Balcı'ya, U.Ü. Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Merkezi çalışanlarına, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı'na, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Yeşim İLÇÖL'e ve her zaman bana destek olan değerli aileme ve arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.