

TC
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YAĞLI DİYETLE BESLENEN FARELERDE MAGNEZYUMUN LEPTİN VE
TRİGLİSERİD DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Baycan MOR
Biyokimya Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Ayla ÖZCAN

2015-KARS

TEZ ONAY SAYFASI

TC
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde **Baycan MOR** tarafından hazırlanmış olan “**Yağlı Diyetle Beslenen Farelerde Magnezyumun Leptin ve Trigliserid Düzeylerine Etkisi**” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmenliği uyarınca değerlendirilerek **oy birliğiyle** kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21/10/2015

Adı Soyadı:

İmza:

Başkan: Prof. Dr. Ayla ÖZCAN

Üye: Prof. Dr. Necati UTLU

Üye: Prof. Dr. Mahmut KARAPEHLİVAN

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../... gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Ali Rıza AKSOY

TEZ ONAY SAYFASI

TC

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde **Baycan Mor** tarafından hazırlanmış olan “**Yağlı Diyetle Beslenen Farelerde Magnezyumun Leptin ve Triglisericid Düzeylerine Etkisi**” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy ile edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:/...../.....

Adı Soyadı:

İmza:

Başkan:

.....

Üye:

.....

Üye:

.....

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../ .../... gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Vücutta yağ oranının artmasıyla görülen obezite, çağımızda oldukça sık görülen, yaşam kalitesini düşüren ve beraberinde yüksek tansiyon, diyabet, kalp hastalıkları gibi birçok hastalığa davetiye çıkartan bir durumdur. Çeşitli cerrahi müdahaleler, diyet kontrolleri ve egzersizlerin yanı sıra obezite tedavisi için birçok yöntemin uygulanmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. 1994 yılında yağ doku tarafından sentezlenen ve hipotalamusu etkileyerek gıda alımını ve enerji dengesini düzenleyen leptin hormonunun keşfinden sonra bilim insanları bu hormonun obezite tedavisinde kullanılabileceğini düşünmüşlerdir. Ayrıca son zamanlarda bir başka anti-obezite faktörü ise karbonhidrat metabolizması üzerinden lipid metabolizmasını etkileyen magnezyum elementinin olduğu ileri sürülmektedir.

Yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü yardım ve fedakârlığı sağlayan, bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, güler yüzü ile çalışmama ışık tutan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Ayla ÖZCAN'a, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli kürsü hocalarım Prof. Dr. Şaban MARAŞLI, Prof. Dr. Mahmut KARAPEHLİVAN ve Doç. Dr. Emine ATAKİŞİ'ye, aldığım eğitim süresince gerek derslerde, gerekse ders dışında deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Yard. Doç. Dr. Metin ÖĞÜN, Yard. Doç. Dr. Oğuz MERHAN ve Arş. Gör. Abdulsamed KÜKÜRT'e, laboratuvar analizleri için kitlerin temininde yardımcı olan değerli hocam Yard. Doç. Dr. Cem ÖZİÇ'e, tezimin hazırlanması sırasında beni cesaretlendiren, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen fedakâr anneme ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yağlı Diyetle Beslenen Farelerde Magnezyumun Leptin ve Triglisericid Düzeylerine Etkisi

Vücudun birçok biyokimyasal fonksiyonunda rol oynayan magnezyumun (Mg), leptin ve triglisericid düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanan bu çalışmada materyal olarak 2 aylık 39 adet erkek *Swiss albino* cinsi fare kullanılmıştır. Farelerin vücut ağırlıkları tartılarak 4 gruba ayrılmıştır. Deneysel periyottan önce sırasıyla Grup I (kontrol), Grup II, Grup III ve Grup IV farelerin vücut ağırlıkları 33.91 ± 0.79 , 31.67 ± 0.26 , 37.17 ± 0.46 ve 35.27 ± 0.91 g olarak kaydedilmiştir. Grup I standart pelet yem ve içme suyu ile, Grup II % 31.5 yağ içeren pelet yem ve içme suyu ile, Grup III % 31.5 yağ içeren pelet yem ve 7.5 g/L magnezyum sülfat ($MgSO_4$) içeren su ile, Grup IV standart pelet yem ve 7.5 g/L $MgSO_4$ içeren su ile 12 hafta boyunca beslenmiştir. Beslenme periyodunun sonunda sırasıyla Grup I, Grup II, Grup III ve Grup IV farelerin vücut ağırlıkları 37.70 ± 0.68 , 40.39 ± 0.28 , 39.83 ± 0.25 ve 36.01 ± 1.16 g olarak kaydedildi. Daha sonra anestezi işlemine geçilerek kalpten kan örnekleri alındı ve santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ötenazi işleminden sonra abdominal bölgeden alınan yağ doku örnekleri homojenize edildi. Elde edilen süpernatantlarda leptin, kan serumlarında Mg ve triglisericid analizi yapıldı. Uygulama sonunda Grup I, Grup II ve Grup III'ün ilk ve son ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.01$) bulunmuştur. Çalışmada yağlı diyet ile beslenen grubun leptin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0.001$), standart pelet yem ve Mg verilen grubun leptin düzeyinde yağlı diyet ve Mg verilen gruba göre istatistiksel olarak önemli bir azalma ($p < 0.001$) saptanmıştır. Yağlı diyet verilen grubun Mg düzeylerinde kontrol grubuna göre, yağlı diyet ve Mg verilen grubun Mg düzeylerinde de standart pelet yem ve Mg verilen gruba göre istatistiksel olarak önemli azalma ($p < 0.05$) saptanmıştır. Yağlı diyet ile beslenen grubun triglisericid düzeylerinde kontrol grubuna göre, yağlı diyet ve Mg verilen grubun triglisericid düzeylerinde standart pelet yem ve Mg verilen gruba göre istatistiksel olarak önemli artış ($p < 0.001$) saptanmıştır.

Sonuç olarak yapılan araştırmada yağlı diyetin leptin ve triglisericid düzeylerinde artışa ve Mg düzeylerinde azalmaya neden olduğu saptandı. Yağlı diyetle ilgili olarak artan leptin ve triglisericid düzeylerinin normal seviyelere düşürülmesi bakımından Mg uygulanmasının alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Leptin, Yağlı Diyet, Magnezyum, Triglisericid, Obezite.

ABSTRACT

The Effect of Magnesium on Leptin and Triglyceride Levels in Mice Fed with a Fatty Diet

This study aimed to investigate the effects of magnesium (Mg), playing a role in many biochemical functions of the body, on leptin and triglyceride levels, 2 months-old 39 male *Swiss albino* mice were used as materials. They were divided into 4 groups by weighing their bodies. Before experimental period, body weights of Group I (control), Group II, Group III and Group IV mice were registered as 33.91 ± 0.79 , 31.67 ± 0.26 , 37.17 ± 0.46 and 35.27 ± 0.91 g respectively. Group I was fed with standart pellet food and drinking water, Group II was fed with the diet containing 31.5 % oil and drinking water, Group III was fed with the diet containing 31.5 % oil and drinking water containing 7.5 g/L magnesium sulphate (MgSO_4) and finally Group IV was fed with standart pellet food and drinking water containing 7.5 g/L MgSO_4 for 12 weeks. At the end of feeding period, body weights of Group I, Group II, Group III and Group IV mice were registered as 37.70 ± 0.68 , 40.39 ± 0.28 , 39.83 ± 0.25 and 36.01 ± 1.16 g respectively. Then blood samples were taken from the heart by passing anesthesia operation and their serum was separated by centrifuging. Fat tissue samples taken from abdominal region were homogenized after the euthanasia operation. Leptin was analysed in the obtained supernatants. Mg and triglyceride were analysed in the blood serum. At the end of the treatment, the difference between the initial and the final weight of Group I, Group II and Group III were found to be statistically significant ($p < 0,01$). In this present study, leptin level of the group fed with a fatty diet was detected significantly high ($p < 0,001$) when compared to that control group. Compared to the group fed with a fatty diet and Mg, it was determined that there was a significant decrease ($p < 0,001$) in the leptin level of group fed with standart pellet food and Mg. Compared to the control group, it was determined that there was a significant decrease ($p < 0,05$) in the Mg level of the group fed with a fatty, and compared to the group fed with standart pellet food and Mg, it was determined that there was a significant decrease ($p < 0,05$) in the Mg level of the group fed a fatty diet and Mg. Compared to the control group, it was determined that there was a significant increase ($p < 0,001$) in the triglyceride level of group fed with a fatty diet. Compared to the group fed with standart pellet food and Mg, it was determined that there was a significant increase ($p < 0,001$) in the triglyceride level of group fed with a fatty diet and Mg.

The results indicated that a fatty diet led to increase in the levels of leptin and triglyceride and decrease in the Mg levels. Depending on a fatty diet, it was concluded that Mg implementation could be used as an alternative method in terms of increasing leptin and triglyceride levels to decrease normal levels.

Key Words: Leptin, Fatty Diet, Magnesium, Triglyceride, Obesity.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ ONAY SAYFASI	I
ÖNSÖZ	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Leptin	3
2.1.1. Leptin Reseptörleri	4
2.1.2. Leptin Salınımı ve Fizyolojisi	6
2.1.3. Leptin Direnci	7
2.1.4. Leptinin Biyokimyasal Etki Mekanizmaları	8
2.2. Leptinin Organizma Üzerine Etkisi	12
2.2.1. Leptinin Obezite Üzerine Etkisi	12
2.2.2. Leptinin Hematopoetik Sistem Üzerine Etkisi	14
2.2.3. Leptinin Üreme Sistemi Üzerine Etkisi	14
2.2.4. Leptinin Termogenez Etkisi	15
2.2.5. Leptinin Anjiyogeneze Etkisi	16
2.2.6. Leptinin İmmün Sistem Üzerine Etkisi	16
2.2.7. Leptinin Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi	17
2.3. Leptinin Enerji Metabolizmasını Düzenlemede Etkisi	18

VI

2.4. Magnezyumun Organizmadaki Önemi	22
3. MATERYAL ve METOT	24
3.1. Materyal	24
3.2. Metot	25
3.2.1. Leptin Tayini	25
3.2.2. Magnezyum Tayini	27
3.2.3. Trigliserid Tayini	29
3.2.4. İstatistiksel Analizler	29
4. BULGULAR	30
4.1. Leptin Düzeyleri	31
4.2. Magnezyum Düzeyleri	32
4.3. Trigliserid Düzeyleri	33
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	35
6. KAYNAKLAR	40
7. EKLER (Etik Kurul)	53

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AgRP	: Agouti-Related Peptide
AMPK	: Adenozin Monofosfat Protein Kinaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CART	: Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
db/db	: Diyabetik Obez
fa/fa	: Hipotalamik Obez
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
ICV	: İntraserebroventriküler
IL	: İnterlökinler
kDA	: Kilodalton
LH	: Lüteinleştirici Hormon
LHA	: Lateral Hipotalamik Alan
MC3R	: Melanakortin 3 Reseptör
MC4R	: Melanakortin 4 Reseptör
MSH	: Melanosit Stimulan Hormon
NEFA	: Esterleşmemiş Yağ Asitleri
NPY	: Nöropeptit-Y
NTS	: Nükleus Traktus Solitaryus
ob/ob	: Genetik Obez
OB-Ra	: Kısa Reseptörler
OB-Rb	: Uzun Reseptörler

VIII

POMC	: Pro-opiomelanokortin
PPAR	: Peroksizom Proliferatör-Aktivatör Reseptör
PVN	: Paraventriküler Nükleus
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
UCP	: Uncoupling Protein
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Uzun Form (OB-Rb) ve Kısa Form (OB-Ra) Reseptörler	5
Şekil 2. Leptinin Fizyolojik Etkileri	7
Şekil 3. Leptinin Nöropeptid-Y Salınımı Üzerine Etkisi	8
Şekil 4. Leptin ve İnsülinin Nöronal Yolu	10
Şekil 5. Leptin ve İnsülinin Nöropeptid Y ve Kortikotropin Salgılatıcı Hormon ile Hipotalamo-hipofizer-adrenal Aksı Uyarması	11
Şekil 6. Leptinin Hipotalamus, Pankreas, Karaciğer ve İskelet Kası Üzerine Etkisi	19
Şekil 7. Leptinin Periferel Dokuda Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi	21
Grafik 1. Leptin Kalibrasyon Eğrisi	27
Grafik 2. Magnezyum Kalibrasyon Eğrisi	28
Grafik 3. Gruplara Göre Leptin Düzeyleri	31
Grafik 4. Gruplara Göre Magnezyum Düzeyleri	32
Grafik 5. Gruplara Göre Trigliserid Düzeyleri	33

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Gruplara Göre Yem Rasyonları	24
Tablo 2. Yağlı Diyetle Beslenen Farelerde Leptin, Magnezyum ve Trigliserid Düzeyleri	34

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Enerji harcanması ve besin alımı arasındaki dengesizliğin bir sonucu ortaya çıkan aşırı yağ depolanması olarak tanımlanan obezitede gerçekleşen biyokimyasal olayların anlaşılması için *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarla yağlı ve standart diyetle beslenen canlıların yağ dokularından salgılanan leptin ve bazı lipid parametreleri ile ilgili veriler ortaya konulmuştur (Kalaivanisailaja ve ark. 2003, Kim ve ark. 2004, Garjani ve ark. 2009).

Leptin, ob geninin transkripsiyon ürünü olarak tanımlanmaktadır ve ilk kez Zhang ve ark. (1994) tarafından keşfedilmiştir. Leptin reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesi olup, eksikliğinde hiperfaji, morbid obezite, insülin direnci, hiperlipidemi, hipotalamik gonadizm ve bağışıklığın baskılanması gibi durumlara yol açtığı bildirilmektedir (Faggionni ve ark. 2001, Aslan ve ark. 2004). Bir tokluk maddesi olarak tanımlanan leptin reseptörlerinin başta hipotalamus olmak üzere kalp, plasenta, akciğerler, karaciğer, kas, böbrekler, pankreas, dalak, timus, prostat, testisler, overler, ince barsaklar ve kolonda gösterilmesi, leptinin sadece enerji düzenlenmesinde değil, vücudun birçok fonksiyonlarının düzenlenmesinde de etkili olduğu kanaatini oluşturmuştur (Considine ve ark. 1995). Leptinin dolaşımında serbest ve proteine bağlı olarak bulunduğu belirlenmiştir (Sinha ve ark. 1996, Brabant ve ark. 2000).

Obez çocuklarda yapılan çalışmalarda magnezyum (Mg) düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve insülin direncinin arttığı bildirilmiştir (Huerta ve ark. 2005, Jose ve ark. 2011). Mg karbonhidrat metabolizmasında birçok enzimin kofaktörü olup, glukoz homeostazında, insülin aktivitesinde ve tip II diyabetes mellitus gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Song ve ark. 2004, Fung ve ark. 2003). Mg eksikliğinden dolayı en sık karşılaşılan hastalık diyabetes mellitus olup, % 25-39 prevelansa sahip olduğu bildirilmiştir (Chetan ve ark. 2002, Swaminathan 2003, Chaudhary ve ark. 2010).

Mg'un hormonların salınımı ve aktivitesini etkileyerek kan glukoz seviyesinin düzenlenmesinde rolü olduğu kaydedilmiştir (Chaudhary ve ark. 2010). Mg eksikliği sonucu insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktivitesinin bozulduğu ve insülin direncinin geliştiği bildirilmiştir (Guerrero-Romero ve ark. 2008, Barbagallo ve Dominguez, 2007). İnsülin direncinin genetik etkinin yanı sıra obezite, ektopik yağ birikimi ve artmış serbest yağ asidi konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Gastaldelli 2011). Obezite ile Mg arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalarda obez bireylerin serum Mg düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (Huerta ve ark. 2005, Song ve ark. 2007, Jose ve ark. 2011).

Yağlı diyetle beslenmiş farelerde leptin ve trigliserid parametreleri birçok çalışmada yer almaktadır. Fakat Mg'un leptin düzeylerine etkisi ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tezde organizma üzerinde çok sayıda olumlu etkileri olan Mg'un yağlı diyetle beslenmiş farelerde leptin ve trigliserid düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Leptin

Yunanca 'leptos' (ince) kelimesinden türeyen leptin, molekül ağırlığı 16 kDA olan, 167 aminoasit içeren, protein yapılı bir hormondur (Zhang ve ark. 1994). Sitokinlere benzerlik gösteren leptinin, insan ve hayvanlarda besin alımı ve enerji harcanmasının düzenlenmesinde çok önemli role sahip olduğu bilinmektedir (Considine ve ark. 1995).

Sitokin familyasına ait olan leptin, adipositler tarafından salgılanan bir hormon olup, yapısı interlökin (IL)-6 ve IL-11 ile leptin reseptörü de IL-6 ile benzerlik göstermektedir (Agnello ve ark. 1998). Açlık durumunda azalan leptin seviyesi beslenme ile yükselmektedir. Leptinin vücut yağ miktarıyla orantılı olarak plazma seviyesi gösterdiği ve hipotalamusu etkileyerek tokluk duyusuna yol açtığı bildirilmektedir (Gorden ve Garliova 2003).

Leptin ilk olarak genetik obez (ob/ob) mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (Campfield ve ark. 1995, Friedman 1997). Adipoz dokuda hipotalamus ile ilişkili ve vücut ağırlığını regüle eden bir göstergenin varlığı 1950'lerde ob/ob farelerin keşfi sırasında düşünülmüş olsa da, 1994'e kadar obeziteden sorumlu olan ob geni tanımlanamamıştı (Dilsiz ve ark. 2009). Ob/ob fareler, kısır ve genetik olarak obez olan farelerdir. Hummel ve ark. (1966) obez ve aynı zamanda hiperglisemik olan fareleri diyabetik obez (db/db) fareler diye adlandırmışlardır. Ob/ob ve db/db fareler ile ilgili Coleman'ın (1973) yaptığı çalışmada ob/ob farelerin adipositlerden kana salınması gereken leptini sentezleyemedikleri halde bu maddenin dışarıdan verilmesiyle yemenin azaldığı, db/db farelerin ise adipositlerinden leptini sentezledikleri halde beyinlerinin bu maddeye cevap vermediği tespit edilmiştir.

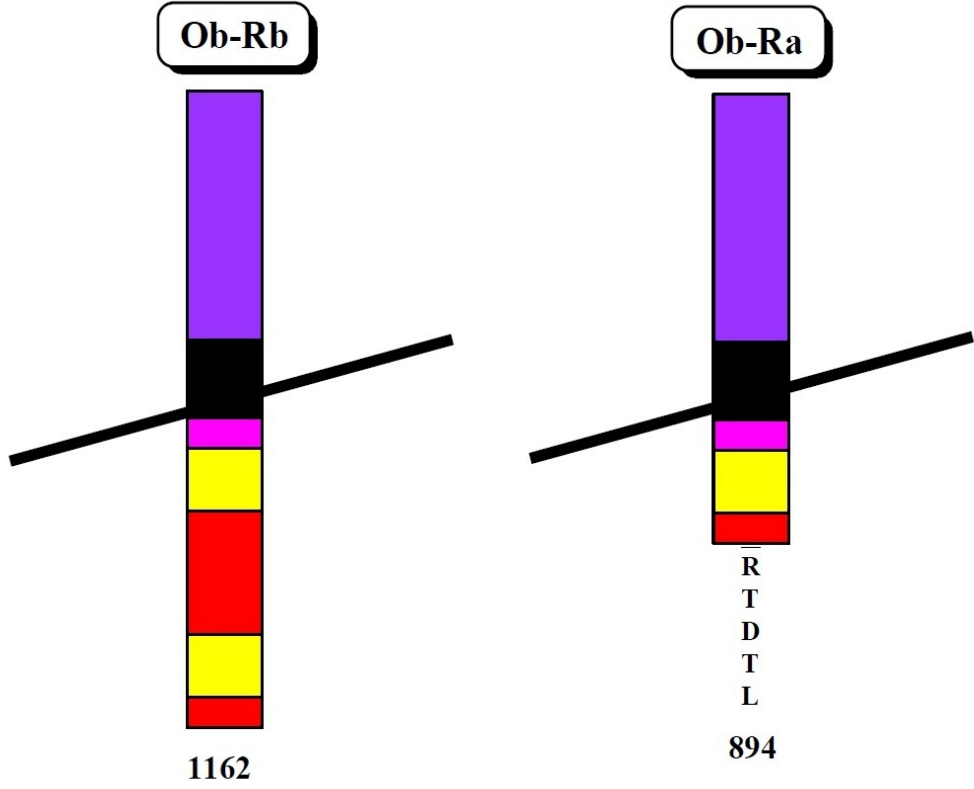
Zhang ve ark. (1994) sekiz yıllık uzun süren yağ hücresi kültürü çalışmaları sonucu ob genini 1994 yılında izole etmişlerdir. Leptinin ob-gen tarafından yağ hücresinde üretildiği ve plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturduğu ilk defa aynı ekip tarafından bildirilmiş ve ob-gen yokluğunda farenin ağırlığının iki katına çıktığı gösterilmiştir. 1995 yılında insanda ve farede leptin reseptörleri saptanmış (Tartaglia ve ark. 1995), 1996'da ise Caro ve ark. (1996) aşırı kilolularda leptin düzeyinin leptin reseptör mutasyonu nedeniyle yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı yıl beyin omurilik sıvısında (BOS) leptin düzeyi belirlenmiş ve leptinin intraserebrovenriküler olarak hipotalamusa uygulanması ile besin alımını arttırıcı özelliği olan nöropeptit-Y (NPY)'nin salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir ve bu çalışma ile leptinin hipotalamusta NPY'yi baskılayarak etki ettiği belirtilmiştir (Schwartz ve ark. 1996).

Ob geninin, sıçanlarda 6. kromozomun, insanlarda ise 7. kromozomun uzun kolunun 31. (7q31) bölgesinden kodlandığı bildirilmektedir (Sinha ve ark. 1996).

2.1.1. Leptin Reseptörleri

Leptin reseptörleri, OB-Ra (kısa reseptörler) ve OB-Rb (uzun reseptörler) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Şekil 1) (Wallace 2000). Leptinin santral etkisinden sorumlu olan OB-Rb reseptörlerinin (Tartaglia ve ark. 1995, Hoggard ve ark. 1996) en çok hipotalamusta olmak üzere akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler ve yağ dokusunda yer aldığı saptanmıştır (Wallace 2000). Leptinin kan beyin bariyerini geçmesine yardımcı olan OB-Ra reseptörleri en çok beynin koronoid pleksus ve leptomeninks bölgelerinde yer almakla birlikte vücutta yaygın olarak bulunmaktadır. Kısa form reseptörlerin uzun form reseptörlere göre daha fazla salgılandığı bildirilmiştir (Tartaglia ve ark. 1995, Hoggard ve ark. 1996).

Leptin, fizyolojik etkilerini pek çok dokudan salınan özel leptin reseptörleri ile etkileşim yoluyla sağlamaktadır. Leptin reseptörlerinin LEPRa, LEPRb, LEPRc, LEPRd, LEPre ve LEPRf olarak adlandırılan 6 izoformunun olduğu bildirilmiştir (Ahima ve Osei 2004).



Şekil 1. Uzun Form (Ob-Rb) ve Kısa Form (Ob-Ra) Reseptörler (Wallace 2000).

Uzunluk bakımından insan, fare ve sıçan reseptörlerinin birbirlerine benzediği ve farelerdeki ekstrasellüler ve sitoplazmik segmentler insandaki reseptörler ile kıyaslandığında sırasıyla % 77 ve % 72 oranında benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (Wallace 2000).

2.1.2. Leptin Salınımı ve Fizyolojisi

Leptinin en çok adipositlerden ve az miktarda da gastrik epitel, plasenta, hipofiz, iskelet kası ve meme bezi tarafından salgılandığı bildirilmiştir (Sinha 1997, Frühbeck ve ark. 1998, Ahima ve Flier 2000, Fantuzzi ve Faggioni 2000, Dilsiz ve ark. 2009). Yaşamın farklı dönemlerinde farklı etki gösteren leptinin overlerden (Hoggard ve ark. 1997), gebeliğin son ayında plasenta ve fetüsten (Karlsson ve ark. 1997), laktasyon döneminde ise meme bezleri tarafından salgılandığı ve anne sütünden yavruya geçtiği kaydedilmiştir (Houseknecht ve ark. 1997). Yine ön hipofizde leptin reseptörlerinin bulunması, buradan da salgılandığını ve ön hipofiz hormonlarının salgılanmasında regülör rol oynayabileceği kaydedilmiştir (Yu ve ark. 1997).

Erkeklerle göre daha yüksek yağ yüzdesine sahip oldukları için kadınlarda leptin seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Ruige ve ark. 1999). Östrojenin, leptin seviyelerine etkileri halen tartışma konusu iken (Castracane ve ark. 1998) testosteronun leptin seviyesini baskıladığı bilinmektedir (Himms-Hagen 1999).

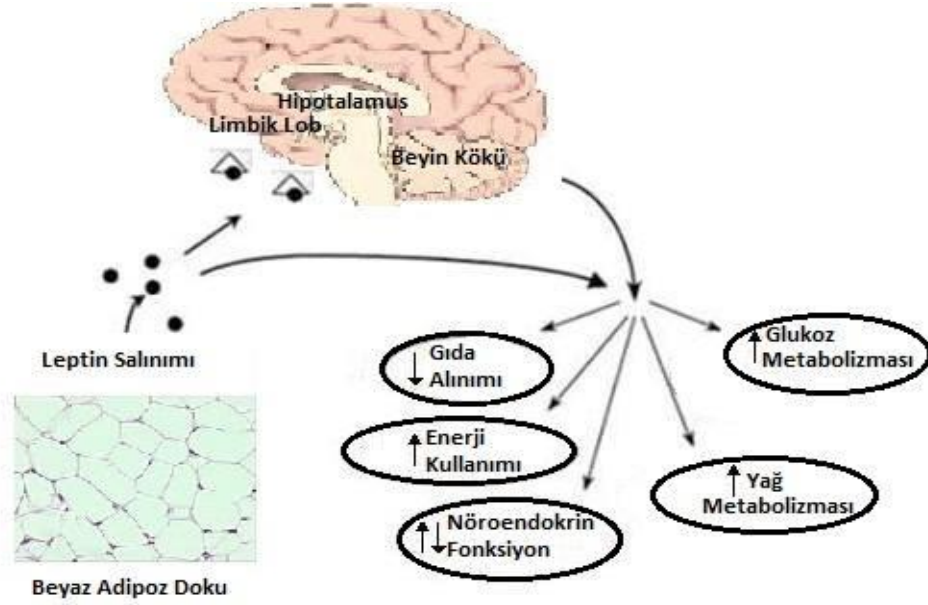
Vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ kitlesi yanında, birçok faktör leptinin salınmasında rol oynamaktadır. İnsülin, glukokortikoidler, prolaktin, akut enfeksiyon, cerrahi stres, proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1) ve obezite, adipositlerden leptin sentezini stimüle ederken, N-adrenerjik agonist, androjenler, tiroid hormonlar, büyüme hormonu, somatostatin, katekolaminler, serbest yağ asitleri, uzun süre açlığa ve soğuğa maruz kalma baskılayıcı etki göstermektedir (Frühbeck ve ark. 1998).

Leptinin serumda serbest ve proteine bağlı olarak bulunduğu belirlenmiştir (Sinha ve ark. 1996, Brabant ve ark. 2000). Yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanan leptinin serum konsantrasyonunun öğleden sonra düştüğü, gece yarısı pik yaptığı bildirilmektedir (Van Aggel-Leijssen ve ark. 1999).

Dolaşımdaki yarı ömrünün insanlarda yaklaşık 30 dakika (Boden ve ark. 1996), sıçanlarda 3-10 dakika (Vila ve ark. 1998) ve farelerde ise 1-3 saat olduğu kaydedilmiştir (Van Heek ve ark. 1997).

Leptin gıda alımı ve enerji metabolizmasını hipotalamus üzerinden “negatif feedback” etki ile düzenlemekte ve obezite gelişimini engellemektedir (Zhang ve ark. 1994). Leptinin doğrudan ya da kan beyin bariyerini geçerek hipotalamusta spesifik leptin reseptörlerine bağlanarak besin alımını azalttığı, enerji kullanımını, glukoz ve yağ metabolizmasını arttırdığı ve nöroendokrin fonksiyona etki ettiği bildirilmektedir (Şekil 2) (Friedman 2002).

Rodent ve insanlarda leptin atılımının büyük ölçüde böbrekler ve karaciğer tarafından sağlandığı bildirilmiştir (Zeng ve ark. 1997).



Şekil 2. Leptinin Fizyolojik Etkileri (Mantzoros 1999).

2.1.3. Leptin Direnci

İnsanlarda gözlenen obezitenin, sadece leptin yokluğundan değil, aynı zamanda ortamda yeterince leptin olmasına rağmen leptin direncinden de kaynaklandığı bildirilmektedir (El-Haschimi ve ark. 2000). Leptin direncinin nedeni, leptin reseptörleri veya post reseptör fonksiyonundaki bir bozukluktur.

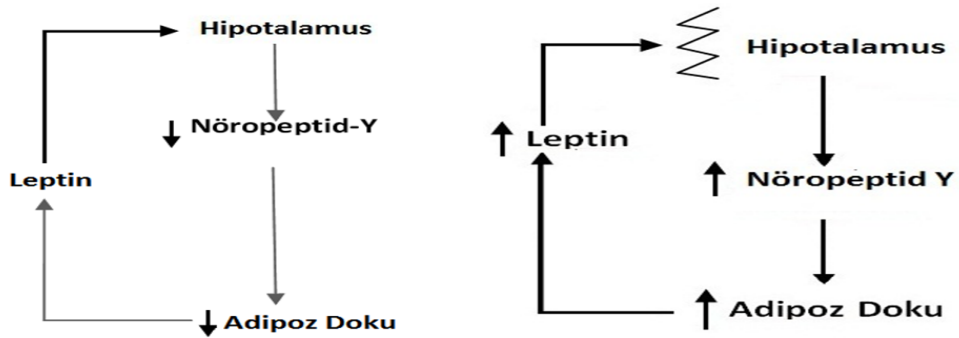
Leptinin etkili olabilmesi için kan-beyin bariyerini geçmesi gerekmektedir. Geçişini sağlayan taşıyıcı fonksiyonlarındaki bir bozukluk da leptin direncine neden olmaktadır.

Ob/ob farelere rekombinant leptin verilmesi ile besin alımı, vücut ağırlığı, insülin ve glukoz konsantrasyonlarında azalma görülürken, db/db farelere leptin verilmesi ile herhangi bir etkinin görülmemesi obezitede asıl sorunun leptin eksikliğinden çok leptin direnci olduğunu göstermektedir (Aslan ve ark. 2004).

Leptin reseptör gen mutasyonuna bağlı olarak şekillenen yüksek plazma leptin düzeyleri (500-700 ng/ml) şimdiye kadar sadece bir Fransız ailesinde saptanmış olup, bu durum gerçek bir leptin rezistansıdır. Ancak obez kişilerin % 90-95'inde hiperleptinemi şekillenmekte ve bunlarda leptin reseptör defekti bulunmamaktadır. Yüksek leptin düzeylerine rağmen iştahın azalmaması nedeniyle leptinin yeterli etki gösteremediği düşünülerek bu duruma leptin rezistansı denilmektedir. Oysa leptin çok düşük konsantrasyonlarda bile iştah üzerine etki göstermektedir (<http://suzantipmerkezi.com/mezoterapi/mezoterapileptin.htm>: 14.12.2014).

2.1.4. Leptinin Biyokimyasal Etki Mekanizmaları

Leptinin birçok hipofiz hormonunun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin hipotalamustan sentez ve salınımını inhibe ettiği kaydedilmiştir (Şekil 3) (Spitzweg ve Heufelder 1997).

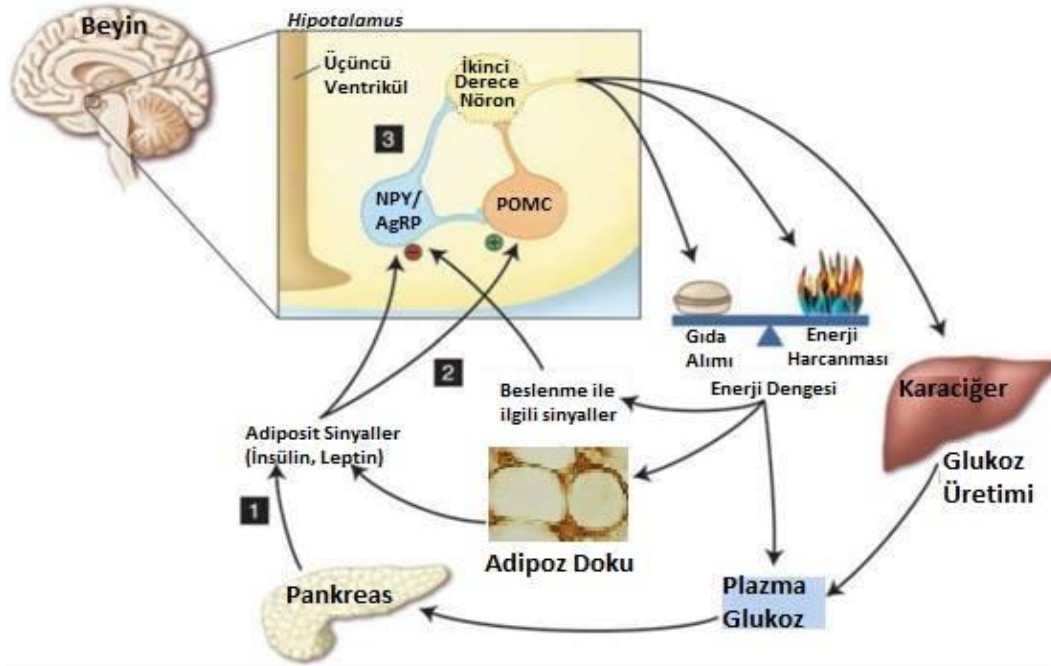


Şekil 3. Leptinin Nöropeptid-Y Salınımını Üzerine Etkisi (Wallace 2000).

Leptinin birtakım mediyatörler ile etkileşim içinde olduğu ve kompleks bir iletişim ağı gösterdiği bildirilmiştir (Daniel ve ark. 2002). Bu mediyatörler anabolik ve katabolik olarak ikiye ayrılabilirler. Anabolik olanların (nöropeptid-Y gibi) günlük enerji harcanmasını azalttığı gibi gıda alımını arttırarak pozitif enerji dengesine neden olduğu, katabolik olanların ise enerji harcanmasını arttırdığı ve gıda alımını azalttığı bildirilmiştir (Daniel ve ark. 2002). Katabolik mediyatörlerden ilk tanımlanan ve en önemlisi α -melanosit stimulan hormon (α -MSH) olup, melanokortin ailesi üyelerinden ve pro-opiomelanokortin (POMC) öncül maddesinden oluşan bir moleküldür. Ayrıca α -MSH melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi ile moleküler düzeyde bağlanarak kompleks bir yapı oluşturmaktadır. Bu üyelerden en önemlileri birincil olarak beyinde sentezlenen melanokortin 3 (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R) dır. Genetik olarak MC4R defektli farelerin obez olduğu (Huszar ve ark. 1997) ve bu reseptörün sentetik agonistinin verilmesi ile gıda alımının baskılandığının gösterilmesi (Fan ve ark. 1997), MC4R üzerinden sinyallerin yağ dokusundaki artışı ve gıda alımını sınırlandırdığını göstermiştir (Daniel ve ark. 2002). Ayrıca MC3R'nin gen kaybının hafif vücut yağı oluşumuna neden olduğu fakat gıda alımının artması anlamına gelmediği bildirilmiştir (Chen ve ark. 2000).

POMC nöronlarının hipotalamusta yer alan nöropeptid-Y ile oldukça benzer oldukları (Baskin ve ark. 1999) ve leptin tarafından regüle edildikleri bildirilmektedir (Daniel ve ark. 2002). Hipotalamustaki POMC nöronlarının aynı zamanda "Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript" (CART) adında yeni tanımlanmış bir transmitter daha salgıladığı bildirilmiştir (Elias ve ark. 1998). Hem normal hem de açlık durumunda besin alımını inhibe eden CART'nin ayrıca nöropeptid-Y'ye bağlı gelişen gıda alımını tamamen bloke edebileceği bildirilmektedir (Daniel ve ark. 2002). CART mRNA'nın hipotalamustaki sentezinin tıpkı POMC mRNA'da olduğu gibi, obez farelerde belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir (Kristensen ve ark. 1998).

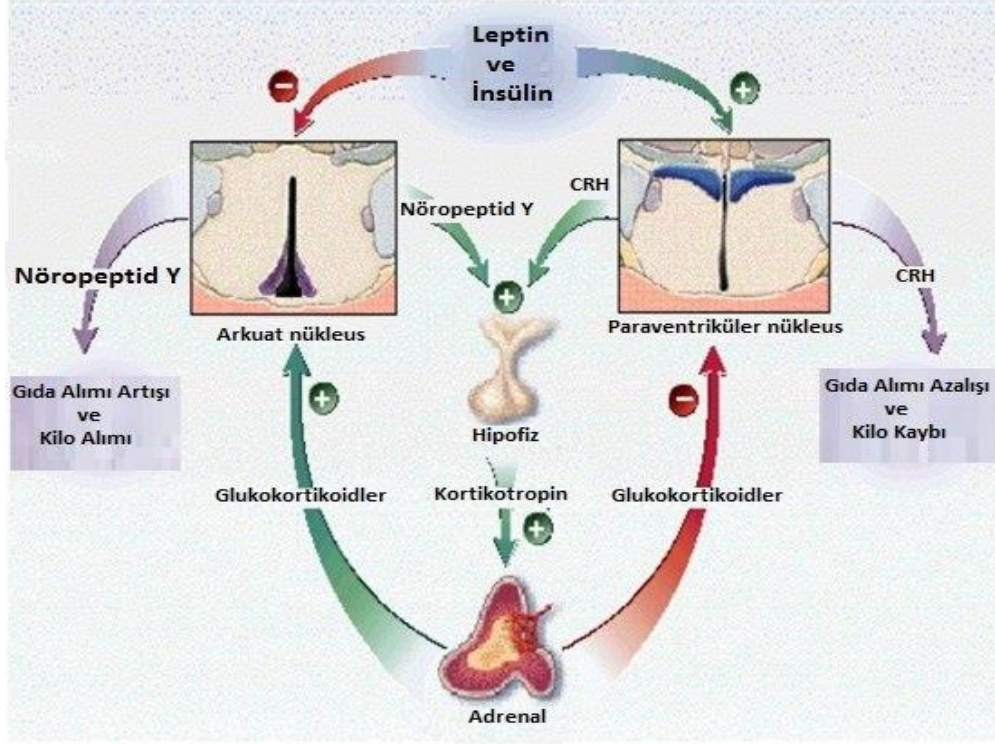
Son zamanlarda tanımlanan bir diğer molekül de “Agouti-Related Peptide” (AgRP)’dir. AgRP, MC3R ve MC4R’nin antagonistidir (Ollmann ve ark. 1997). Sonuçta leptinin hipotalamusta sentezlenen NPY/AgRP nöronlarını inhibe, α -MSH/CART nöronlarını ise aktive ettiği kaydedilmiştir (Şekil 4) (Ahima ve Osei 2004).



Şekil 4. Leptin ve İnsülinin Nöronal Yolu (Schwartz ve Porte Jr. 2005)

Enerji dengesinde hipotalamus nöronlarının aktivitelerinde farklılıklar olduğu bildirilmektedir (Daniel ve ark. 2002). Örneğin paraventriküler nükleus (PVN) lezyonlarının obezite ile (Bray ve ark. 1990), lateral hipotalamik alan (LHA) lezyonlarının ise iştah kaybı ile sonuçlandığı kaydedilmiştir (Stellar 1954). Böylece hipotalamus nöronları bu iki nörona leptin sinyallerini ulaştırırken, nöronlar arasında koordinasyonu da sağlamış olur. Örneğin kilo kaybına yanıt olarak LHA nöronlarının uygun şekilde aktive edildiği ve beraberinde PVN nöronlarından anoreksijenik sinyal iletiminde azalma ile beraber gıda alımında artma ve enerji kullanımında azalma olurken, tersine PVN nöronlarından artmış sinyal iletimi ile gıda alımının azaldığı, enerji harcanmasının arttığı ve yağ depolarının azaldığı bildirilmiştir (Daniel ve ark. 2002).

Leptinin aynı zamanda insülin ile birlikte, paraventriküler nükleustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını uyararak yine gıda alımına engel olduğu kaydedilmiştir (Şekil 5) (Schwartz ve Seeley 1997, Itateyama ve ark. 2003).



Şekil 5. Leptin ve İnsülinin Nöropeptid Y ve Kortikotropin Salgılatıcı Hormon ile Hipotalamo-hipofizer-adrenal Aksı Uyarması (Schwartz ve Seeley 1997).

Sonuçta leptinin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe ettiği, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olduğu bildirilmiştir (Daniel ve ark. 2002).

2.2. Leptinin Organizma Üzerine Etkileri

Leptinin, insan vücudunda yaşam siklus parametrelerini düzenleyen, santral sinir sistemi, üreme (insanda ergenliğin başlangıcı), immün sistem, hematopoez ve anjiogenez, kemik oluşumu, kardiyovasküler sistem ve yara iyileşmesi gibi birçok biyolojik mekanizma üzerinde etkili olduğu rapor edilmiştir (Mantzoros ve ark. 1997, Frühbeck ve ark. 1998, Ahima ve Flier 2000, Takeda ve ark. 2002).

2.2.1. Leptinin Obezite Üzerine Etkisi

Dünya Sağlık Örgütü, obeziteyi yağ dokularında sağlığı bozacak ölçüde aşırı miktarda yağ birikmesi olarak tanımlamıştır. Obezite davranış, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks birçok faktörün bir araya gelmesi ile oluşan bir hastalıktır. Obezitenin klinik tespiti, kilonun boyun karesine oranlanması (kg/m^2) ile elde edilen VKİ ile yapılmaktadır. Buna göre erişkinlerde VKİ 25'in üzerinde olanlar aşırı kilolu, 30'un üzerinde olanlar obez, çocuklarda ise yaş ve cinse göre hazırlanan VKİ persentil (büyüme) eğrileri kullanılarak >85 persentil olan çocuklar aşırı kilolu, >90 persentil olanlar ise obez olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca yaşa göre vücut ağırlığı, boya göre ağırlık, deri kıvrım kalınlığının ölçümü ve içerdiği yağ bakımından vücut kompozisyonu da kullanılan diğer tanı yöntemleridir (Sowers 2003).

Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı, günümüzde oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Anlamsız bir mutasyon nedeniyle ob/ob farelerde gıda alımının artması sonucu obezite ve diyabetin geliştiği bildirilmekte ve adipositlerinden leptin sentez ve salınımının yetersiz olduğu ileri sürülmektedir (Cusin ve ark. 1995). Benzer şekilde leptine direnç gösteren db/db farelerin de obez olduğu ve tıpkı ob/ob farelerdeki gibi bunlarda da leptinin yeterli fonksiyon gösteremediği kaydedilmiştir (Coleman 1978).

Obez insanların büyük çoğunluğunda yüksek olan serum leptin konsantrasyonları kilo kaybı ile tekrar azalmaktadır (McConway ve ark. 2000).

Obez insanlarda leptin geninde henüz farelerdeki gibi bir mutasyon saptanamasa da, serum leptin konsantrasyonları obezite göstergeleri olan VKİ ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir (Considine ve ark. 1995, Maffei ve ark. 1995).

Halaas ve ark. (1995) 33 gün süreyle farelere intraperitoneal olarak günlük 5 µg/kg dozunda leptin uygulamış ve % 40 oranında kilo kaybının gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Breslow ve ark. (1999) leptin uyguladıkları ob/ob farelerdeki kilo kaybının az beslenmiş farelerdeki kilo kaybından daha fazla olduğunu ve leptinin zayıf kemiriciler üzerindeki etkisinin uygulama yöntemi ve verilen doz miktarına göre değiştiğini kaydetmişlerdir. İnsanlarda leptinin günlük 0.01-0.30 mg/kg subkutan uygulamasının güvenilir olduğu, tek yan etki olarak lokal eritem görüldüğü, hafif bir diyetle ek olarak bir aylık tedavi ile kilo kaybının yaklaşık 1 kg olduğu, altı aylık tedavi sonunda ise kilo kaybının yaklaşık 5.4 kg olduğu bildirilmiştir (Mantzoros 1999). Heymsfield ve ark. (1999) zayıf kişilere 4 hafta, obez kişilere 24 hafta günlük leptin enjeksiyonu ile çalışma sonunda bireylerde anlamlı kilo kayıplarının olduğunu bildirmişlerdir.

Obez ve/veya diyabetik kişilerde leptin tedavisinin iyi sonuçlar vereceği beklenmekle birlikte, etkili ve güvenilir bir tedavi olduğunun gösterilmesi şarttır. Birçok obez kişide leptin rezistansını düşündürecek şekilde yüksek endojen leptin seviyesi bulunmaktadır. Endojen leptine direnç gösteren bireylere dışardan verilecek leptin için de direnç oluşturup oluşturmayacağı bilinmemektedir (Gültürk ve Demirkazık 2007).

2.2.2. Leptinin Hematopoetik Sistem Üzerine Etkisi

Hematopoetik dokularda ve embriyojenik gelişim dönemlerindeki kök hücrelerinde leptin reseptörlerinin gösterilmesi, leptinin hematopoezde rolü olabileceğini düşündürmüştür (Bennet ve ark. 1996). Leptinin eritropoietin hormonunun eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini artırarak kan yapımını stimüle ettiği, trombosit agregasyonu ve tromboziste rol aldığı bildirilmiştir (Fantuzzi ve Faggioni 2000). Fibroblastlarda leptin sentez ve salınımının, monositlerde ve B lenfositlerde de leptin reseptörlerinin olduğu kaydedilmiştir (Gainsford ve ark. 1996). Hematopoetik hücre öncüleri için kemik iliği adipositlerinin leptin kaynağı olduğu ve bu hücrelerin leptine, doza bağımlı olarak yanıt verdikleri gösterilmiştir (Laharrague ve Larrouy 1998).

Leptinin, hematopoezin çok erken safhalarında, özellikle T hücreleri ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hematopoetik hücrenin gelişmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (Lee ve ark. 1999).

2.2.3. Leptinin Üreme Sistemi Üzerine Etkisi

Plasenta tarafından sentezlenmesi ve reseptörlerinin plasenta ve overde de bulunması leptinin üreme sistemi üzerinde önemli etkilere sahip olabileceğini düşündürmüştür (Hoggard ve ark. 1997, Karlsson ve ark. 1997).

Leptin eksikliği olan ob/ob farelerin genetik olarak cinsel olgunluğa erişemedikleri (hipogonadotropik hipogonadizm) ve kısırlandıkları bildirilmiştir. Bu farelere dışardan leptin verilmesi ile puberte başlamış ve infertilitenin düzeldiği ve bunun yanında normal sıçanlara leptin verilmesi ile de pubertenin başlamasının hızlandığı rapor edilmiştir (Chehab ve ark. 1997). İnsanlarda düşük leptin seviyelerinin veya günlük ritminin bozulmasının hipotalamik hipogonadizm ve amenore (adet görememe) ile sonuçlandığı ileri sürülmüştür (Laughlin ve Yen 1997).

Leptinin nöropeptid Y vasıtasıyla hipotalamustan GnRH, hipofizden FSH, LH ve prolaktin salınımını, gonadotropinin ve eşey hormonlarının sentezini ve salınımını arttırdığı da kaydedilmiştir (Yu ve ark. 1997, Kiess ve Blum 1997). Yüksek konsantrasyonlarda gonadotropin aksı üzerine nöropeptid-Y'nin inhibitör etkisinin olduğu, böylece direkt olarak düşük gıda alımı ve aşırı enerji harcanması gibi koşullarda nöropeptid Y seviyesinin artarak eşey olgunlaşma ve üremeyi inhibe ettiği kaydedilmiştir (Kiess ve Blum 1997).

Kadınlarda menstrüel siklus esnasında leptin seviyeleri değişim göstermektedir. Ovülasyonda pik yapan leptin düzeyi luteal fazda yüksek kalmakta ve menstrüasyon öncesi düşmektedir (Quinton ve ark. 1999).

Erkeklerde plazma leptin seviyelerinin kan testosteron seviyeleri ile ters orantılı olduğu ve bu yüzden leptin sentezinde testosteronun negatif etkisinin olabileceği kaydedilmiştir (Nyström ve ark. 1997). Yaşlanmayla birlikte erkeklerde testosteronun azalmasına bağlı olarak leptin seviyesinde artma meydana geldiği (Baumgartner ve 1999), kadınlarda menopoza sonrası leptin seviyelerinde azalma görüldüğü bildirilmiştir (Cagnacci ve ark. 2002).

2.2.4. Leptinin Termogenez Etkisi

Termogenezis, metabolizma sırasında alınan gıdalardaki enerjinin büyük bir kısmının ısı olarak açığa çıkması olarak bilinmektedir. Enerji harcanmasında leptinin yaptığı en önemli etkinin termogenezisde artış sağladığı ileri sürülmüştür (Dilsiz ve ark. 2009). Termogenezisde en önemli faktörler olan “uncoupling” proteinler (UCP) hücrede mitokondrinin iç membranında bulunurlar ve adenosin trifosfat (ATP) sentezi yerine ısının açığa çıkmasını sağlamaktadırlar. Leptinin, tiroid hormonlarının seviyesini ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu arttırarak daha fazla seviyede UCP oluşmasını sağladığı ve termogenezisi arttırdığı bildirilmiştir (Halaas ve ark. 1995). Böylece obezite gelişiminin önlenmesi için iştahın azaltılması yanında çok önemli bir adım daha atılarak enerji harcanması da arttırılmış olmaktadır. Ayrıca

tiroid hormonlarının, termogenezi artırarak enerji metabolizmasında düzenleyici rol oynadıkları da bildirilmektedir (Silva 1995).

2.2.5. Leptinin Anjiyogeneze Etkisi

Leptin reseptörlerinin insan endotel hücrelerinde olduğu ve leptinin anjiyogenezi hem *in vitro* hem de *in vivo* indüklediği bildirilmiştir (Iwaniec ve ark. 1998). Leptinin anjiyogeneze bir lokal regülatör olarak davrandığı ileri sürülmüştür. Bunun obezitenin gelişme ve düzelme fazlarında leptin düzeyindeki değişimlere paralel olarak yağ dokusunun vaskülaritesinde de fizyolojik olarak değişimlerden dolayı olduğu bildirilmiştir (Crandall ve ark. 1997).

Leptin, normal rat korneasında yeni damar oluşumuna neden olurken leptin reseptörü yetersiz olan Zucker hipotalamik obez (fa/fa) rat korneası için etkisiz olduğu bildirilmiştir (Sierra-Honigmann ve ark. 1998). Bununla beraber ob/ob farelere sistemik veya topikal olarak leptin verilmesinin anjiyogenezi etkilemeden yara iyileşmesini de hızlandırdığı kaydedilmiştir (Figenschau ve ark. 2000).

2.2.6. Leptinin İmmün Sistem Üzerine Etkisi

Leptinin doğal ve edinsel immunitede önemli rol oynadığı, enfeksiyon/inflamasyon durumlarında leptin düzeylerinin arttığı ve anti-inflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (Lam ve Lu 2007). Enfeksiyonlar esnasında gözlenen iştahsızlıkta TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın yanı sıra, artan leptin seviyesinin de etkili olduğu kaydedilmiştir (Yegen 2003). Leptinin aynı zamanda lökosit sentezi üzerinde stimüle edici etki gösterdiği (Loard ve ark. 1998), eritropoetinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini kuvvetlendirdiği, makrofajları aktive ederek buradan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyardığı bildirilmiştir (Yegen 2003).

Leptin veya leptin-reseptör-eksikliğinin immün ve inflamatuvar yanıtları değiştirdiği bilinmektedir. Malnütrisyonun immün yetmezliğe ve enfeksiyonun ölümcül olmasına yol açtığı ve açlıkta özellikle T-lenfosit yanıtlarının baskılandığı ve enfeksiyona direncin azaldığı bildirilmektedir (Loard ve ark. 1998). T lenfositlerin çoğalması ve gelişmesi için gerekli olan leptinin, T hücre yanıtlarını da düzenlediği bildirilmiştir (Yegen 2003). Açlık sırasındaki nöroendokrin ve immün fonksiyon bozukluklarına düşük leptin düzeylerinin neden olduğu kaydedilmiştir (Faggionni ve ark. 2001).

2.2.7. Leptinin Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi

Leptinin osteoblast farklılaşması, büyüme ve mineralizasyon üzerinde direkt uyarıcı, hipotalamus aracılığı ile kemik gelişimi üzerine indirekt bir baskılayıcı etkisinin olduğu kaydedilmiştir (Włodarski 2009). İnsan kemik iliğinde leptinin, osteoblast farklılaşmasını indüklemesi ve adiposit farklılaşmasını azaltması sonucu kemik mineral dansitesi ile vücut yağ oranı arasında negatif korelasyon olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır (Thomas ve ark. 2001).

Leptin kusurlu fa/fa sıçanlarda kemik kitlesinde azalma, kemik rezorpsiyonu aktivitesinde ve idrarla kalsiyum atılımında artış olduğu bildirilmiştir (Foldes ve Shih 1992). *In vitro* koşullarda leptinin sıçan kemik iliği kültürlerinde birçok mineralize olmuş kemik nodulünün artışı sağladığı bildirilmiştir (Iwaniec ve ark. 1998). Benzer şekilde ob/ob farelere leptin verilmesi ile *in vivo* olarak osteoblastik aktivitenin ve kemik oluşumunun hızlandığı kaydedilmiştir (Liu ve Grossman 1997). İnsanlarda leptin seviyelerinin obezite, artmış kemik kitlesi ve kemik oluşum hızı ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Klein ve Larmore 1998).

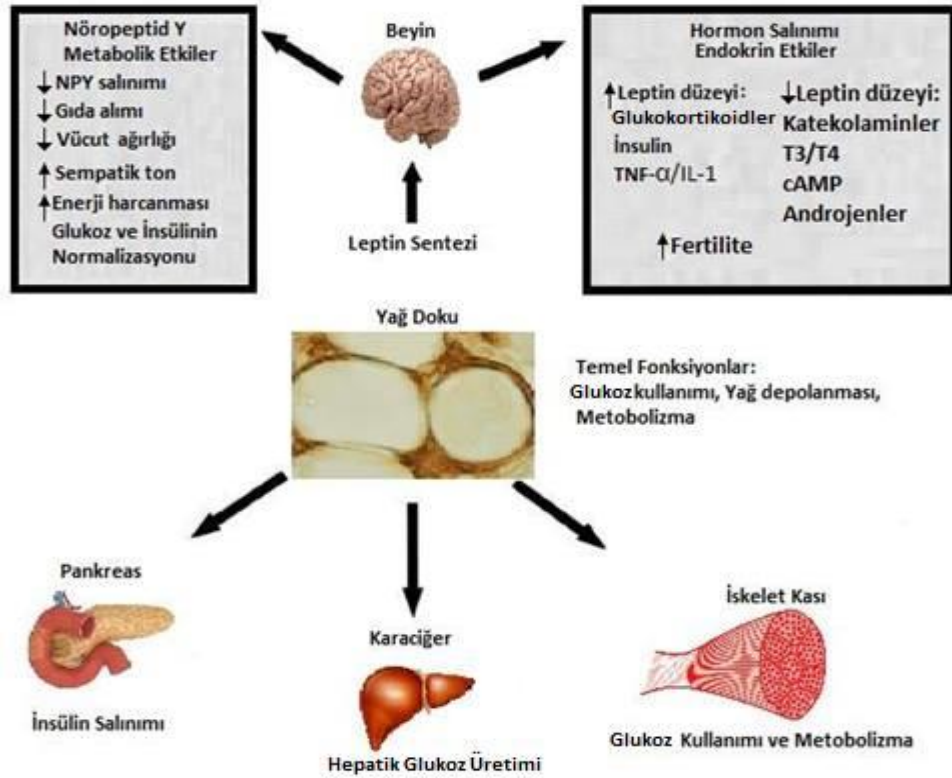
Ducy ve ark. (2000) ob/ob farelerde hipogonadizm ve hiperkortizolemiye rağmen kemik yoğunluğunda artış saptamışlar ve bu farelere serebroventriküler leptin uygulanması ile kemik kaybı olduğunu ve bu durumda leptinin kemik metabolizmasını sempatik yolla etki ettiğini kaydetmişlerdir.

Ooforektomize ratlarda kemik metabolizmasındaki değişikliklerin insan menopoz dönemindekine çok benzediği ve bu ratlara leptin verilmesi ile kemik turnoverinin artmasının engellendiği kaydedilmiştir (Burguera ve ark. 2001).

2.3. Leptinin Enerji Metabolizmasını Düzenlemede Etkisi

Leptinin, enerji dengesi ve aşırı enerji deposunu sınırlamada temel faktör olduğu bildirilmektedir (Hulver ve Houmard 2003). Yapılan birçok çalışmada bu etkinin lipit oksidasyonu ve artan enerji harcaması ile leptin konsantrasyonu arasındaki ilişki tarafından desteklendiği kaydedilmiştir (Halaas ve ark. 1995, Muoio ve ark. 1997, Salbe ve ark. 1997, Keim ve ark. 1998, Bryson ve ark. 1999).

Leptinin öncelikle enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengeye cevap verdiği bildirilmektedir (Considine ve ark. 1995). Leptinin enerji harcanması ve iştah kontrolü üzerindeki merkezi etkisine ilaveten endokrin sistem ve yağ asidi metabolizması üzerinde de güçlü bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Şekil 6) (Meier ve Gressner 2004). Ayrıca leptinin beyin, karaciğer, pankreas üzerine etkisinin yanı sıra, trigliserid depolarında bir azalma ve iskelet kası yağ asidi metabolizması üzerine de güçlü etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Muoio ve ark. 1997, Meier ve Gressner 2004).



Şekil 6. Leptinin Hipotalamus, Pankreas, Karaciğer ve İskelet Kası Üzerine Etkisi (Meier ve Gressner 2004).

Leptinin yağ asidi sentezinde rol alan bir enzim olan asetil-CoA karboksilaz üzerine inhibitör etki yaptığı ve böylece yağ asidi ve trigliserid sentezini azaltıp, lipid oksidasyonunu artırarak yağ depolanmasını azalttığı kaydedilmiştir (Collins ve ark. 1996, Lau ve ark. 2001).

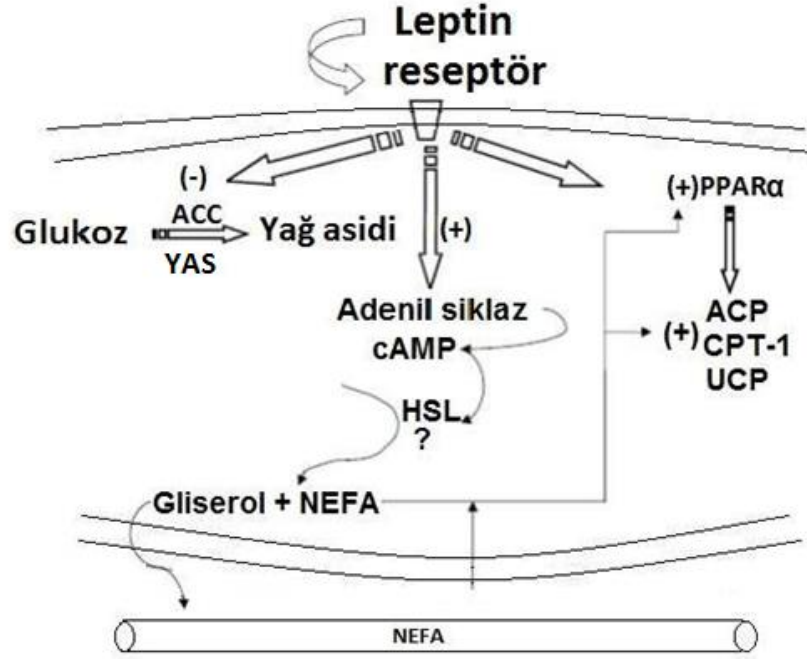
Leptinin adenosin monofosfat protein kinaz (AMPK) aracılığı ile insülin duyarlılığını arttırdığı bildirilmiştir (Foufelle ve Ferre 2005). AMPK'nın asetil CoA karboksilazı inhibe ederek hücre içi malonil-CoA konsantrasyonunun azalması sonucunda lipogenezde azalma ve yağ asidi beta oksidasyonunda artma meydana geldiği kaydedilmiştir (Saha ve Ruderman 2003). Yağ dokusu hemen hemen hiç bulunmayan lipodistrofilerde eksojen leptin uygulanmasının insülin duyarlılığını arttırdığı bildirilmiştir (Garg ve Misra 2004).

Yüksek doz leptin hormonunun akut olarak glukoz oksidasyonunu inhibe ettiği ve pankreasın beta hücrelerinden insülin salınımını etkilediği kaydedilmiştir (Thomas ve ark. 2001).

Kemirgenlerde leptinin, insülin vasıtasıyla β -adrenoseptör aracılı lipolizin inhibisyonunu bastırmak için doğrudan etki ettiğini ve aynı zamanda insülin kaynaklı glukoz transportu ve lipogenezi azalttığı kaydedilmiştir (Müller ve ark. 1997). Benzer etkiler stromal-vasküler kültürlerden elde edilen domuz yağlarında da rapor edilmiştir (Ramsay 2001). Bununla birlikte leptinin insülin yokluğunda da adipositlerde lipolizi uyarmak için etki ettiği bildirilmiştir (Frühbeck ve ark. 1997).

Hiperleptinemi durumunda spesifik bazı adipoz depolarının ortadan kalktığı bildirilmiştir (Chen ve ark. 1996). Ayrıca hiperleptinemik ratlarda vücut yağlarının geri kazanılmasının kontrol grubuna göre çok daha yavaş olduğu kaydedilmiştir (Higa ve ark. 2000). Bu sonuçlar ile adipositlerin sürekli lipit depolayıp biriktirme kabiliyetlerinin üzerine hiperleptineminin devamlı bir etkisinin olduğu kanaatine varılmıştır. Bu etkinin bir kısmının muhtemelen apoptozisin başlaması ve beyinde artmış leptin konsantrasyonundan kaynaklı adipositlerdeki azalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Qian ve ark. 1998). Bu durum leptinin dolaşımdaki yüksek konsantrasyonu ile birlikte merkezi sinir sisteminde de en yüksek düzeye ulaştığı anda gerçekleşmektedir. Fakat bu etkinin büyük bir kısmının muhtemelen yağ asidi salınımının başlaması ve yağ asidi oksidasyonunu düzenleyen genlerin hücre yüzeyinde bulunan Proliferatör-Aktivatör Reseptör- α (PPAR α)'nın artmasından kaynaklanabileceği bildirilmektedir (Wang ve Ark. 1999).

Hiperleptinemi ile ilişkili olarak gelişen fizyolojik değişikliklerin adipositlerde lipit parçalanmasını arttırdığı kaydedilmiştir (Şekil 7) (Houseknecht ve Spurlock 2003).



(ACC: Asetil-CoA Karboksilaz, YAS: Yağ Asidi Sentetaz, PPARα: Peroksizom Proliferatör-Aktivatör Reseptör-α, TG: Triaçilgliserol, HSL: Hormona Duyarlı Lipaz, ACO: Açıl-CoA oksidaz, CPT-1: Karnitin Palmitoil Transferaz-1, UCP: Uncoupling Proteinler, NEFA: Esterleşmemiş Yağ Asitleri)

Şekil 7. Leptinin Periferel Dokuda Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi (Houseknecht ve Spurlock 2003).

Leptinin reseptöre bağlanması ile asetil-CoA karboksilaz ve yağ asidi sentetazı baskılayarak lipojenik aktiviteyi azalttığı kaydedilmiştir (Houseknecht ve Spurlock 2003).

Hormona duyarlı lipazın, adenil siklaz yoluyla cAMP'nin üretimi sonucu protein kinaz A tarafından aktive edildiği bildirilmiştir (Ramsay 1996). Lipolizisin hormona duyarlı lipazın direkt veya indirekt aktivasyonu tarafından uyarıldığı, PPARα'nın artması ile açıl-CoA oksidaz, karnitin palmitoil transferaz-1 ve uncoupling proteinlerin ve hücre yüzeyindeki reseptörlerin miktarında artış olduğu bildirilmiştir (Houseknecht ve Spurlock 2003).

Chen ve Heiman'ın (2000) rodentlerde yapmış olduğu çalışmada leptinin günlük periferik enjeksiyonu lipit kullanımının stimüle edilmesine ve esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) ile triaçil gliserol konsantrasyonunun azalmasına sebep olduğu bildirilmektedir. Ayrıca Reidy ve Weber (2002) tavşanlarda leptinin tek doz olarak intravenöz verilmesinin lipolizisi stimüle ettiği (serum NEFA konsantrasyonunu arttırdığı) ve enerji harcanması sayesinde trigliserid yağ asidi dolaşımını arttırdığını bildirmişlerdir.

2.4. Magnezyumun Organizmadaki Önemi

Magnezyumun nükleik asit ve protein sentezinde, ATP'nin kullanımı ve transferinde, kas ve sinir sisteminde, kan şekeri kontrolünde, kan basıncı düzenlenmesinde, karbonhidrat metabolizmasındaki birçok enzimin aktivasyonunda rol oynadığı ve vücutta çeşitli biyokimyasal reaksiyonları düzenlediği bildirilmiştir (Noronha ve Matuschak 2002, Rude ve ark. 2012).

Mg'un insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda ve ATP oluşumunda önemli bir kofaktör rolü oynadığı (Takaya ve ark. 2004), insülin ve glukoz aktivasyonu üzerine önemli etkileri olduğu bildirilmektedir (Paolisso ve Barbagallo 1997). İnsülinin plazma membranındaki ATP pompasını aktive ederek hücre içi ve hücre dışı Mg konsantrasyonunun dar bir aralıkta sabit kalmasını sağladığı kaydedilmiştir (Takaya ve ark. 2004).

Mg fosforilasyon içeren reaksiyonlarda önemli bir kofaktör olduğundan, eksikliğinin insülin reseptör seviyesinde β alt ünitesinin otofosforilasyonunu ve tirozin kinaz aktivitesini azalttığı ve bunun sonucunda metabolik glukoz bozukluklarının geliştiiği kaydedilmiştir (Chaudhary ve ark. 2010).

Mg'un beynin leptine olan duyarlılığını artırarak beslenmeyi kolaylaştırdığı bildirilmiştir (<http://drsircus.com/medicine/magnesium/magnesium-leptin-obesity>, Erişim Tarihi: 01.12.2014).

İnsülin direnci ve diyabetin obezite ile ilişki içerisinde olduğu bildirilmektedir (Takaya ve ark. 2004). Vücutta yeterince Mg olduğunda kan glukozunu enerji için kullandığı, eksikliğinde insülinin fonksiyonunun azaldığı ve bunun sonucu olarak da kan şekerinde ve yağ oluşumunda artış olduğu bildirilmektedir ([http:// drsircus.com/ medicine/ magnesium/magnesium-leptin-obesity](http://drsircus.com/medicine/magnesium/magnesium-leptin-obesity), Erişim Tarihi: 01.12.2014).

Obez bireylerde kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi ve insülin direnci gibi hastalıkların Mg eksikliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (De Leeuw ve ark. 1992, Lopez ve ark. 2004). Birçok çalışmada obezite durumunda serum Mg konsantrasyonunda düşme olduğu kaydedilmiştir (Huerta ve ark. 2005, Song ve ark. 2007, Jose ve ark. 2011).

Song ve ark. (2007) sağlıklı yetişkin bayanlar üzerine yaptıkları çalışmada vücut kitle indeksi ile serum Mg arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Huerta ve ark. (2005) ile Jose ve ark. (2011) obez çocuklarda Mg düzeyinin normal çocuklara göre daha düşük olduğunu ve bunun insülin direncini arttırdığını bildirmişlerdir. Çalışmalarda Mg takviyesinin insülin aracılı glukozu azalttığı ve insülin salınımını arttırdığı kaydedilmiştir (Saris ve ark. 2000, He ve ark. 2006). Mg eksikliğinin sağlıklı zayıf çocuklarda % 27, obez çocuklarda % 55 oranında olduğu bildirilmiştir (Huerta ve ark. 2005).

Mg olmadan vücudun günlük alınan yağları, proteinleri ve karbonhidratları düzgün bir şekilde kullanamadığı bildirilmektedir (<http:// drsircus.com/ medicine/ magnesium/ magnesium-leptin-obesity>, Erişim Tarihi: 01.12.2014).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Materyal

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Deneysel Hayvan Laboratuvarı'ndan temin edilen ve Yerel Etik Kurulunca (HADYEK/36643897-51) kullanılması onaylanan, 34.36 ± 4 gram ağırlıkta, 39 adet 2 aylık *Swiss albino* cinsi erkek fare kullanıldı. Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma, Barındırma ve Uygulama Merkezi'nde 15 gün boyunca adaptasyonu sağlanan fareler, diüurnal ışık şartlarında (12 saat sürekli aydınlık, 12 saat sürekli karanlık), % 40 nem oranı ve 22 °C sıcaklık bulunan bir ortamda tutuldu. Bu farelerden rastgele seçilerek 4 grup oluşturuldu.

Grup I (Kontrol): Standart pelet yem ve içme suyu *ad libitum* olarak verildi (n=10).

Grup II: Yağlı diyet (% 31.5 hayvansal yağ içeren diyet) ve içme suyu *ad libitum* olarak verildi (n=10).

Grup III: Yağlı diyet (% 31.5 hayvansal yağ içeren diyet) ve içme sularına 7.5 g/L MgSO₄ katılarak *ad libitum* olarak verildi (n=10).

Grup IV: Standart pelet yem ve içme sularına 7.5 g/L magnezyum sülfat (MgSO₄) katılarak *ad libitum* olarak verildi (n=9).

Gruplara göre verilen yem rasyonları Tablo 1'de gösterildiği gibidir.

Tablo 1. Gruplara Göre Yem Rasyonları

Yem Rasyonları	Grup I ve IV	Grup II ve III
(%) Protein	15	15
(%) Yağ	2.5	2.5
(%) Kil	14	14
(%) Hayvansal yağ	-	31.5
Metabolik Enerji ~Kcal/Kg	2736	6072

3.2. Metot

Farelerin vücut ağırlıkları tartıldı ve deneysel periyot boyunca Grup I ile Grup IV'de yer alan farelere standart pelet yem verildi. Grup II ve Grup III'te yer alan farelere standart yemin 100 gramına 42.5 gram tereyağı katılarak ortalama % 31.5 yağ içeren günlük olarak hazırlanmış taze pelet yem (enerjinin ~% 55'i yağ kaynaklı) verildi (Yang ve ark. 2006a). Grup III ve Grup IV'ün içme sularına 7.5 g/L MgSO₄ çözeltisi ilave edildi (Tariq ve ark. 1998).

12 haftalık uygulama sonunda canlı ağırlıklar tekrar tartıldı ve anestezi işlemini izleyerek kalpten kan örnekleri, ötenazi işleminden sonra abdominal bölgeden yağ doku örnekleri alındı. Dokular hemen soğuk izotonikle yıkandı ve pakelendi. Kan örnekleri 3000 devirde 15 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Paketlenen dokular ve elde edilen serumlar iki hafta süreyle -20 °C'de saklandı.

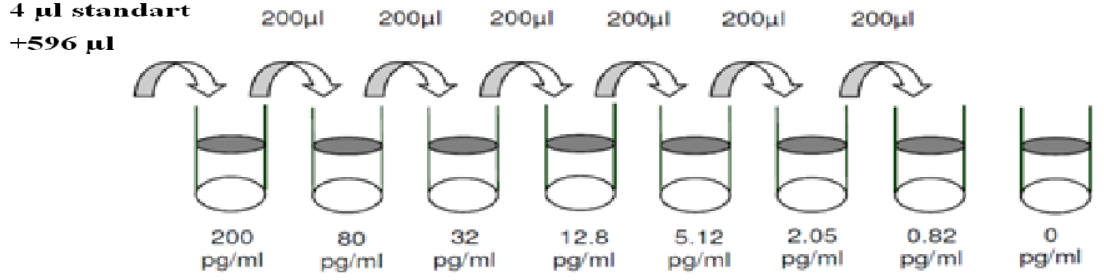
Analiz edilmek üzere dokuların soğukluğu muhafaza edilerek cerrahi makasla her bir yağ dokudan 0,5 g parçalar alındı. Cam tüpe aktarılan dokular üzerine 5 ml fosfat tamponu (pH:7,4) eklendi. Buz doldurulmuş plastik kap içerisine yerleştirilen cam tüpteki doku homojenizatörde 16000 devir/dk hızda homojenize edildi ve homojenatlar 3000 devirde 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlarda leptin analizi, kan serumlarında ise Mg ve trigliserid analizleri yapıldı.

3.2.1. Leptin Tayini

Leptin düzeylerinin ölçümünde Sigma-Aldrich® Mouse leptin ELISA kiti (Lot No: 0416B0420) kullanıldı ve ölçüm aşamaları aşağıdaki gibidir:

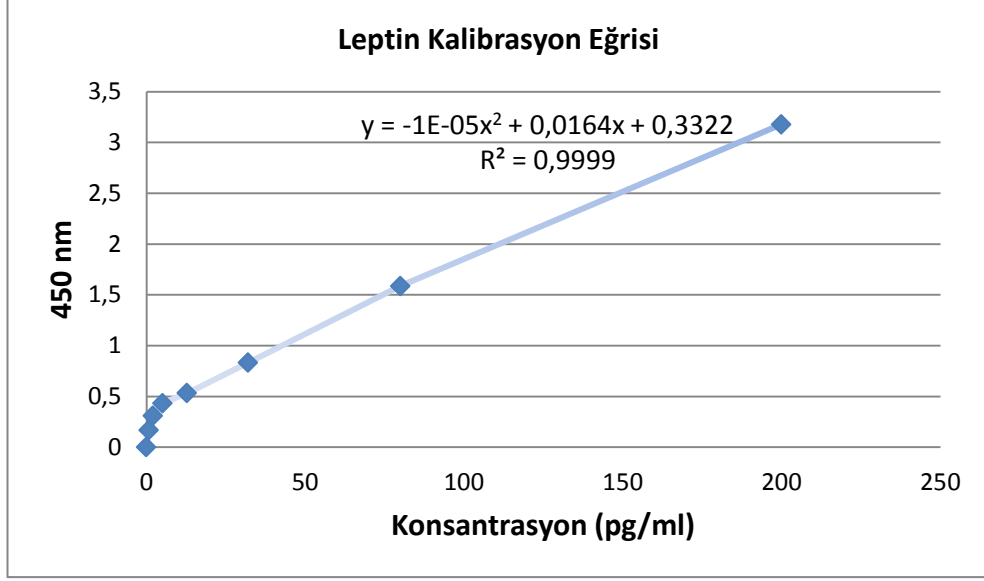
Ayıracılar: Assay Diluent A, Biotinylated Mouse Leptin Detection Antibody, HRP-Streptavidin, TMB Reagent, Stop Solution.

Standart Solüsyonun Hazırlanışı: 30 ng/ml standart hazırlamak için 400 µl *Assay Diluent A*'dan *Item C* şişesine eklenerek karıştırıldı. 200 pg/ml stok standart solüsyon hazırlamak için 596 µl *Assay Diluent A* içeren bir tüpe 4 µl leptin standardı eklendi. Sonra her tüpe 300 µl *Assay Diluent A* eklendi. Stok standart solüsyonu kullanılarak aşağıdaki gibi sulandırma serileri oluşturuldu. Her tüp bir sonrakine aktarılmadan önce karıştırıldı ve *Assay Diluent A* sıfır standart olarak işlev gördü.



Deneyin Yapılışı:

- Bütün ayıraç ve örnekler oda sıcaklığına getirildikten sonra her standart ve süpernatant örneğinden uygun kuyucuklara 100 µl eklendi.
- Kuyucukların üzeri kaplanarak 2.5 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.
- Mikroplate ters çevrilip içindeki solüsyonlar boşaltıldı ve yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı.
- Her kuyucuğa 100 µl *Biotinylated Mouse Leptin Detection Antibody* solüsyonundan eklendi ve 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.
- Mikroplate ters çevrilip içindeki solüsyonlar boşaltıldı ve yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı.
- Her kuyucuğa 100 µl *HRP-Streptavidin* solüsyonu eklendi ve 45 dk oda sıcaklığında inkübe edildi.
- Mikroplate ters çevrilip içindeki solüsyonlar boşaltıldı ve yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı.
- Her kuyucuğa 100 µl *TMB Reagent* solüsyonundan eklendi ve 30 dk oda sıcaklığında ve karanlık bir ortamda inkübe edildi.
- Her kuyucuğa 50 µl *Stop* solüsyonu eklendi ve optik dansiteler ELISA cihazında 450 nm dalga boyunda okundu.
- Optik dansiteler kalibrasyon eğrisi grafiğine göre değerlendirildi (Grafik 1).



Grafik 1. Leptin Kalibrasyon Eğrisi

3.2.2. Magnezyum Tayini

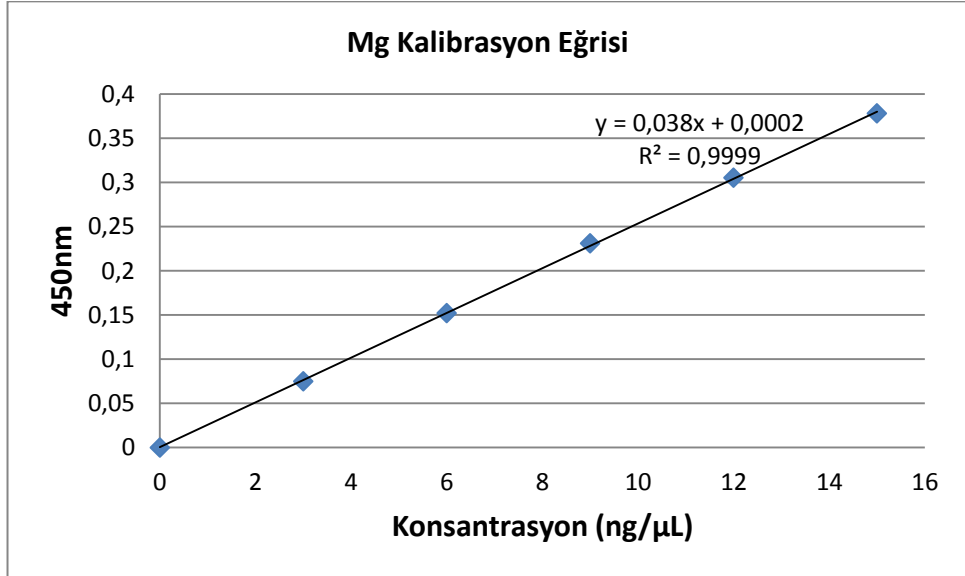
Mg düzeylerinin ölçümü için Sigma-Aldrich® Magnezyum kiti (Katalog No: MAK026) kullanıldı ve ölçüm aşamaları aşağıdaki gibidir:

Ayırıcılar:

- a) **Standart Solüsyonun Hazırlanışı:** Kolorimetrik tanımlama için 150 nmol/μl Mg standardından 10 μl alınıp, 990 μl distile su eklenerek 1.5 nmol/μl standart solüsyon hazırlandı.
- b) **Master Reaction Mix Solüsyonunun Hazırlanışı:** 35 μl *Magnesium Assay Buffer*, 10 μl *Developer* ve 5 μl *Magnesium Enzyme Mix* karıştırılarak hazırlandı.

Deneyin Yapılışı:

- Bütün ayıraç ve örnekler oda sıcaklığına getirildi.
- Standart solüsyondan 0, 2, 4, 6, 8 ve 10 µl oranlarında kuyucuklara pipetlenerek distile su ile 50 µl'ye tamamlandı ve 0, 3, 6, 9, 12 ve 15 nmol oranlarında standart konsantrasyonları elde edildi (Grafik 2).
- Kan serumlarından 5 µl uygun kuyucuklara eklendi ve distile su ile 50 µl'ye tamamlandı.
- *Master Reaction Mix* solüsyonununundan her kuyucuğa 50 µl eklendi ve karıştırıldı.
- Mikroplate alüminyum folyo ile kapatılarak 10 dakika 37 °C'de etüvde inkübe edildi.
- Optik dansiteler ELISA cihazında 450 nm dalga boyunda okundu.
- Optik dansiteler kalibrasyon eğrisi grafiğine göre değerlendirildi (Grafik 2).



Grafik 2. Magnezyum Kalibrasyon Eğrisi

3.2.3. Trigliserid Tayini

Trigliserid düzeylerinin ölçümü için ticari Tanı Medical Laborate (TML) trigliserid kiti kullanıldı ve ölçüm aşamaları aşağıdaki gibidir:

Ayırçlar:

- a) **Ayırç:** Pipes Tamponu, Mg^{+2} , *p*-Klorofenol, ATP, Potasyum Ferrosiyanat, 4-aminoantipirin, Lipoprotein Lipaz, Gliserol Kinaz, Gliserol-3-Fosfataz, Peroksidaz.
- b) **Standart:** Trigliserid-200 mg/dL

Deneyin yapılışı:

- Kör için tüp içerisine 10 µl distile su ve 1 ml ayırç pipetlendi.
 - Standart için tüp içerisine 10 µl standart solüsyon ve 1 ml ayırç pipetlendi.
 - Kan serumlarından tüplere 10'ar µl konulup üzerlerine 1'er ml ayırç pipetlendi ve 37 °C'de 10 dakika inkübe edildikten sonra köre karşı 500 nm dalga boyunda okundu.
- c) **Sonuçların Hesaplanması:** $\frac{OD \text{ Örnek}}{OD \text{ Standart}} \times \text{Standartın Konsantrasyonu}$

3.2.4. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinin hesaplanmasında SPSS Windows 16.0 paket programı kullanıldı. Veriler Aritmetik Ortalama (Mean) ± Standart Hata (SE) olarak verildi. Gruplar arası farklar ve anlamlılık Tukey HSD ile analiz edildi, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

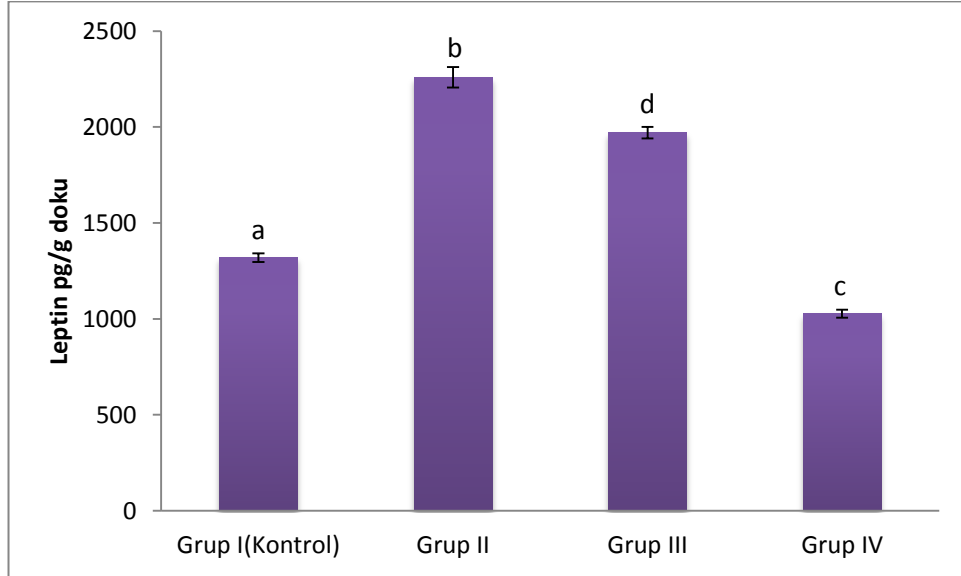
4. BULGULAR

Bu çalışmanın başında Grup I, Grup II, Grup III ve Grup IV'ün vücut ağırlıkları sırasıyla 33.91 ± 0.79 , 31.67 ± 0.26 , 37.17 ± 0.46 ve 35.27 ± 0.91 g iken 12 haftalık beslenme periyodunun ardından sırasıyla 37.70 ± 0.68 , 40.39 ± 0.28 , 39.83 ± 0.25 ve 36.01 ± 1.16 g olarak kaydedildi. Çalışmanın sonunda vücut ağırlıkları bakımından Grup I, Grup II ve Grup III'ün ilk ağırlıklarına göre son ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p < 0,01$), Grup IV'in ilk ve son ağırlıkları arasında ise istatistiksel olarak önemsiz bir artış bulundu.

Çalışmadan elde edilen leptin düzeyleri Grup I, Grup II, Grup III ve Grup IV'de sırasıyla 1318.7 ± 22.84 , 2258.7 ± 53.31 , 1970.3 ± 29.77 ve 1026.7 ± 21.18 pg/g doku, Mg düzeyleri sırasıyla 2.04 ± 0.068 , 1.76 ± 0.031 , 2.50 ± 0.72 ve 2.83 ± 0.081 ng/ μ l ve trigliserid düzeyleri sırasıyla 95.94 ± 2.15 , 174.5 ± 8.19 , 102.45 ± 2.09 ve 74.46 ± 2.69 mg/dl olarak Tablo 2'de gösterilmiştir.

4.1. Leptin Düzeyleri

Yapılan çalışmada yağlı diyet verilen grubun leptin düzeyleri kontrol grubuna göre, yağlı diyet ve Mg verilen grubun leptin düzeyleri standart pelet yem ve Mg verilen gruba göre istatistiksel olarak önemli bir artış ($p<0,001$) göstermiştir. Standart pelet yem ve Mg verilen grubun leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre, yağlı diyet ve Mg verilen grubun leptin düzeylerinin yağlı diyet verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı ($p<0,001$) saptanmıştır. Yağlı diyet ve Mg verilen grubun leptin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir artış ($p<0,001$) göstermiştir (Grafik 3).

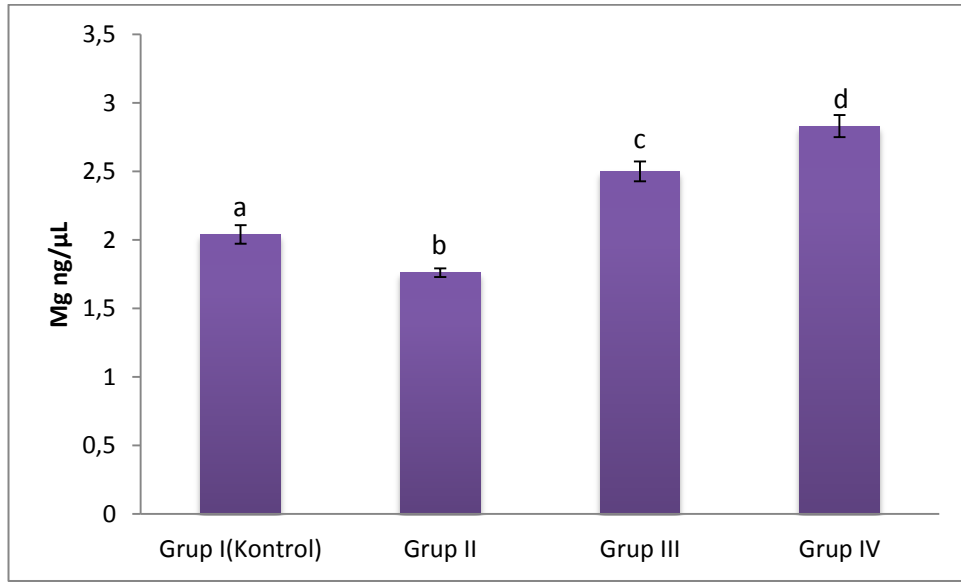


Grafik 3. Gruplara Göre Leptin Düzeyleri

(Grup I: Standart Pelet Yem + İçme Suyu, Grup II: Yağlı Diyet + İçme Suyu, Grup III: Yağlı Diyet + Magnezyumlu Su, Grup IV: Standart Pelet Yem+ Magnezyumlu Su, a, b, c, d: Her bir sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) fark vardır)

4.2. Magnezyum Düzeyleri

Çalışmada yağlı diyet verilen grubun Mg düzeylerinin kontrol grubuna göre, yağlı diyet ve Mg verilen grubun Mg düzeylerinin standart pelet yem ve Mg verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı ($p<0,05$) saptanmıştır. Yağlı diyet ve Mg verilen grup ile standart pelet yem ve Mg verilen grubun Mg düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı ($p<0,05$) saptanmıştır (Grafik 4).

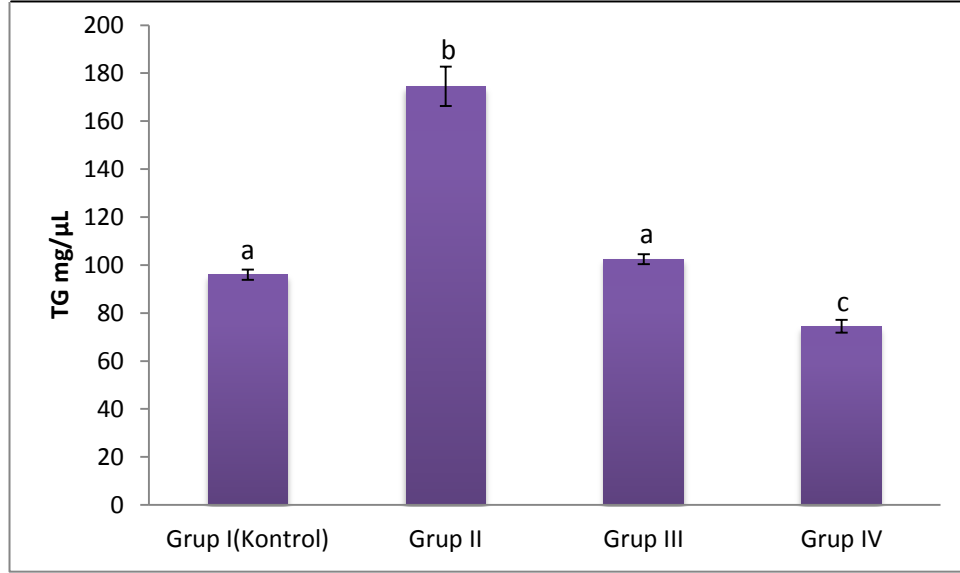


Grafik 4. Gruplara Göre Magnezyum Düzeyleri

(Grup I: Standart Pelet Yem + İçme Suyu, Grup II: Yağlı Diyet + İçme Suyu, Grup III: Yağlı Diyet + Magnezyumlu Su, Grup IV: Standart Pelet Yem+ Magnezyumlu Su, a, b, c, d: Her bir sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) fark vardır)

4.3. Trigliserid Düzeyleri

Çalışmada yağlı diyet verilen grubun trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre, yağlı diyet ve Mg verilen grubun trigliserid düzeyleri standart pelet yem ve Mg verilen gruba göre istatistiksel olarak önemli artış ($p<0,001$) göstermiştir. Yağlı diyet ve Mg verilen grubun trigliserid düzeyi kontrol grubunun seviyelerine yakın olarak bulunmuştur. Standart pelet yem ve Mg verilen grubun trigliserid düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma ($p<0,001$) saptanmıştır (Grafik 5).



Grafik 5. Gruplara Göre Trigliserid Düzeyleri

(Grup I: Standart Pelet Yem + İçme Suyu, Grup II: Yağlı Diyet + İçme Suyu, Grup III: Yağlı Diyet + Magnezyumlu Su, Grup IV: Standart Pelet Yem+ Magnezyumlu Su, a, b, c: Her bir sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) fark vardır)

Tablo 2. Yağlı Diyetle Beslenen Farelerde Leptin, Magnezyum ve Trigliserid Düzeyleri

Parametre	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P Değeri
Leptin (pg/g doku)	1318.7 ± 22.84 ^a	2258.7 ± 53.31 ^b	1970.3 ± 29.77 ^d	1026.7 ± 21.18 ^c	P<0,001
Mg (ng/μl)	2.04 ± 0.068 ^a	1.76 ± 0.031 ^b	2.50 ± 0.072 ^c	2.83 ± 0.081 ^d	P<0,05
TG (mg/dl)	95.94 ± 2.15 ^a	174.5 ± 8.19 ^b	102.45 ± 2.09 ^a	74.46 ± 2.69 ^c	P<0,001

Grup I: Standart Pelet Yem + İçme Suyu, Grup II: Yağlı Diyet + İçme Suyu, Grup III: Yağlı Diyet + Magnezyumlu Su, Grup IV: Standart Pelet Yem+ Magnezyumlu Su

***a, b, c, d:** Her bir satırda değişik harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.*

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bir ob gen ürünü olan leptinin başlıca adipoz dokulardan salgılandığı (Agnello ve ark. 1998) ve beyinde reseptörlere bağlanarak besin alımı ve enerji harcanmasını nöronal sistem ile regüle eden bir hormon olduğu kaydedilmiştir (Daniel ve ark. 2002). Reseptöre bağlanma aktivitesi azaldığı zaman leptin direncinin geliştiği ve bunun bir sonucu olarak plazma leptin düzeylerinin artması nedeni ile yem tüketiminde azaltma ve enerji harcanmasında artma yeteneğinin kaybolduğu bildirilmiştir (Preuss ve ark. 2004). İnsanlarda ve farelerde serum leptin düzeyinin vücut ağırlığı ve adipoz doku ile pozitif korelasyon gösterdiği kaydedilmiştir (Watson ve ark. 2000).

Son yıllarda beslenmedeki yağ miktarı hızlı bir artış göstermiştir. Yüksek miktarda yağ içeren diyetlerin leptin direncine yol açıp doyma hissini azalttığı (El-Haschimi ve ark. 2000), insanlarda ve hayvanlarda metabolik bozukluklara ve obeziteye sebep olduğu kaydedilmiştir (Buettner ve ark. 2007). Birçok çalışma, yüksek yağlı diyet ile beslenen rat ve farelerin vücut ağırlıklarının standart diyetle beslenenlere göre daha fazla olduğunu, adipoz dokunun ve vücut yağ oranının arttığını, obezite ile ilişkili olarak hiperleptinemik, hipertrigliseridemik ve hiperkolesterolemik etkilerin meydana geldiğini göstermiştir (Kalaivanisailaja ve ark. 2003, Kim ve ark. 2004, Garjani ve ark. 2009).

Bu çalışmada % 31.5 hayvansal yağ içeriği olan yem ile beslenen farelerde 12 hafta sonunda yağlı diyet verilen grubun canlı ağırlığında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli artış ($p<0,01$) olmuştur. Yağlı diyet ve Mg verilen gruptakilerin canlı ağırlığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Yapılan birçok çalışmada standart pelet yeme yaklaşık % 10 ile % 46 arasında değişen oranlarda tereyağı, domuz yağı ve sığır etinden elde edilen don yağ gibi hayvansal yağlar eklenerek 6-20 hafta arasında değişen sürelerde beslenen fare ve ratlarda canlı ağırlığının arttığı, yağ oranına ve beslenme süresine bağlı olarak vücut ağırlığı ve vücut yağ miktarındaki artış ile birlikte insülin direnci, oksidatif stres, kronik pankreatik yaralanmalar, kalp ve böbrek hastalıkları gibi birçok olumsuz

duruma neden olabileceği ileri sürülmüştür(Woods ve ark. 2004, Kim ve ark. 2004, Lee ve ark. 2006, Yan ve ark. 2006, Yang ve ark. 2006a, Amin ve Nagy 2009, Chen ve ark. 2010, Wang ve ark. 2011). Yapılan çalışmadan elde edilen veriler yukarıdaki çalışmalarla uyum içerisinde olup, vücut ağırlığındaki artışın yeme ilave edilen yağ oranına bağlı olabileceği kanaatine varıldı.

Bu çalışmada leptin değerleri kontrol grubunda 1318.7 ± 22.84 , yağlı diyet verilen grupta 2258.7 ± 53.31 , yağlı diyet ve Mg verilen grupta 1970.3 ± 29.77 , standart pelet yem ve Mg verilen grupta 1026.7 ± 21.18 pg/g olarak belirlenmiştir. Yağlı diyet verilen grubun leptin düzeyi kontrol grubuna göre, yağlı diyet ve Mg verilen grubun leptin düzeyi standart pelet yem ve Mg verilen gruba göre önemli derecede artış ($p<0,001$) göstermiştir (Tablo 2, Grafik 3).

Yapılan çalışmalara göre obezite iki şekilde oluşmaktadır: Bunlardan birincisi, leptin eksikliği, ikincisi ise leptin reseptörlerinde meydana gelen mutasyonlardır. Leptin adipoz dokuda lipolizi uyarmakta ve pankreasta β hücrelerinden insülin salınımını etkilemektedir. Obez bireylerde fazla olan yağ dokusuna bağlı olarak fazla miktarda leptin üretilmektedir. Jang ve ark.'nın (2007) yaptığı bir çalışmada obez farelerde serum leptin düzeylerinin obez olmayanlara göre yüksek olduğu kaydedilmiştir.

Yapılan araştırmalarda yüksek yağlı diyet ile beslenen rat ve farelerde doku, serum ve plazma leptin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (Ahren ve ark. 1997, Cha ve ark. 2000, Woods ve ark. 2004, Yang ve ark. 2006a, İşbilen ve ark. 2007, De Schepper J ve ark. 1998, Wang ve ark. 2011, Xiao ve ark. 2013). Fakat Ainslie ve ark.'nın (2000) yaptıkları çalışmada 4 haftalık yüksek yağlı diyet ile beslenen ratların plazma leptin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada beslenme süresini devam ettirerek 14 haftaya tamamladıktan sonra plazma leptin düzeyindeki artışı görebilmişlerdir ve leptin düzeyinin beslenme süresi ile yakından ilişkili olduğu anlaşılmaktadır.

Yang ve ark. (2006a) % 35 domuz yağı ile 12 hafta süresince beslenen farelerde serum leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak yükseldiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Kim ve ark. (2004) 8 hafta süreyle % 40 sığır etinden elde edilen don yağ ile beslenen ratlardaki serum leptin düzeyinin kontrol grubuna

göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Xiao ve ark. (2013) 8 hafta süresince % 36,3 oranında yağlı diyet ile besledikleri farelerin yağ doku ve serum leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak yükseldiğini bildirmişlerdir. İşbilen ve ark. (2007) standart yeme % 25 tereyağı ekleyerek 5 ay süreyle beslenen ratların serum ve karaciğer leptin seviyelerinin arttığını ve bu artışın yüksek yağlı diyet verilmesi sonucu gelişen adipoz dokuda leptin üretiminin artmasından kaynaklanabileceğini kaydetmişlerdir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar bu araştırmaları desteklemektedir. Leptin düzeylerindeki bu artışın lipogenezis ve lipid birikimi ile ilişkili olabileceği (İşbilen ve ark. 2007, Xiao ve ark. 2013) kanaatine varıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bulgulara göre Mg değerleri kontrol grubunda 2.04 ± 0.068 , yağlı diyet verilen grupta 1.76 ± 0.031 , yağlı diyet ve Mg verilen grupta 2.50 ± 0.72 , standart pelet yem ve Mg verilen grupta 2.83 ± 0.081 ng/ μ L olarak belirlenmiştir. Yağlı diyet verilen grubun Mg düzeyleri kontrol grubuna göre, yağlı diyet ve Mg verilen grubun Mg düzeyi standart pelet yem ve Mg verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşme ($p < 0,001$) göstermiştir (Tablo 2, Grafik 4).

Literatür taramalarında Mg'un obezite ile ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışmalara rastlanmıştır. Huerta ve ark. (2005) ile Jose ve ark. (2011) obez çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada Mg düzeylerinin kontrol grubuna göre daha az olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada yağlı diyet uygulanan grubun Mg düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmış olup, bu çalışmaları destekler nitelik taşımaktadır. Bu durum obez bireylerin Mg'a daha fazla gereksinim duyduklarını göstermektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda Mg takviyesinin insülin aracılı glukozu azalttığı ve insülinin salınımının arttığı ileri sürülmüştür (Saris ve ark. 2000, He ve ark. 2006).

Bu araştırmada trigliserid değerleri kontrol grubunda 95.94 ± 2.15 , yağlı diyet verilen grupta 174.5 ± 8.19 , yağlı diyet ve Mg verilen grupta 102.45 ± 2.09 , standart pelet yem ve Mg verilen grupta 74.46 ± 2.69 mg/dL olarak belirlenmiştir. Yağlı diyet verilen grubun trigliserid düzeyi kontrol grubuna göre yüksek ($p < 0,001$), yağlı diyet ve Mg verilen grubun trigliserid düzeyi yağlı diyet verilen gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı düşük ($p < 0,001$) bulunmuştur (Tablo 2, Grafik 5).

Trigliseridler enerji kaynağı olarak metabolizmada önemli rol oynamaktadırlar. Karbonhidratlar ve proteinlerin iki katı enerji sağlayan (9 kalori/gram) trigliseridler ince barsakta lipaz enzimleri ve safranin etkisiyle gliserol ve yağ asitlerine ayrışır. Ayrışan bu yapılar kana geçerek tekrar birleşir ve trigliseridleri yeniden oluştururlar ve burada lipoproteinlere katılırlar. Yağ hücreleri, trigliseridleri sentezleyip depolama yeteneğine sahiptirler. Enerji kaynağı olarak yağ asitlerine gereksinim duyulduğunda lipaz enzimi trigliseridleri yağ asitlerine parçalamaktadırlar (Crook 2012).

Yang ve ark (2006b) yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlarda trigliserid düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Amin ve Nagy (2009) ratlarda yüksek yağlı diyetin trigliserid düzeyini arttırdığını bildirmişlerdir.

Yang ve ark (2006a) 12 hafta boyunca % 35 yağ oranı içeren diyetle besledikleri farelerin serum trigliserid düzeylerinde anlamlı artış kaydetmişlerdir. Yine aynı bilim adamları (2008) 6 hafta boyunca % 21,45 yağ oranı içeren diyetle besledikleri farelerin bazı lipid parametreleriyle birlikte trigliserid düzeylerinde anlamlı artışlar olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Lee ve ark (2006) 6 hafta boyunca % 17,6 yağ oranı içeren diyetle besledikleri ratların trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak önemli olmayan bir düşüş kaydetmişler. Benzer şekilde Garjani ve ark. (2009) 5 hafta boyunca besledikleri ratların trigliserid düzeylerindeki artışın önemli olmadığını bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada 12 hafta boyunca % 31,5 yağ içeriği olan diyetle beslenen gruplarda trigliserid düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu araştırmalar trigliserid değerlerindeki bu değişimlerin kullanılan yağ oranı ve beslenme süresine bağlı olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmada Mg'un leptin ve trigliserid düzeylerine etkisi araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Canlı ağırlık yağlı diyet verilen grupta kontrol grubuna göre artış göstermiştir. Yağlı diyet ve Mg verilen grubun canlı ağırlığı kontrol grubu seviyelerinde olup, anlamlı fark görülmemiştir.
2. Yağlı diyet verilmesi sonucu artan leptin düzeyinin Mg aracılığı ile normal seviyelere inmesi yönünde katkı sağlayabilir.
3. Düşük Mg düzeyi ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi için yeterli miktarda Mg tüketimi önerilmektedir. Ayrıca Mg'u bir anti-obezite ve anti-diyabetik faktör olarak geliştirmeye yönelik daha fazla çalışmaların yapılması bu hastalıkların tedavisinde alternatif bir yol olarak düşünülebilir.
4. Obez veya yağlı diyetle beslenmiş canlılara Mg takviyesi, lipid profili değerlerinin normal düzeylerde olmasını sağlayabilir.

5. KAYNAKLAR

Agnello D, Meazza C, Rowan CG, Villa P, Ghezzi P, Senaldi G. (1998). Leptin causes body weight loss in the absence of in vivo activities typical of cytokines of the IL-6 family. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 275, 3: 913-919.

Ahima RS, Flier JS. (2000). Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 62: 413-37.

Ahima RS, Osei SY. (2004). Leptin signaling. *Phys. Behav*, 81: 223-41.

Ahren B, Mansson S, Gingerich RL, Havel PJ. (1997). Regulation of plasma leptin in mice: influence of age, high-fat diet, and fasting. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 273: 113-120.

Ainslie DA, Proietto J, Fam BC, Thorburn AW. (2000). Short-term, high-fat diets lower circulating leptin concentrations in rats. *Am J Clin Nutr*, 71: 438-442.

Amin KA, Nagy MA. (2009). Effect of carnitine and herbal mixture extract on obesity induced by high fat diet in rats. *Diabetol Met Syndr*, 1: 17.

Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. (2004). Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ ÜnivTıp Fak Derg*, 30 (2): 113-118.

Barbagallo M, Dominguez LJ. (2007). Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arc Biochem Biophys*, 458: 40-47.

Baskin D, Breininger J, Schwartz M. (1999). Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus. *Diabetes*, 48: 828 -833.

Baumgartner RN, Waters DL, Morley JE, Patrick P, Montoya GD, Garry PJ. (1999). Age-related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat. *Met*, 48: 378-384.

Bennet BD, Solar GP, Yuan JO, Thomas GR. (1996). A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr. Biol*, 6: 1170- 80.

Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. (1996). Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Met*, 81: 3419-23.

Brabant G, Horn R, Mayr M, Wurster U, Schnabel D, Heidenreich F. (2000). Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetol*, 43: 438-42.

- Bray GA, Fisler J, York DA. (1990). Neuroendocrine control of the development of obesity: understanding gained from studies of experimental animal models. *Front Neuroendocrinol*, 11: 128-181.
- Breslow MJ, Min-Lee K, Brown DR, Chacko VP, Palmer D, Berkovits DE. (1999). Effect of leptin deficiency on metabolic rate in ob/ob mice. *Am. J. Physiol.* 276: 443-449.
- Bryson JM, Phuyal JL, Swan V, Caterson ID. (1999). Leptin has acute effects on glucose and lipid metabolism in both lean and gold thioglucose-obese mice. *Am J Physiol*, 277 (3 Pt 1): E417–22.
- Buettner R, Scholmerich J, Bollheimer LC. (2007). High-fat diets: Modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity*, 15: 798-808.
- Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, Gori F, Evans GL, Khosla S, Riggs BL, Turner RT. (2001). Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinol*, 142: 3546-53.
- Cagnacci A, Malmusi S, Arangino S, Zanni A, Rovati L, Cagnacci P, Volpe A. (2002). Influence of transdermal estradiol in the regulation of leptin levels of postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 9 (1): 65-71.
- Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. (1995). Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Sci*, 269: 546-9.
- Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. (1996). Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes*, 45: 1455-62.
- Castracane VD, Kraemer RR, Franken MA, Kraemer GR, Gimpel T. (1998). Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity and estrogen administration. *Fertil Steril*, 70: 472-7.
- Cha MC, Chou CJ, Boozer CN. (2000). High-fat diet feeding reduces the diurnal variation of plasma leptin concentration in rats. *Met*, 49: 503-507.
- Chaudhary DP, Sharma R, Bansal DD. (2010). Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: A Review. *Biol Trace Element Res*, 134:119–129.
- Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. (1997). Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Sci*, 275: 88-90.
- Chen AS, Marsh DJ, Trumbauer ME, Frazier EG, Guan XM, Yu H, Rosenblum CI, Vongs A, Feng Y, Cao L, Metzger JM, Strack AM, Camacho RE, Mellin TN, Nunes CN, Min W, Fisher J, Gopal-Truter

- S, MacIntyre DE, Chen HY, Ploeg V. (2000). Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nat Gen*, 26: 97–102.
- Chen G, Koyama K, Yuan X, Lee Y, Zhou Y-T, O'Doherty R, Newgard CB, Unger RH. (1996). Disappearance of body fat in normal rats induced by adenovirus-mediated leptin gene therapy. *Proc Nati Academy Sci USA*, 93: 14795–14799.
- Chen H, Li-Jun L, Jian-Jun Z, Boa X, Rui L. (2010). Effect of soybean oligosaccharides on blood lipid, glucose levels and antioxidant enzymes activity in high fat rats. *Food Chem*, 119: 1633–1636.
- Chen Y, Heiman ML. (2000). Chronic leptin administration promotes lipid utilization until fat mass is greatly reduced and preserves lean mass of normal female rats. *Regulatory Peptides*, 92: 113–119.
- Chetan PH, Sialy R, Devi DB. (2002). Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Current Sci*, 83(12): 1456-1463.
- Coleman DL. (1973). Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetol*, 9: 294-98.
- Coleman DL. (1978). Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetol*, 14: 141– 8.
- Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA, Surwit RS. (1996). Role of leptin in fat regulation. *Nature*, 25: 380 (6576): 677.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. (1995). Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N. Engl. J. Med*, 834: 292-5.
- Crandall DL, Hausman GJ, Kral JG. (1997). A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic and angiogenic perspectives. *Microcirculation*, 4: 211-32.
- Crook MA. (2012). *Clinical Biochemistry & Metabolic Medicine*. Eighth Edition. London, 200-15.
- Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. (1995). The ob gene and insulin, a relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes*, 44: 1467-70.
- Daniel P, Denis G, Baskin D, Michael WS. (2002). Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr. Rev*, 60: 20–9.
- De Leeuw I, Vansant G, Van Gaal L. (1992). Magnesium and obesity: influence of gender, glucose, tolerance, and body fat distribution on circulating magnesium concentration. *Magnes Res*, 5: 183-7.

- De Schepper J, Zhou X, De Bock S, Smits J, Louis O, Hooghe-Peters E, Vandenplas Y. (1998). Study of serum leptin in cafeteria-diet-overfed rats. Influence of diet, insulin and corticosterone. *Horm Res*, 50 (5): 271-5.
- Dilsiz A, Zihni M, Aydın T. (2009). Leptin ve periodontal hastalıklar. *Cumhuriyet Üniv Diş Hekimliği Fak Derg*, 12 (2): 162-167.
- Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. (2000). Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*, 100: 197-207.
- El-Haschimi K, Pierroz WM, Hileman SM, Bjobaek C, Flier JS. (2000). Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J. Clin. Invest*, 105: 1827.
- Elias C, Lee C, Kely J, Aschkenasi C, Ahima RS, Couceyro PR, Kuhar MJ, Saper CB, Elmquist JK. (1998). Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron*, 21: 1375-1385.
- Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. (2001). Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J*, 15: 2565-2571.
- Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. (1997). Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature*, 385: 165-168.
- Fantuzzi G, Faggioni R. (2000). Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J. Leukoc. Biol*, 68: 437-46.
- Figenschau Y, Knutsen G, Shahazeydi S, Johansen O, Sveinbjornsson B. (2000). Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *J. Leukoc Biol*, 68: 437-446.
- Foldes J, Shih MS. (1992). Bone structure and calcium metabolism in obese Zucker rats. *Int. J. Obes Relat Metab. Disor*, 16: 95-102.
- Foufelle F, Ferre P. (2005). Role of adenosine monophosphate-activated protein kinase in the control of energy homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Met Care*, 8(4):355-60.
- Friedman JM. (2002). The function of leptin in nutrition, weight and physiology. *Nutr. Rev*, 60: 514.
- Friedman JM: Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: Blum WF, Kiess W, Rascher W (eds.). (1997). *Leptin-the voice of adipose tissue*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Germany, 3-22.

- Frühbeck G, Aguado M, Martinez JA. (1997). In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: Evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun*, 240: 590–594.
- Frühbeck G, Jebb SA, Prentice AM. (1998). Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin. Physiol*, 18: 399-419.
- Fung TT, Manson JE, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Hu FB. (2003). The association between magnesium intake and fasting insulin concentration in healthy middle-aged women. *J Am College Nutr*, 22 (6): 533-538.
- Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, Mcferlane C, Ng A, Nicola NA, Alexander WS, Hilton DJ. (1996). Leptin can induce proliferation, differentiation and functional activation of hemopoietic cells. *PNAS. Proc Natl Acad Sci USA*, 93 (25): 14564-68.
- Garg A, Misra A. (2004). Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33 (2): 305-31.
- Garjani A, Fathiazad F, Zakheri A, Akbari NA, Azarmie Y, Fakhrjoo A, Andalib S, Maleki-Dizaji N. (2009). The effect of total extract of *Securigera securidaca* L. seeds on serum lipid profiles, antioxidant status, and vascular function in hypercholesterolemic rats. *J Ethnopharmacol*, 126 (3):525-532.
- Gastaldelli A. (2011). Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Prac*, 93: 60-65.
- Gibbs J, Young RC, Smith GP. (1973). Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol*, 84: 488–95.
- Gorden P, Gavrilova O. (2003). The clinical uses of leptin. *Current opinion in pharmacology*, 3: 655–659.
- Guerrero-Romero F, Rascón-Pacheco RA, Rodríguez-Morán M, de la Peña JE, Wacher N. (2008). Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. *Euro J Clin Inv*, 38(6): 389–396.
- Gültürk S, Demirkazık A. (2007). Leptin ve diyabet. *Cumhuriyet Üniv Tıp Fak Derg*, 29 (1): 35-40.
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Sci*, 269: 543-46.

- He K, Liu K, Daviglus ML, Morris SJ, Loria CM, Horn VL, Jacobs DR, Savage PJ. (2006). Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation*, 113: 1675-82.
- Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. (1999). Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*, 282: 1568-1575.
- Higa M, Kakuma T, Pan W, Wang ZW, Babcock E, McCorkler K, Lee Y, Unger R. (2000). Slow recovery of body fat lost during adenovirus-induced hyperleptinemia. *Biochem Biophys Res Commun*, 279: 786-791.
- Himms-Hagen J. (1999). Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 36: 575-655.
- Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. (1997). Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94: 11073-8.
- Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV, Moar K, Trayhurn P, Williams LM. (1996). Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *Biochem Biophys Res Commun*, 232: 383-387.
- Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP, McGuire MA, Beerman K. (1997). Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun* 240:742-747.
- Houseknecht KL, Spurlock ME. (2003). Leptin regulation of lipid homeostasis: dietary and metabolic implications. *Nutr Res Rev*, 16: 83-96.
- Huerta MG, Roemmich JN, Kington ML, Bovbjerg VE, Weltman AL. (2005). Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children. *Diabetes Care*, 28: 1175-1181.
- Hulver MW, Houmard JA. (2003). Plasma leptin and exercise: recent findings. *Sports Med*, 33 (7): 473-82.
- Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL. (1966). Diabetes, a new mutation in the mouse. *Sci*, 153: 1127-28.
- Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeler LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P, Lee F. (1997). Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cel*, 88: 131-141.

Itateyama E, Chiba S, Sakata T, Yoshimatsu H. (2003). Hypothalamic neuronal histamine in genetically obese animals: its implication of leptin action in the brain. *Exp Biol Med (Maywood)*, 228(10): 1132-1137.

Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. (1998). Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res*, 13: 2-12.

İşbilen B, Arı Z, Var A, Onur E, Uyanık BS. (2007). Yüksek yağ içeren diyet ile beslenen ratlarda Dheas'ın leptin, lipid profili ve endotel fonksiyonu üzerine etkileri. *Fırat Üniv Sağ Bil Derg*, 21 (3): 109-116.

Jang EH, Park CS, Lee SK, Pie JE, Kang JH. (2007). Excessive nitric oxide attenuates leptin-mediated signal transducer and activator of transcription 3 activation. *Life Sci*, 80 (7): 609-617.

Jose B, Jain V, Vikram NK, Agarwala A, Saini S. (2011). Serum magnesium in overweight children. *Indian Pediatrics*, 49: 109-112.

Kalaivanisailaja J, Manju V, Nalini N. (2003). Lipid profile in mice fed a high-fat diet after exogenous leptin administration. *Polish J Pharmacol*, 55: 763-769.

Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, Carlsson LMS, Carlsson B. (1997). Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Met*, 82: 4144-8.

Keim NL, Stern JS, Havel PJ. (1998). Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women. *Am J Clin Nutr*, 68 (4): 794-801.

Kim SO, Yun SJ, Jung B, Lee EH, Hahm DH, Shim I, Lee HJ. (2004). Hypolipidemic effects of crude extract of adlay seed (*Coix lachrymajobi* var. *mayuen*) in obesity rat fed high fat diet: Relations of TNF- α and leptin mRNA expressions and serum lipid levels. *Life Sci*, 75: 1391-1404.

Kiess W, Blum WF: Leptin, puberty and reproductive function. (1997). lessons from animal studies and observations in humans. *Eur J Endoc*, 138: 26-29.

Klein KO, Larmore KA. (1998). Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endoc Met*, 83: 3469-75.

Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Larsen PJ, Hastrup S. (1998). Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*, 393: 72-76.

Laharrague P, Larrouy D. (1998). High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J*, 12: 747-53.

Lam QLK, Lu L, (2007). Role of leptin in immunity, *Cell Mol Immunol*, 4(1):1-13.

Lau R, Blinn WD, Bonen A, Dyck DJ. (2001). Stimulatory effects of leptin and muscle contraction on fatty acid metabolism are not additive. *Am J Physiol Endocrinol Met*, 281 (1): E122-9.

Laughlin GA, Yen SS. (1997). Hypoleptinemia in woman athletes: absence of diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endoc Met*, 82: 318-21.

Lee FYJ, Li Y, Yang EK. (1999). Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient obese mice. *Am J Physiol*, 276: 386-94.

Lee JS, Lee MK, Ha TY, Bok SH, Park HM, Jeong KS, Woo MN, Do M, Yeo JY, Choi MS. (2006). Supplementation of whole persimmon leaf improves lipid profiles and suppresses body weight gain in rats fed high-fat diet. *Food Chem Toxicol*, 44 (11): 1875-83.

Liu C, Grossman A. (1997). Leptin stimulates cortical bone formation in obese mice. *J. Bone Miner Res*, 12: 115.

Loard GM, Materese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. (1998). Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, 384-897.

Lopez-Ridaura R, Willet WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB. (2004). Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*, 27: 134-40.

Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM. (1995). Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight reduced subjects. *Nat Med*, 1: 1155-61.

Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios E, Doulgerakis DE, Griveas I, Katsilambros N, Flier JS. (1997). Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans. *J Clin Endocrinol Met*, 82: 3408-3413.

Mantzoros CS. (1999). The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med*, 130 (8): 671-680.

McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. (2000). Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 37: 717-23.

- Meier U, Gressner AM. (2004). Endocrine Regulation of Energy Metabolism: review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin, *Clin Chem*, 50: 1511-1525.
- Muoio DM, Dohm GL, Fiedorek FT Jr, Tapscott EB, Coleman RA. (1997). Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes*, 46: 1360-1363.
- Müller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. (1997). Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem*, 272: 10585-10593.
- Noronha LJ, Matuschak GM. (2002). Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Int Care Med*, 667-679.
- Nyström F, Ekman B, Österlund M, Lindström T, Ohman KP, Arnqvist HJ. (1997). Serum leptin concentrations in a normal population and in GH deficiency: negative correlation with testosterone in men and effects of GH treatment. *Clin Endocrinol*, 47: 191-198.
- Ollmann M, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS. (1997). Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Sci*, 278:135-138.
- Paolisso G, Barbagallo M. (1997). Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens*, 10 (3): 346-55.
- Preuss HG, Bagchi D, Bagchi M, Rao CV, Dey DK, Satyanarayana S. (2004). Effects of a natural extract of (-)-hydroxycitric acid (HCA-SX) and a combination of HCA-SX plus niacin-bound chromium and *Gymnema sylvestre* extract on weight loss. *Diab Obes Met*, 6: 171-180.
- Qian H, Hartzell DL, Baile CA, Azain MJ, Compton MM, Hausman GJ. (1998). Brain administration of leptin causes deletion of adipocytes by apoptosis. *Endocrinol*, 139: 791-794.
- Quinton ND, Laird SM, Okon MA, Li TC, Smith RF, Ross RJ, Blakemore AI. (1999). Serum leptin levels during the menstrual cycle of healthy fertile women. *Br J Biomed Sci*, 56: 16-19.
- Ramsay TG. (1996). Fat cells. *Endocrinol Met Clinics North Am*, 25: 847-870.
- Ramsay TG. (2001). Porcine leptin alters insulin inhibition of lipolysis in porcine adipocytes in vitro. *J Anim Sci*, 79: 653-657.
- Reidy SP, Weber JM. (2002). Accelerated substrate cycling: a new energy-wasting role for leptin in vivo. *Am J Physiol*, 282: E312-E317.

- Rude RK. (2012). Magnesium. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, Mass: Lippincott Williams & Wilkins, 159-75.
- Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, Stehouwer CD, Nijpels G, Mooy J, Kostense P, Bouter L, Heine RJ. (1999). Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study. *Diabetes Care*, 22: 1097-1104.
- Saha AK, Ruderman NB. (2003). Malonyl-CoA and AMP-activated protein kinase: An expanding partnership. *Mol Cell Biochem*, 253: 65-70.
- Salbe AD, Nicolson M, Ravussin E. (1997). Total energy expenditure and the level of physical activity correlate with plasma leptin concentrations in five-year-old children. *J Clin Invest*, 99 (4): 592-5.
- Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. (2000). Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta*, 294: 1-26.
- Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D. (1996). Cerebrospinal fluid leptin levels relationship to plazma levels and to adiposity in humans. *Nat. Med.* 2: 589-593.
- Schwartz MW, Porte Jr D. (2005). Diabetes, obesity, and the brain. *Sci*, 307: 375.
- Schwartz MW, Seeley RJ. (1997). Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med*, 336: 1802-1811.
- Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardetia G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Scheehner JS, Schwabb MB, Polverini PL, Flores-Riveros JR. (1998). Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Sci*, 281: 1683-1686.
- Silva JE. (1995). Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid*, 5 (6): 481-492.
- Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J. (1996). Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest*, 98: 1277-82.
- Sinha MK. (1997). Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol.* 136: 461-464.
- Song CH, Choi WS, Oh HJ, Kim KS. (2007). Associations of serum minerals with body mass index in adult women, *Eur J Clin Nutr*, 61: 682-5.

Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. (2004). Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 27(1).

Sowers JR. (2003). Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med*, 115: 37-41.

Spitzweg C, Heufelder AE. (1997). More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol*, 136:590-591.

Stellar E. (1954). The physiology of motivation. *Psychol Rev*, 61- 5.

Swaminathan R. (2003). Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev*, 24: 47-66.

Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. (2004). Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res*. 17 (2): 126-36.

Takeda S, Eleftheriou F, Lévassieur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G. (2002). Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*, 111:305-317.

Tariq M, Khan HA, al Moutaery K, al Deeb SM. (1998). Effect of chronic administration of magnesium sulfate on 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity in mice. *Pharmacol toxicol*, 82: 218-222.

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, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. (1995). Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. *Cell*, 83: 1263-71.

Thomas T, Burguera B, Atkinson EJ. (2001). Role of serum leptin, insulin and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass bone mineral density in men versus women. *Bone*, 29: 114-20.

Van Aggel-Leijssen DP, van Baak MA, Tenenbaum R, Campfield LA, Saris WH. (1999). Regulation of average 24h human plasma leptin level; the influence of exercise and physiological changes in energy balance. *Int J Obesity*, 23: 151-158.

Van Heek M, Compton DS, France CF, Tedesco RP, Fawzi AB, Graziano MP, Sybertz EJ, Strader CD, Davis HR Jr. (1997). Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest*, 99: 385-390.

Vila R, Adan C, Rafecas I, Fernández-López JA, Remesar X, Alemany M. (1998). Plasma leptin turnover rates in lean and obese Zucker rats. *Endocrinol*, 139: 4466-4469.

- Wallace AM. (2000). Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem*, 37: 244-252.
- Wang M, Lee Y, Unger RH. (1999). Novel form of lipolysis induced by leptin. *J Biol Chem*, 274: 17541-17544.
- Wang Y, Campbell T, Perry B, Beaurepaire C, Qin L. (2011). Hypoglycemic and insulin-sensitizing effects of berberine in high-fat diet- and streptozotocin-induced diabetic rats. *Met Clin Exper*, 60: 298-305.
- Watson PM, Commins SP, Beiler RJ, Hatcher HC, Gettys TW. (2000). Differential regulation of leptin expression and function in A/J vs. C57BL/6J mice during diet-induced obesity. *Am J Physiol*, 279 (2): E356.
- Wlodarski K, Wlodarski P. (2009). Leptin as a modulator of osteogenesis. *Ortop Traumatol Rehabil*, 11: 1-6.
- Woods SC, D'alezio DA, Tso P, Rushing PA, Clegg DJ, Benoit SC, Gotoh K, Liu M, Seeley RJ. (2004). Consumption of a high-fat diet alters the homeostatic regulation of energy balance. *Physiology&Behavior*, 83(4): 573-578.
- Yan MX, L YQ, Meng M, Ren HB, Kou Y. (2006). Long-term high-fat diet induces pancreatic injuries via pancreatic microcirculatory disturbances and oxidative stress in rats with hyperlipidemia. *Biochem Biophys Res Commun*, 347: 192-199.
- Yang JY, Lee SJ, Park HW, Cha YS. (2006a). Effect of genistein with carnitine administration on lipid parameters and obesity in C57Bl/6J mice fed a high-fat diet. *J Med Food*, 9(4): 459-67.
- Yang RL, Le G, Li A, Zheng J, Shi Y. (2006b). Effect of antioxidant capacity on blood lipid metabolism and lipoprotein lipase activity of rats fed a high-fat diet. *Nutr*, 22: 1185-1191.
- Yang RL, Li W, Shi YH, Le GW. (2008). Lipoic acid prevents high-fat diet-induced dyslipidemia and oxidative stress: A microarray analysis. *Nutr*, 24: 582-588.
- Yegen B. (2003). İnfeksiyon ve inflamasyonda leptin. *Genel Tıp Derg*, 13(2,Ek).
- Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. (1997). Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci*, 94: 1023-8.
- Zeng J, Patterson BW, Klein S, Martin DR, Dagogo-Jack S, Kohrt WM, Miller SB, Landt M. (1997). Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo. *Am J Physiol*, 273: E1102-E1106.

Zhang Y, Proenca R, Maffel M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372:425-31.

Xiao H, Xie G, Wang J, Hou X, Wang X, Wu W, Liu X. (2013). Chicoric acid prevents obesity by attenuating hepatic steatosis, inflammation and oxidative stress in high-fat diet-fed mice. *Food Res Int*, 54: 345-353.



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 36643897-51
Konu : Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurul Kararı.

24.02.2014
ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Besin / Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı Başkanlığına

25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 13.02.2014 tarih ve B.30.2.ATA.0.06.05.05/12 sayılı yazınız.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ayla ÖZCAN'ın yürütücülüğünde, Kafkas ve Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültelerinin Biyokimya ve Patoloji Anabilim Dallarının Laboratuvarlarında yürütülecek olan “**Yağlı Diyetle Beslenen Farelerde Magnezyum Sülfatın Leptin Düzeyi Üzerine Etkisinin Araştırılması**” başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulumuzun 20.02.2014 tarih ve 1 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 33 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.


Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR
Başkan

Toplantı Tarihi : 20.02.2014

Toplantı Sayısı : 1

KARAR N0 : 33- Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ayla ÖZCAN'ın yürütücülüğünde, Kafkas ve Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültelerinin Biyokimya ve Patoloji Anabilim Dallarının Laboratuvarlarında yürütülecek olan “**Yağlı Diyetle Beslenen Farelerde Magnezyum Sülfatın Leptin Düzeyi Üzerine Etkisinin Araştırılması**” başlıklı araştırma çalışması ile ilgili araştırmacı Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin/Gıda Hijyeni ve Teknoloji Anabilim Dalı Başkanlığının, 13.02.2014 tarih ve B.30.2.ATA.0.06.05.05/12 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, 25240 – Yakutiye / ERZURUM
Telefon : 0-442-231 47 30 **Fax** : 0-442-231 55 63 **e-mail**: hadyek@atauni.edu.tr