

Hayvancılıkta Ghrelin ve Leptin Hormonlarının Kullanımı

Bahat COMBA¹, Kadir KARAKUŞ², Arzu COMBA³

ÖZET: En son bulunan anabolik hormon olan grelin, Japon bilim adamları tarafından 1999 yılında keşfedilmiştir. Greltin, evcil hayvanlarda büyüme hormonu salınımını hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamda uyararak beslenmenin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. İştah, yağ birikimi ve glukoneogenezisi artırıcı etkisiyle birlikte, hayvanlarda beslenme davranışlarında; koyun, keçi, sığır ve tavuklarda büyüme hormonu aktivitesi ile ilgili önemli bir görevi bulunmaktadır. İlk kez 1994 yılında bulunan protein yapılı bir hormon olan leptin; hayvanlarda yem tüketiminin kontrolünde, enerji homeostazisinin ve yağ depolarını düzenlemesinde ve hayvanların beslenme adaptasyonunda önemli rolü olan bir hormondur. Leptin hayvanların yetersiz beslenmeye karşı adaptasyonunda etkili olarak, iştahın düzenlenmesi yanında enerjinin depolanması ve kullanılması ile üreme ve bağışıklık sistemi için gerekli bir protein niteliği göstermektedir. Vücut ağırlığı dengesi, leptin aracılığı ile sağlanmaktadır. Leptin sentezinin düzenlenmesi adiposit miktarı ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Ruminantlarda leptin düzeyi beslenme ve fizyolojik endokrin faktörler üzerine de etkili olmaktadır. Son yıllarda çiftlik hayvanlarında yapılan önemli çalışmalar leptinin dikkate değer etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür. Greltin ve leptin, feed-back mekanizma ile organizmada görev yapar ve vücut ağırlığını da bu yolla kontrol altında tutar. Her iki hormonun düzeyleri organizmadaki birçok faktöre bağlı olarak düzenlenir. Hormonların seviyeleri ise birbirleri ile zıt yönlü olarak değişebilmektedir. Sonuç olarak bu derlemede, çiftlik hayvanlarında grelin ve leptin hormonlarının kullanımına yönelik çalışmalarla ilgili bilgilendirme yapılarak, gelecekteki hayvancılık uygulamaları ile yapılacak çalışmalar için bilgiler sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Çiftlik hayvanları, grelin, hormon, leptin

The Usage of Ghrelin and Leptin Hormones in Livestock

ABSTRACT: Ghrelin plays important role on the regulation of feeding in livestock by stimulating the releasing of growth hormone as both of *in vitro* and *in vivo*, which is the latest discovered as an anabolic hormone by Japanese scientists in 1999. The hormone increases appetite, fat accumulation and gluconeogenesis. In addition, it has an important task in feeding behavior in animals. Scientific studies related to ghrelin on the activity of growth hormone are available in sheep, goats, cattle and chickens. Leptin is a hormone structured from protein and plays important roles on controlling of feed intake, regulation of energy homeostasis and fat deposition, and also adaptation for the nutrition, which was discovered in 1994. Leptin shows a natural characteristic upon regulation of appetite, deposition and expenditure of energy, and reproductive-immune systems by ensuring the adaptation of animals against malnutrition. It was reported that body weight is balanced by leptin. Regulation of the synthesis and secretion of leptin varies in direct proportion to the amount of adipocytes. Leptin level is effective on nutrition, and physiological and endocrine factors. Significant works in recent years in the fields of livestock have been proposed that the effects of leptin are well worth considering. Ghrelin and leptin act in organisms with feedback, and body weight is controlled with this way. Both hormones levels are set in the organism depends on several factors. Hormones levels may vary in opposite directions with each other. The intent of this presentation is to give information about the use of hormones ghrelin and leptin in livestock, as well as a possible future animal husbandry practices.

Keywords: Ghrelin, hormone, leptin, livestock

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji, Van, Türkiye

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Gevaş Myo, Bitkisel ve Hayvansal Üretim, Van, Türkiye

³ Yüzüncü Yıl Üniv., Tıp Merkezi, Üroloji Servisi, Van, Türkiye

Sorumlu yazar/Corresponding Author: Bahat COMBA, bahatcomba@hotmail.com

GİRİŞ

Hormonlar hayvan yetiştiriciliğinde çok eski zamanlardan beri büyümeyi hızlandırmak amacı ile kullanılmaktadır. Dünyada hormonların üretimde yaygın olarak kullanımı ile endokrin hastalıkların ve zararlı olabilecek kalıntıların oluşumu sonucunda çoğu ülkede sağlık nedeniyle yasaklanmıştır. Ancak hayvansal üretimde kullanılan hormonların canlı üzerindeki etkilerinin araştırılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Büyüme hızını artırmak amacı ile kullanılan hormonların organizmaya ve insan sağlığına zarar vermeyecek miktarlarda ve sürelerde kullanılması ve ekonomik olması öncelik gerektirmektedir (Yılmaz ve ark., 2007).

Bu derlemede, grelin ve leptin hormonlarının yapısı, salgılanması, görevleri ve bu hormonların çiftlik hayvanları üzerinde yapılan çalışmaları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

1. Grelın

İştah hormonu (appetite hormone) olarak da adlandırılan (Wren et al., 2001a) grelin, gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relın” sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. Grelın hormonunu 1999 yılında Kojima ve ark tarafından keşfedildiği bildirilmiş olsa da, öncesinde yapılan çalışmalar grelinin keşfinde etkili olmuştur. İlk olarak Bowers et al. (1980), opioid aktivite göstermeyen bazı opioid peptid türevlerini zayıf bir büyüme hormonu salgılatıcı etkileri olduğunu belirlemişler ve bunları büyüme hormonu salgılatıcı madde (BHSM) olarak adlandırmışlardır. BHSM nin farklı tipleri farklı araştırmacılar tarafından keşfedilmiştir. (Bowers et al., 1984). BHSM reseptörü ise ilk olarak 1996 yılında beyin, hipofiz veya hipotalamus gibi organlarda olduğu bildirilmiştir (Howard et al., 1996). Yapılan bu çalışmalar grelinin keşfine öncülük etmiştir.

Grelın ve reseptörünün sentezlendiği dokular

Grelın başlıca midenin fundus mukozasında üretilir (Kojima et al., 1999). Bu hormon mideden başka duodenum, jejunum, ileum, kolon (Sakata et al., 2002), beyin (Hosoda et al., 2000), tükürük bezi, tiroid bezi, kalp, pankreas (Date et al., 2002), böbrekler (Gnanapavan et al., 2002), testisler (Barreiro et al., 2002), akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem (Kojima and Kangawa, 2005), meme (Aydın et al., 2006a) ve dişlerde sentezlenmektedir (Aydın ve ark., 2007).

Grelın reseptörünün sentezlendiği en belirgin yer arkuat ve ventromedial çekirdekler ile hipokampüstür (Guan et al., 1997; Nakazato et al., 2001). Grelın hormonu reseptörü mRNA’sı bunların dışında hipotalamik çekirdeklerde ve hipofizde de bulunur. Grelın reseptörlerinin bulunduğu diğer organlar ise kalp, akciğer, karaciğer, böbrek, pankreas, mide, ince ve kalın bağırsaklar, yağ dokusu ve bağışıklık hücreleridir (Nakazato et al., 2001; Gnanapavan et al., 2002).

Grelınin etki mekanizması ve sentezinin düzenlenmesi

BHSH reseptörüne etkiyerek ikincil bir haberci gibi çalışacak olan hücre içi siklik adozin mono fosfat (AMP) ’ı artırır. Öte yandan, grelin gibi BHSM’lerin farklı bir reseptöre etkidığı ve inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) sinyal iletim yolu ile hücre içi Ca²⁺ yoğunluğunu artırdığı ortaya çıkarılmıştır (Kojima and Kangawa, 2005).

Grelın salınımının kontrolünde en önemli faktör beslemedir. Açlıkta grelin düzeyi yükselirken yem alımıyla düşer (Cummings et al., 2001; Hosoda et al., 2011). Grelın salınımının kontrolüne etki eden faktörlerin ne olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte kan glikoz düzeyi önemli olabilmekte; ağızdan veya damar içi yolla verilen glikoz plazma grelin düzeyini düşürmektedir (Mccowen et al., 2002). Su alımı sonucu oluşan midede doluluk hissi grelin salınımını etkilemez, yani midenin mekanik uyarımının grelin salınımında etkisi yoktur. Ancak grelin salınımı rasyonun hazırlanış şekline etkilenebilmektedir.

Büyüme hormonu üzerine etkileri

Grelın büyüme hormonu salınımını hem *in vitro* hem de *in vivo* şartlarda doz artışına bağlı olarak arttırmaktadır (Arvat et al., 2001; Date et al., 2002). Grelın, BHSH salınımını arttırırken somatostatin salınımını azaltmaktadır. Grelın memelilerin dışındaki canlılarda da büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır (Kaiya et al., 2001). Grelın ve BHSH’nun birlikte verilmesi sinerjik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır. Grelınin büyüme hormonu salgılatıcı özelliği ile vagus sinir arasında da bir bağlantı olduğu, vagus siniri kesildiğinde grelin verilmesine rağmen büyüme hormonu salınımının aşırı derecede düştüğü bildirilmektedir (Date et al., 2001).

Grelınin iştah uyarıcı rolü

Grelın’ın damar içi uygulanişı doz artışına bağlı olarak mide asidi salınımını ve mide hareketliliğini uyarılmaktadır (Dornonville et al., 2004). Tüm iştah

arttırıcı peptidler arasında grelin'in en güçlüsü olduğu bildirilmiştir. Grel'in kronik beyin içi enjeksiyonu kullanılan düzeye bağlı olarak gıda alımını arttırdığı, enerji harcamasını azaltarak vücut ağırlığında artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Grel'in yalnızca beyin içi değil damar içi ve deri altı enjeksiyonlarının da gıda alımını arttırdığı bildirilmektedir (Nakazato et al., 2001; Wren et al., 2001b).

Ayrıca, grelinin iştah üzerine etkisi deneysel olarak gözlemlenerek, etkilerini farklı şekillerde olabileceği de bildirilmiştir (Aydın, 2006b).

2. Leptin

Obezite geninin 167 aminoasitli hormonal protein ürününe verilen bir isim olan leptin, ilk olarak 1994 yılında keşfedilmiştir, (Zhang et al., 1994). Leptinin molekül ağırlığı, 16 kilodalton olup, polipeptid ve tek zincirli yapıda bir hormondur (Christos and Mantzoros, 1999; Meier and Gressner, 2004).

Leptin' in üretim yeri öncelikli olarak beyaz adipoz doku ve az miktarda kahverengi adipoz dokudur. Bu dokularda üretildikten sonra, kan dolaşımına salınması için, 21 aminoasitlik sinyal peptidin molekülden ayrılması gereklidir. Leptin, leptos kelimesinden türemiş olup, Yunanca' da ince, zayıf anlamına gelmektedir (Auwerx and Staels, 1998; Barb et al., 2001).

Leptin' in ilk olarak doyumluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu tanımlanmıştır, fakat daha sonra adipositlerden hipotalamusa feedback etkili antiobezite faktörü olduğu tespit edilmiştir (Zhang et al., 1994).

Leptinin salgılanması

Leptinin esas üretim yeri adipoz doku olmakla birlikte (Guerre-Millo, 2002), karaciğer, mide, meme dokusu, kemik iliği, barsak, ovaryum, testisler, iskelet kası, mide fundusu ve plasentadan da salındığı tespit edilmiştir. (Moran and Phillip, 2003; Ahima and Osei, 2004; Meier and Gressner, 2004).

Leptin sentezi ve salgılanmasının düzenlenmesi adiposit miktarı ile doğru orantılı olduğu bildirilse de, esas olarak vücut kitle indeksi ya da yağ yüzdesinden çok mutlak yağ kitlesi ile daha ilişkilidir. Bu nedenle dolaşımdaki leptin düzeyleri, direkt olarak adipoz dokudaki leptin mRNA miktarı ile ilişkilidir (Bartness and Bamshad, 1998; Baile et al., 2000).

Adrenerjik stimülasyon leptin salınımını azaltmakta, glukokortikoidler ve hiperinsülinemi leptin salınımını artırır (Houseknecht et al., 1998). Leptin vücuttaki yağ miktarının sabit tutulmasında

önemli bir rol oynar. Leptin seviyesinin serum ve yağ dokusunda azalması, beyinde enerji açığı bulunduğunu gösterir. Leptin, iskelet kasları, karaciğer ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipit düzeyini insülinle etkileşerek düşürür (Klaus, 2004). Ayrıca leptin, hayvanların yetersiz beslenme durumlarına adapte olmalarında da etkin rol oynar (Delavaud et al., 2002).

Rasyonun enerji yoğunluğu ve doymamış yağ içeriği yükseldiğinde, plazma leptin düzeyi artar (Yıldız et al., 2003). İnsülinin, leptin sentez ve sekresyonuna aracılık ettiği düşünülerek doyumluk hormonu olarak kabul edilir (Pratley et al., 1997; Schoeller et al., 1997).

Leptinin genel metabolik etkileri

Leptin, metabolik etkilerinin çoğunu reseptörleri ile etkileşerek, merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda (akciğer, böbrek, karaciğer, kalp, pankreasın endokrin kısmında, adrenal bezler, uterus, ovaryum, testis, hematopoietik hücreler, iskelet kası vb.) gösterir (Houseknecht et al., 1998; Goumenou et al., 2002). Asıl etki alanı hipotalamus olan leptin reseptörleri; iştah, üreme ve büyümenin kontrolü ile ilişkili hipotalamik alan içinde bulunur (Yu et al., 1997; Jin et al., 1999).

Leptin yem tüketimi ve enerji harcanması yanında termogenezis, karbonhidrat-yağ depolanması ve metabolizması, kardiovasküler ve immün fonksiyonların düzenlenmesi üzerine hem merkezi hem de periferik olarak etki eder (Teker et al., 2002; Dulloo et al., 2002). Ayrıca, nöroendokrin, reproduktif, tiroid, adrenal sistem ve büyüme hormonu üzerine etkileri de içerir (Thong and Graham 1999; Caprio et al., 2001).

Leptin beyaz adipoz dokuda sentezlenip kan dolaşımına saldıktan sonra beyne taşınır. Metabolizmada temel olarak besin alımında azalma ve enerji tüketiminde artışa sebep olur. Hayvanlarda farklı doz uygulamaları ile yapılan leptin tedavisinin besin alımına, iştaha ve canlı ağırlık ile beraber yağ depolarında kayba ve enerji metabolizmasında bir artışa yol açtığı bildirilmiştir (Kirel ve Doğruel, 1998). Leptinin tüm bu metabolik etkileri santral yolla gerçekleşir. (Houseknecht et al., 1998). Ayrıca leptinin üreme (Chehab et al., 1996), hematopoez (Bennet et al., 1996), sempatik sinir sistemi aktivasyonu (Pelleymounter et al., 1995), gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi (Bado et al., 1998), anjiyogenez ve osteogenezde (Iwaniec et al., 1998) de önemli metabolik rollerinin olduğu saptanmıştır.

Yağ hücresi kökenli sinyal faktörü olarak tanımlanan leptin, bu faktörün, reseptörüyle etkileştikten sonra canlı ağırlık ve enerji tüketiminin

kontrolü gibi karmaşık bir yanıtı uyardığı, ayrıca üreme ve nöroendokrin sinyal oluşumunda da önemli rol oynadığı bildirilmiştir. (Goumenou et al., 2002; Teker ve ark., 2002).

Leptinin aşırı yağ deposunun bir düzenleyicisi olması dışında kötü beslenmeye karşı hayvanların adaptasyonunda önemli bir rol aldığı bildirilmiştir (Cha and Jones, 1998). Yetersiz beslenen hayvanlarda plazma leptin düzeyinde hızlı azalma, reproduksiyonda kesilme, tiroid aktivitesi, enerji harcanmasında ve protein sentezinde azalma gözlenmiştir (Chelikani et al., 2004). Ruminantlarda yetersiz beslenme leptini azaltıp kortizolün artırarak yetersiz beslenmeye karşı metabolik adaptasyona yardımcı olur. Yeterli beslenmeye geçildiğinde insülin salgılanması stimüle olmakta ve mevcut yüksek kan kortizol düzeyleri leptin salgılanmasını stimüle etmektedir. Yüksek kan leptin düzeyine ulaşıldıktan sonra homeostatik dengeyi yeniden sağlamak üzere kan insülin ve kortizol düzeyleri normale döner. Bundan dolayı kortizol-insülin-leptin etkileşimleri ruminantlarda yetersiz beslenme ve tekrar normal beslenme sürecine adaptasyonda önemli bir rol oynamaktadır (Chilliard et al., 2000; Chilliard et al., 2001).

Leptinin canlı ağırlığı düzenlemesi

Canlı ağırlık, leptin salgılanmasını düzenleyen en önemli faktör olarak kabul edilir (Fruhbeck et al., 1998). Özellikle, yağ ve vücut kitle indeksine göre yağ dokusunun toplam kütlesi ve serum leptin düzeyleri arasında doğru orantı vardır. Yani canlı ağırlığın leptin tarafından düzenlendiği ileri sürülür (Baile et al., 2000).

Yağ depolarının azalışıyla birlikte leptin azalarak, iştahı ve beraberinde yem tüketimini artırır. Yağ depolarının artışı leptini arttırarak iştahı keser ve bu yolla yem tüketimini azaltılır. Leptinin artışı negatif enerji dengesi ile sonuçlanırken, enerji harcanması besin alınmasını geçmektedir (Friedman and Halaas 1998; Karlsson, 2000).

3. Grelin ve Leptin Arasındaki İlişki

Grelin ve leptin, “Ying-Yang” prensibi mekanizması ile organizmada görev yapmaktadırlar. Her iki hormonun düzeyleri açlık-tokluk, glukoz ve diyet, insülin, barsak hormonları, leptin, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, obezite, cinsiyet, polikistik over sendromu, enerji düzeyi, insülin direnci ve diabetes mellitus, GH eksikliği, akromegali, hipo ve hipertiroidizm, neonatal dönem ve bazı nöroendokrin

gastrointestinal tümörler gibi faktörlere bağlı olarak canlı metabolizmada ayarlandığı bildirilmiştir. Hipotalamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile grelin/leptin derişimleri “feed back” mekanizma ile kontrol edilmekte, canlı ağırlık ta bu yolla kontrol altında tutulmaktadır. (Aydin et al., 2006b).

4. Çiftlik Hayvanlarında Grelin ve Leptin Uygulamaları

En son bulunan anabolik hormon olan grelin hormonunun farklı türlerde (koyun, keçi, sığır ve tavuklarda) büyüme hormonu salınımını hem in vitro hem de in vivo ortamda uyararak beslenmenin düzenlenmesinde rol oynadığına ilişkin bilimsel çalışmalar bulunmaktadır (Hayashida et al. 2001, Kaiya et al 2002; Baudet and Harvey., 2003). İştah, yağ birikimi ve glukoneogenezisi artırıcı etkileri de mevcuttur (Arvat et al. 2000; Date et al. 2002; Mccowen et al. 2002; Iqbal et al. 2006; Arıkan ve Uysal, 2011). Ayrıca, hayvanlarda beslenme davranışlarında önemli bir görevi bulunmaktadır.

Süt sığırlarında plazma grelin seviyesinin süt veren sığırlarda süt vermeyenlere göre daha yüksek ve büyüme hormonu artısında etkili olduğu belirtilmiştir (Itoh et al. 2004). Süt sığırlarında yapılan bir çalışmada plazma grelin düzeyinin süt veren sığırlarda süt vermeyenlere göre yükselmiş olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada BSHS’un büyüme dönemindeki sığırlarda büyüme hormonu seviyesinde etkin olduğu, grelin’in ise özellikle erken dönem süt veren sığırlardaki büyüme hormonu artısında etkili olduğu belirtilmiştir.

Programlı beslenen koyunlarda yemleme öncesi plazma grelin düzeyinin artış gösterdiği ve bu artışın iştaha bir etkisinin olmadığı tespit edilirken, yem tüketimi sonrasında büyüme hormonu artısında etkili olduğu belirlenmiştir (Iqbal et al. 2006).

Sığırlarda ve keçilerde plazma grelin düzeyinin sığırlarda yemlemeden bir saat sonra belirgin bir düzeyde düştüğü ve sonrasında yemleme öncesi düzeye tekrar yükseldiği tespit edilmiştir. Keçilerde ise, yüksek dozda grelin uygulaması plazma büyüme hormonu seviyesini büyük ölçüde artırdığı tespit edilmiştir (Hayashida et al. 2001).

Son yıllarda besi hayvanlarında yapılan önemli çalışma alanları içinde olan leptin hormonunun yem tüketiminde, enerji homeostazisinin ve yoğun yağ depolarını düzenlemesinde ve hayvanların beslenme adaptasyonunda önemli bir rolü olduğu bildirilmektedir

(Houseknecht et al., 1998). Leptin hayvanların yetersiz beslenmeye karşı adaptasyonunda etkili olarak, iştahın düzenlenmesi yanında enerjinin depolanması ve kullanımı ile üreme ve bağışıklık sistemi için gerekli bir protein niteliği göstermektedir (Mantzoros et al., 1998; Garcia et al., 2004). Vücut ağırlığı dengesi, leptin aracılığı ile sağlanmaktadır (Delavaud et al., 2000). Leptin sentezinin düzenlenmesi adiposit miktarı ile doğru orantılıdır (Houseknecht et al., 1998; Kumar et al., 1998). Ruminantlarda leptin düzeyi beslenme ve fizyolojik endokrin faktörler üzerine de etkilidir. Farklı koyun ırklarında yapılan çalışmada serum leptin seviyeleri ile lipid profili arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada yağlı kuyruklu koyun ırklarındaki leptin, trigliserit, kolesterol seviyelerinin ince kuyruklu koyun ırklarına göre düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (Comba, 2014).

Ghrelinin ve leptinin, feed-back mekanizma ile organizmada görev yapar ve vücut ağırlığını da bu yolla kontrol altında tutmaktadır (Houseknecht et al., 1998). Her iki hormonun düzeyleri organizmadaki birçok faktöre bağlı olarak ayarlanır. Hormonların seviyeleri ise birbirleri ile zıt yönlü olarak değişebilmektedir (Aydın, 2007).

Hayvanlara ghrelin uygulaması ile ilgili yapılan bir çalışmada, hipofizden salınan adenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH) veya tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerine etkili olmazken, büyüme hormonu (GH) salgısını arttırdığı belirlenmiştir (Arvat et al. 2001).

Yapılan deneysel çalışmalarda ghrelin aktive edici hormon uygulaması iştahı, GH, ACTH ve kortizolü stimüle ederken, leptin hormonu uygulamalarının ise bu sonuçlara yol açmadığı bildirilmiştir (Aydın, 2007).

SONUÇ

Bu derlemede, çiftlik hayvanlarında ghrelin ve leptin hormonlarının kullanımına yönelik gelecekte yapılması düşünülen bilimsel çalışmalar için bazı ön bilgiler verildi ve geçmişte yapılan bazı çalışmalar sunulmuştur. Bu çalışmalar neticesinde farklı hayvan türlerinde özellikle ghrelin uygulamalarının yem tüketimi ve canlı ağırlık artışı üzerine olumlu etkilerinin olduğu söylenebilir. Fakat çiftlik hayvanlarında ghrelin hormonunun kullanımının yem tüketimi ile besi performansı arasında kar-zarar durumu, hayvan ve

insan sağlığı açısından nasıl bir etkisinin olabileceği konusunda çok sayıda detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS, 1996. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382: 250-252.
- Arıkan F, Uysal H, 2011. Sağlıkta ve Hastalıkta Ghrelin'in Rolü, *Lalahan Hay Arast Enst. Derg*, 51 (1): 41-53.
- Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni, F, Ghigo E, 2000. Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans, *J Endocrinol Invest*, 23: 493-495
- Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E 2001. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 : 1169-1174
- Auwerx J, Staels B, 1998. Leptin. *The Lancet*, 351: 737-742.
- Aydın S, 2007. Ghrelin Hormonunun Keşfi: Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları, *Türk Biyokimya Dergisi*, 32 (2): 76-89.
- Aydın S, Aydın S, Ozkan Y, Kumru S. 2006a. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides*. 27: 878-882.
- Aydın S, Ozercan İH, Dagli F, Aydın S, Kumru S, Kilic N, Sahin İ, Ozercan MR. 2007 Ghrelin is present in human teeth. *J Biochem Mol Biol*. (accepted).
- Aydın S, Ozkan Y, Caylak E, Aydın S, 2006b. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri. J Med Sci*. 26: 272-283.
- Bado A, Levasseur S, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJM 1998. The stomach is a source of Leptin, *Nature*, 394: 790-793.
- Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ, 2000. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Annual Review of Nutrition*, 20: 105-127.
- Barb CR, Hausman GJ, Houseknecht KL, 2001. Biology of leptin in the pig. *Domestic Animal Endocrinology*, 21: 297-317.
- Barreiro ML, Gaytan F, Caminos JE, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Tena-Sempere M, 2002: Cellular location and hormonal regulation of ghrelin expression in rat testis. *Biology of Reproduction*, 67: 1768-1776.
- Bartness TJ, Bamshad M 1998. Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat. *American Journal of Physiology*, 275: 1399-1411.
- Baudet ML, Harvey S, 2003. Ghrelin-induced GH secretion in domestic fowl in vivo and in vitro, *Journal of Endocrinology*, 179: 97-105.
- Bennet BD, Solar GP, Yuan JO, Thomas GR, 1996. A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol*, 6: 1170-1180.

- Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K, 1980. Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinology*, 106: 663-667
- Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Hong A, 1984. On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. *Endocrinology*, 114: 1537-1545
- Caprio M, Fabbri E, Isidori AM, Aversa A, Fabbri A, 2001. Leptin in reproduction. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 12: 65-72.
- Cha MC, Jones PJ, 1998. Dietary fat type and energy restriction interactively influence plasma leptin concentration in rats. *Journal of Lipid Research*, 39: 1655-1660.
- Chehab FF, Lim ME, Lu R, 1996. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant Leptin. *Nat Genet*, 12: 318-320.
- Chelikani PK, Ambrose JD, Keisler DH, Kennelly JJ, 2004. Effect of short term fasting on plasma concentrations of leptin and other hormones and metabolites in dairy cattle. *Domestic Animal Endocrinology*, 26: 33-48.
- Chilliard Y, Bonnet M, Delavaud C, Faulconnier Y, Leroux C, Djianec J, Bocquier F, 2001. Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Dom Anim Endocrinol*, 21: 271-295.
- Chilliard Y, Ferlay A, Faulconnier Y, Bonnet M, Rouel J, Bocquier F, 2000. Adipose tissue metabolism and its role in adaptations to undernutrition in ruminants. *Proceedings of The Nutrition Society*, 59: 127-134.
- Christos S, Mantzoros MD, 1999. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*, 13: 671-680.
- Comba A, 2014. Farklı koyun ırklarında leptin ve lipid profili düzeylerinin belirlenmesi, YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van, 2014.
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS, 2001. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50: 1714-1719
- Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo H, Yada T, Matsukura S, 2002. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*, 51: 124-129.
- Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S, 2001. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun*, 280: 904-907
- Delavaud C, Bocquier F, Chilliard Y, Keisler DH, Gertler A, Kann G, 2000. Plasma leptin determination in ruminants: effect of nutritional status and body fatness on plasma leptin concentration assessed by a specific RIA in sheep. *Journal of Endocrinology*, 165: 519-526.
- Delavaud C, Ferlay A, Faulconnier Y, Bocquier F, Kann G, Chilliard Y, 2002. Plasma leptin concentration in adult cattle: effects of breed, adiposity, feeding level, and meal intake. *J Anim Sci*, 80: 1317-1328.
- Dornonville De La Cour C, Lindstrom E, Norlen P, Hakanson R, 2004. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept*, 120: 23-32
- Dulloo AG, Stock MJ, Solinas G, Boss O, Montani JP, Seydoux J, 2002. Leptin directly stimulates thermogenesis in skeletal muscle. *FEBS Letters*, 515: 109-113.
- Friedman JM, Halaas JL, 1998. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395: 763-70.
- Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM, 1998. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clinical Physiology*, 18: 399-419.
- Garcia MR, Amstalden M, Keisler DH, Raver N, Gertler A, Williams GL, 2004. Leptin attenuates the acute effects of centrally administered neuropeptide Y on somatotropin but not gonadotropin secretion in ovariectomized cows. *Domest Anim Endocrinol*, 27: 89.
- Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, Mcgee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M, 2002. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 2988- 2991
- Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK, 2002. The role of leptin in fertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 106: 118-124,
- Guan XM, Yu H, Palyha OC, Mckee KK, Feighner, SD, Sirinathsinghji DJ, Smith RG, Van Der Ploeg LH, Howard AD, 1997. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res*, 48: 23-29
- Guerre-Millo M, 2002. Adipose tissue hormones. *Journal of Endocrinological Investigation*, 25: 855-861.
- Hayashida T, Murakami K, Mogie K, Nishihara M, Nakazato M, Mondal MS, Horii Y, Kojima M, Kangawa K, Murakami K, 2001. Ghrelin in domestic animals: distribution in stomach and its possible role. *Domestic Animal Endocrinology*, 21: 17-24.
- Healy JE, Bateman JL, Ostrom CE, Florant GL, 2011. Peripheral ghrelin stimulates feeding behavior and positive energy balance in a sciurid hibernator. *Hormones and Behavior*, 59: 512-519
- Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, 2000. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 279: 909-913
- Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RI, Spurlocks ME, 1998. The biology of leptin: a review. *Journal of Animal Science*, 76: 1405-1420.

- Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberators PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Paresse PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chaung LY, Elbrecht A, Dashkevich M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Patchett AA, Nargund R, Patrick RG, DeMartino JA, Gupta SK, Schaeffer JM, Smith RG, Van der Ploeg LH, 1996. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*, 273: 974-977
- Iqbal J, Kurose Y, Canny B, Clarke LJ, 2006. Effects of central infusion of ghrelin on food intake and plasma levels of growth hormone, luteinizing hormone, prolactin, and cortisol secretion in sheep. *Endocrinology*, 147(1): 510-519.
- Itoh F, Komatsu T, Yonai M, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y, Hodate K, 2004. GH secretory responses to ghrelin and GHRH in growing and lactating dairy cattle. *Domestic Animal Endocrinology*, 28: 34-45.
- 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.
- Jin L, Burguera BG, Couce ME, Scherthauer BW, Lamsan J, Eberhardt NL, Kulig E, Lloyd RV, 1999. Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84: 2903-2911.
- Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Koda A, Yamamoto K, Kitajima Y, Matsumoto M, Minamitake Y, Kikuyama S, Kangawa K, 2001. Bullfrog ghrelin is modified by noctanolic acid at its third threonine residue. *J Biol Chem*, 276: 40441-40448
- Kaiya H, Van Der Geyten S, Kojima M, Hosoda H, Kitajima Y, Matsumoto M, Geelissen S, Darras VM, Kangawa K, 2002. Chicken Ghrelin: Purification, cDNA Cloning, and Biological Activity. *Endocrinology* 143 (9): 3454-3463.
- Karlsson C, 2000. Leptin-a slimmer's dream that crashed? *The Journal of The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 12: 1-9.
- Kirel B, Doğruel N, 1998. Yeni bir hormon: Leptin. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*, 7: 421-423.
- Klaus S, 2004. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets*, 5: 241-50.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K, 1999. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402: 656-659.
- Kojima M, Kangawa K, 2005. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev*. 85: 495-522.
- Kumar B, Francis SM, Suttie JM, Thompson MP, 1998. Expression of obese mRNA in genetically lean and fat selection lines of sheep. *Comp Biochem Physiol Part B*, 120: 543-548.
- Mantzoros C.S., Prasad A.S., Beck F.W.J., Grabowski S, Kaplan J, Adair C, Brewer G. J, 1998. Zinc may regulate serum leptin concentrations in humans. *Journal of the American College of Nutrition*, 17: 270-275.
- Mccowen KC, Maykel JA, Bistran BR, Ling PR, 2002. Circulating ghrelin concentrations are lowered by intravenous glucose or hyperinsulinemic euglycemic conditions in rodents. *J Endocrinol*, 175: 7-11.
- Meier U, Gressner AM, 2004. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Chinical Chemistry*, 50 (9): 1511-1525.
- Moran O, Phillip M, 2003. Leptin: obesity, diabetes, and other peripheral effects- a review. *Pediatric Diabetes*, 4: 101-109.
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S, 2001. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409: 194-198
- Pelleymounter M, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Bone T, Collins F, 1995. effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269: 540-543.
- Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C, Ravussin E, 1997. Plasma leptin responses to fasting in Pima Indians. *Am J Physiol*, 273, E644-E649.
- Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, Matsubara M, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T, 2002. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides*, 23: 531-536
- Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, Caro JF, 1997. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest*, 100: 1882-1887.
- Teker Z, Özer G, Topaloglu K, Mungan NÖ, Yüksel B, 2002. Leptin yapı ve fizyolojisi. *Arşiv*, 11: 30-40.
- Thong FSL, Graham TE, 1999. Leptin and reproduction: is it a critical link between adipose tissue, nutrition, and reproduction? *Canadian Journal of Applied Physiology*, 24: 317-336.
- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. 2001a. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 86 (12): 5992.
- Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Taheri S, Stanley SA, Ghatei MA, Bloom SR, 2001b. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes*, 50: 2540-2547
- Yıldız S, Blache D, Çelebi F, Kaya I, Saatçi M, Çenesiz M, Güven B, 2003. Effects of short-term high carbohydrate or fat intakes on leptin, growth hormone and luteinizing hormone secretions in prepubertal fat-tailed tuj lambs. *Reprod Dom Anim*, 38: 182-186.
- Yılmaz İ, Sayın EO, Ozdemir Y, 2007. Hayvansal üretimde hormon kullanımı ve tüketici sağlığı üzerine etkileri, *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, (3) 51-61.
- Yu Wh, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, Mccann SM, 1997. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proceedings of The National Academy Sciences of The United States of America*, 94: 1023-1028.
- Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ, 2005. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*. 310 (5750): 996-999.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM, 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372: 425-432.