



T.C.
BURSA ULUDAĞ
ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**MERKEZİ SİKLOOKSİJENAZ VE LİPOOKSİJENAZ
YOLAKLARININ NESFATİN-1'İN OLUŞTURDUĞU
KARDİYOVASKÜLER ETKİLERDEKİ ROLÜNÜN
ARAŞTIRILMASI**

GÖKÇEN GÜVENÇ BAYRAM

(DOKTORA TEZİ)

BURSA- 2020



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**MERKEZİ SİKLOOKSİJENAZ VE LİPOOKSİJENAZ
YOLAKLARININ NESFATİN-1'İN OLUŞTURDUĞU
KARDİYOVASKÜLER ETKİLERDEKİ ROLÜNÜN
ARAŞTIRILMASI**

Gökçen GÜVENÇ BAYRAM

(DOKTORA TEZİ)

**DANIŞMAN:
Prof.Dr. Murat YALÇIN**

Proje No: TÜBİTAK-215S620

BURSA-2020

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum "Merkezi Siklooksijenaz ve Lipooksijenaz Yollarının Nesfatin 1'in Oluşturduğu Kardiyovasküler Etkilerdeki Rolünün Araştırılması" adlı çalışmamın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.


Gökçen GÜVENÇ BAYRAM

10/01/2020

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Gökçen GÜVENÇ BAYRAM tarafından hazırlanan Merkezi Siklooksijenaz ve Lipooksijenaz Yolaklarının Nesfatin-1'in Oluşturduğu Kardiyovasküler Etkilerdeki Rolünün Araştırılması konulu Doktora tezi 10/01/2020 günü, 11:00-12:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>
Tez Danışmanı	Prof. Dr. Murat YALÇIN
Üye	Prof. Dr. Mustafa Sertaç YILMAZ
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Füsun AK SONAT
Üye	Prof. Dr. Orhan ÖZBEY
Üye	Prof. Dr. Artay YAĞCI

İmza






Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve
..... sayılı toplantısında alınan numaralı
kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gülşah ÇEÇENER
Enstitü Müdürü

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

10/01/2020

Adı Soyadı: Gökçen GÜVENÇ BAYRAM

Anabilim Dalı: Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Konusu: Merkezi Siklooksijenaz ve Lipooksijenaz Yolaklarının Nesfatin-1'in Oluşturduğu Kardiyovasküler Etkilerdeki Rolünün Araştırılması

ÖZELLİKLER

	UYGUNDUR	UYGUN DEĞİLDİR	AÇIKLAM
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Murat YALÇIN

İmza:

İÇİNDEKİLER

DIŞ KAPAK	I
İÇ KAPAK	I
ETİK BEYANI	I
KABUL ONAY	I
TEZ KONTROL VE BEYAN FORMU	I
İÇİNDEKİLER	I
TÜRKÇE ÖZET	III
İNGİLİZCE ÖZET	IV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Nesfatin-1'in Genel Özellikleri.....	5
2.1.1. Nesfatin-1'in Yapısı.....	5
2.1.2. Nesfatin-1'in Merkezi Sinir Sistemi İçerisindeki Salınımı ve Dağılımı.....	6
2.1.3. Nesfatin-1'in Periferik Dokulardaki Salınımı ve Dağılımı.....	7
2.1.4. Nesfatin-1'in Fizyolojik Etkinliği.....	8
2.1.4.1. Nesfatin-1'in Beslenme ve Gıda Alımı Üzerine Etkisi.....	9
2.1.4.1.1. Nesfatin-1'in Gastrointestinal Sistem Fonksiyonları Üzerine Etkisi.....	11
2.1.4.1.2. Nesfatin-1'in Kan Glikoz Homeostazisi Üzerine Etkileri	12
2.1.4.2. Nesfatin-1'in Su Tüketimi Üzerine Etkisi.....	13
2.1.4.3. Nesfatin-1'in Enerji Metabolizmasındaki Rolü	13
2.1.4.4. Nesfatin-1'in Uyku Döngüsü Üzerine Etkileri.....	14
2.1.4.5. Nesfatin-1'in Anksiyete ve Depresyondaki Rolü	14
2.1.4.6. Nesfatin-1'in Reprodüktif Fonksiyonlar Üzerine Etkileri	16
2.1.4.7. Nesfatin-1'in Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	17
2.1.4.8. Merkezi Kardiyovasküler Kontrol ve Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	17
2.2. Araşidonik Asit Metabolizması.....	24
2.2.1. COX Yolağı ve Prostaglandinler	25
2.2.2. LOX Yolağı ve Eikosanoidler.....	28
3. GEREÇ VE YÖNEM	30
3.1. Genel	30
3.2. Genel Hazırlık ve Cerrahi İşlemleri	30
3.3. Mikrodializ Çalışması	31
3.4. Kan Basıncı ve Kalp Atım Hızı Kaydı.....	32

3.5. Serebral Yan Ventriküle İlaç Verilişi.....	33
3.6. Diyalizatlardan Total Prostaglandin Miktarının Belirlenmesi	33
3.7. Deneysel Protokol	33
3.8. İlaçlar.....	35
3.9. İstatistiki Değerlendirme	36
4. BULGULAR	37
4.1. Merkezi Olarak Uygulanan Değişik Dozlardaki Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Etkileri.....	37
4.2. Merkezi Olarak Uygulanan Nesfatin-1'in Posterior Hipotalamus Ekstraselüler Total Prostaglandin Seviyesine Etkisi.....	39
4.3. Merkezi Olarak Uygulanan Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkilerinde Merkezi COX Enzim Yolağının Aracılığı.....	40
4.4. Merkezi Olarak Uygulanan Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkilerinde Merkezi Tromboksa A ₂ 'nin Aracılığı.....	41
4.5. Merkezi Olarak Uygulanan Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkilerinde Merkezi Prostaglandin E ve Prostaglandin D'nin Aracılığı.....	43
4.6. Merkezi Olarak Uygulanan Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkilerinde Merkezi Prostaglandin F _{2α} 'nın Aracılığı.....	44
4.7. Merkezi LOX Enzim Yolağının Nesfatin-1'in Oluşturduğu Kardiyovasküler Etkilerdeki Aracılığı.....	46
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	49
6. KAYNAKLAR	55
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	71
8. TEŞEKKÜR	73
9. ÖZGEÇMİŞ	74

TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmada, serebral yan ventriküle ekzojen olarak uygulanan nesfatin-1'in kardiyovasküler parametreler üzerindeki etkilerini göstermek ve nesfatin-1 kaynaklı kardiyovasküler parametre değişimlerinde merkezi siklooksijenaz (COX) tromboksan A₂ (TXA₂), prostaglandin (PG) E, D, F_{2α} sinyal yolağı ve lipooksijenaz (LOX) yolağının aracılığını hemodinami ve mikrodiyaliz çalışmaları ile ortaya koymak amaçlandı.

Çalışma, 140 adet Sprague Dawley ırkı erkek sıçanlar üzerinde gerçekleştirildi. Tüm cerrahi işlemler sevofluran anestezisi (%2-4/%100 O₂) altında yapıldı. Kardiyovasküler parametre takibi için sıçanların sol femoral arterlerine heparinli tuzlu su (%0,9 tuzlu suda 100 Ü/ml heparin) içeren PE 50 kateter yerleştirildi. Serebral yan ventriküle (s.y.v.) ilaç enjeksiyonlarının yapılabilmesi için laboratuvarımızda hazırlanmış kılavuz kanül belirlenen koordinatlara göre kafatasına sabitlendi. Enjeksiyonlar Hamilton enjektöre bağlantılı olarak bulunan ve laboratuvarımızda hazırlanmış olan enjeksiyon kanülünün kılavuz kanül içine yerleştirilmesini takiben uygulandı. Posterior hipotalamustan (PH) ekstraselüler total PG seviyelerini belirlemek için PH'ye elde hazırlanmış mikrodiyaliz problemleri yerleştirildi ve PH'den diyalizat örnekleri toplandı.

İlk deney setinde, s.y.v. yolla uygulanan farklı dozlardaki (100, 200 ve 400 pmol) nesfatin-1'in ortalama kan basıncı ve kalp atım sayısı üzerindeki etkileri araştırıldı. Nesfatin-1 doza bağlı olarak, sıçanlarda kan basıncı üzerinde pressör, kalp atım sayısı üzerinde ise bradikardik ve taşikardik fazları içeren bir yanıtı neden oldu. Çalışmanın ikinci aşamasında 200 pmol dozda uygulanan nesfatin-1'in, PH'de ekstraselüler total PG seviyelerinde bir artış yarattığı, yapılan mikrodiyaliz çalışması ile ortaya koyuldu. Son deney setinde ise nesfatin-1 kaynaklı kardiyovasküler etkilerde merkezi COX, TXA₂, PGE, PGD, PGF_{2α} ve LOX'un aracılığını göstermek amacıyla seçici olmayan COX inhibitörü ibuprofen (250 µg), TXA₂ sentez inhibitörü furegrelate (250 µg), PGE ve PGD'nin reseptör antagonisti AH6809 (10 µg), PGF_{2α} reseptör antagonisti PGF_{2α} dimetil amin (10 µg), seçici olmayan LOX inhibitörü NDGA (250 µg) veya kontrol amaçlı tuzlu su ve DMSO ön tedavileri nesfatin-1 (200 pmol) tedavisinden 5 dakika önce uygulandı. İbuprofen tamamen; furegrelate, AH6809, PGF_{2α} dimetil amin ve NDGA ise kısmen nesfatin-1'in yaratmış olduğu kardiyovasküler etkileri bloke etti.

Sonuçta bulgular, s.y.v. yolla uygulanan nesfatin-1'in normotansif sıçanlarda PH'de ekstraselüler total PG seviyesinde bir artışa neden olarak kan basıncında bir yükselmeye ve bradikardik/taşikardik fazları içeren kardiyovasküler bir yanıtı neden olduğunu göstermektedir. Nesfatin-1'in yarattığı kardiyovasküler etkilere merkezi COX enzim yolağının tamamen; COX ürünlerinden TXA₂, -PGE, -PGD ve -PGF_{2α} ve ayrıca LOX enzim yolağının da kısmen aracılık ettiğini de ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nesfatin-1; Kan Basıncı; Kalp Atım Sayısı; Serebral Yan Ventrikül; Hipotalamus; Siklooksijenaz; Lipooksijenaz; Mikrodiyaliz.

İNGİLİZCE ÖZET

Investigation of the Role of Central Cyclooxygenase and Lipoxygenase Pathways in Cardiovascular Effects of Nesfatin-1

In this study, it was aimed to demonstrate the effects of exogenously intracerebroventricular (ICV) injected nesfatin-1 on cardiovascular parameters, and in this effect, the mediation of central cyclooxygenase (COX) thromboxane A₂ (TXA₂), prostaglandin (PG) E, D, F_{2α} signaling pathways and lipoxygenase (LOX) pathway by using hemodynamic and microdialysis studies.

The experiments were performed on male Sprague Dawley rats (n=140). All of the surgical operations were done under sevoflurane anaesthesia (%2-4 / %100 O₂). Left femoral arteries of the rats were catheterized with PE 50 catheters containing heparinized saline (100U/ml heparin in 0.9% saline) to monitored cardiovascular parameters. Hand-made guide cannulas were fixed to the skulls of the rats according to the predetermined coordinates to inject the drugs ICV. The drugs were injected ICV by hand-made injection cannulas connected with Hamilton injectors inserted in the guide cannulas. Microdialysis probes were placed in posterior hypothalamus (PH) to determine extracellular total PG levels, and dialysate samples were collected from PH.

In the first experimental group, it was investigated the effects of different doses of nesfatin-1 (100, 200 and 400 pmol) on the mean blood pressure and heart rate. Nesfatin-1, dose-dependently, caused pressor effects on the blood pressure, also bradycardic and tachycardic phases on the heart rate responses in the rats. On the second step of the experiment, it was revealed that 200 pmol dose of nesfatin-1 increased extracellular total PG levels in PH, in accordance with the results of the microdialysis study. To the determination of the central COX, TXA₂, PGE, PGD, PGF_{2α} and LOX mediation in nesfatin-1-induced cardiovascular effects, non-selective COX inhibitor ibuprofen (250 µg), TXA₂ synthase inhibitor furegrelate (250 µg), PGE and PGD receptors antagonist AH6809 (10 µg), PGF_{2α} receptor antagonist PGF_{2α} dimethylamine (10 µg), non-selective LOX inhibitor NDGA (250 µg), in addition saline and DMSO (as control) pretreatments were administrated 5 min before nesfatin-1 (200 pmol) treatment, in the last experimental group. Ibuprofen completely, whereas furegrelate, AH6809, PGF_{2α} dimethylamine and NDGA partially blocked nesfatin-1-induced cardiovascular effects.

In conclusion, the data showed that ICV injected nesfatin-1 caused a rise in the blood pressure and cardiovascular responses including bradycardic/tachycardic phases because of an increase in extracellular total PG levels in PH, in normotensive rats. In the present study, it was also revealed that nesfatin-1-induced cardiovascular effects were mediated by COX enzyme pathway completely, TXA₂, -PGE, -PGD and -PGF_{2α} and also LOX enzyme pathway partially.

Keywords: Nesfatin-1; Blood pressure; Heart rate; Lateral cerebral ventricle; Hypothalamus; Cyclooxygenase; Lipoxygenase; Microdialysis.

1. GİRİŞ

Araşidonik asit (AA), hücre membran fosfolipidlerinin fosfolipaz A₂ (FLA₂) ile hidrolizi sonucunda serbest hale geçen polidoymamış yağ asitidir. AA, siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LOX) enzimleri aracılığı ile prostaglandinlerin (PG), tromboksanların (TX) ve lökotrienlerin (LT) sentezlenmesinde prekürsör endojen bir moleküldür (Molloy ve ark., 1998). Merkezi sinir sistemini (MSS) de içine alan birçok doku ve organda varlığı bilinen AA ve metabolitleri, (Akhlaq ve Lyloyd, 2004) kardiyovasküler sistem de dahil olmak üzere organizmadaki birçok sistemin kontrolünde hem fizyolojik hem de farmakolojik olarak görev almaktadır (Tassoni ve ark., 2008). FLA₂ aktivatörü olan melittin ve AA'nın merkezi olarak uygulanması hem normotansif hem de hipotansif koşullarda plazma katekolamin, vazopressin ve renin anjiyotensin sistemini aktive ederek kan basıncında artışa neden olmaktadır (Aydın ve Yalcin, 2008; Yalcin ve ark., 2006a; Yalcin ve Erturk, 2007; Yalcin ve Savci, 2007; Yalcin ve Aydın, 2009). Melittinin yaratmış olduğu pressör etkilere TXA₂'nin, kolinerjik nikotinik reseptörlerin (Yalcin ve Erturk, 2007), FLA₂'nin ve COX enzim yolağının kısmen de olsa bir aracılığı olduğunu ve melittinin FLA₂'yi aktive ederek AA salınımına neden olduğunu, AA'nın de COX enzim yolağı aracılığı ile TXA₂'nin ve olasılıkla başka PG'lerin sentezini artırarak etkisini gösterdiğini açıklamaktadır (Yalcin ve ark., 2009). Bunu destekleyen başka çalışmalarda, hem normal (Aydın ve Yalcin, 2008; Yalcin, 2011) hem de hipotansif koşullarda (Yalcin ve Aydın, 2009) merkezi olarak uygulanan AA'nın oluşturduğu pressör etkide sentezlenen PG'lerin aracılığı gösterilmiştir. Serebral yan ventriküle enjekte edilen TXA₂ de melittin ve AA'nın etkisine benzer şekilde, hem normotansif hem de hipotansif hayvanlarda pressör bir yanıt oluşturmaktadır ve hipotansiyonu geri döndürmektedir (Yalcin ve Savci, 2004; Yalcin ve ark., 2005a; Yalcin ve ark., 2005b; Yalcin, 2011). TXA₂ aracılıklı etkilere de, MSS'de hem kendi reseptörleri (Yalcin ve Savci, 2004) hem de kolinerjik nikotinik reseptörler aracılık etmektedir (Yalcin ve ark., 2005b; Yalcin ve ark., 2006b). Bu çalışmalar hem FLA₂'nin hem de AA'nın MSS'deki kardiyovasküler

sistemi kontrol eden merkezlerde, COX enzim yolağını kullanarak bir nöromodülatör olarak çalıştığını düşündürmektedir.

Nesfatin-1, 2006 yılında Oh-I ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş, prekürsör molekülü nükleobindin2'den (NUCB2) köken alan, yarılanma ömrü 23,5 dakika olan ve 9,8 kDa ağırlığa sahip anoreksijenik bir peptiddir (Aydin, 2013; Oh-I ve ark., 2006). Beslenmenin kontrolünde önemli bir rol oynadığı bilinen nesfatin molekülü, nesfatin-1, nesfatin-2 ve nesfatin-3 olmak üzere 3 farklı forma sahiptir ve şimdiye kadar yapılan çalışmalarda yalnızca nesfatin-1'in fizyolojik etkinliği ortaya konmuştur (Aydin, 2013). Hem MSS hem de periferik doku ve organlarda geniş dağılım gösterdiği bilinen nesfatin-1, besin alımının kontrolü, su alımının düzenlenmesi, gastrik boşalmanın ve bağırsak motilitesinin yavaşlatılması, glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi, vücut sıcaklığının kontrolü, anksiyete ve depresyonun modüle edilmesi, reproduktif fonksiyonların düzenlenmesi, uyku-uyanıklık döngüsünün regülasyonu ve kardiyovasküler sistemin kontrolünü de içine alan önemli fizyolojik fonksiyonlarda görev almaktadır (Schalla ve Stengel, 2018). MSS içerisinde nöroendokrin ve kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinden sorumlu otonomik merkezlerden, hipotalamusun arkuat nükleusu, paraventriküler nükleusu, supraoptik nükleusu, dorsomedial hipotalamus ve lateral hipotalamik bölgede (Foo ve ark., 2008; Maejima ve ark., 2009; Oh-I ve ark., 2006); ayrıca nükleus akkumbens, stria terminalisin bed nükleusu, nükleus ambiguus ve ventrolateral medulladaki varlığının yanı sıra (Kuksis ve Ferguson, 2014), Edinger-Westphal nükleusta, dorsal vagal komplekste, lokus seruleusta, nükleus traktus solitariusta (Foo ve ark., 2008; Goebel-Stengel ve ark., 2011; Goebel-Stengel ve Wang, 2013) ve spinal kordun preganglionik sempatik ve parasempatik hücre gruplarında (Goebel ve ark., 2009a) da yer aldığı yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Nesfatin-1'in merkezi kardiyovasküler sistem düzenlenmesinde yer alan önemli merkez ve çekirdeklerde bulunmasının yanında, MSS içerisinde nörotransmitter ve nöromodülatör etkileri olduğu da bilinmektedir. Nesfatin-1'in hem merkezi hem de periferik olarak dışarıdan uygulanmasıyla da kardiyovasküler sistem üzerinde düzenleyici etkiler yarattığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Nesfatin-1'in merkezi olarak uygulanmasının, hem oksitosin hem de melanokortin $\frac{3}{4}$ reseptörlerini (MCR $\frac{3}{4}$) kullanarak sempatik sistemi aktive ettiği ve kan basıncında

bir artış yarattığı rapor edilmiştir (Yosten ve Samson, 2009; Yosten ve Samson, 2010). Nükleus traktus solitarius ve nükleus ambiguusa yapılan enjeksiyonlar sonrasında da kardiyovasküler parametrelerde değişimler olmaktadır (Brailoiu ve ark., 2013; Mimee ve ark., 2012). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, hem normotansif hem de hipotansif koşullarda nesfatin-1'in merkezi olarak uygulanmasının, kan basıncında pressör bir yanıtı neden olarak düşük kan basıncına sahip hayvanlarda taşikardi, normal kan basıncına sahip hayvanlarda ise bradikardiye neden olduğu gösterilmiştir (Yılmaz ve ark., 2015). Nesfatin-1'in merkezi enjeksiyonu ile aynı zamanda plazma katekolamin, renin ve vazopressin seviyelerinde artış olduğu da rapor edilmiştir (Yılmaz ve ark., 2015). Başka bir çalışmada, nesfatin-1'in merkezi kardiyovasküler etkinliğini posterior hipotalamusta kolin ve asetilkolin seviyelerini artırarak ve merkezi kolinerjik muskarinik ve nikotinik reseptörler aracılığını da kullanarak gösterdiği ortaya konulmuştur (Aydın ve ark., 2018). Nesfatin-1, periferal yollarla uygulandığında da kan basıncında pressör bir yanıtı neden olmaktadır (Ayada ve ark., 2015; Ciftci ve ark., 2019a; Osaki ve Shimizu, 2014; Yamawaki ve ark., 2012).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, nesfatin-1'in kardiyovasküler sistemin merkezi kontrolünde merkezi oksitosin, MCR^{3/4} ve pro-opiomelanokortin ve merkezi kolinerjik reseptörlerinin aracılığını kullanarak etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır (Aydın ve ark., 2018; Yosten ve Samson, 2009; Yosten ve Samson, 2010). Bahsi geçen reseptörler dışında nesfatin-1'in merkezi kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerine aracılık eden herhangi başka bir mekanizmanın varlığı henüz gösterilmemiştir. Yapılan bir çalışmada, insan ve fare kondrosit hücreleri nesfatin-1 ile uyarıldığında, COX-2 ekspresyonlarında bir artışa yol açtığı ve osteoartritli hastalarda nesfatin-1'in COX-2 gibi proenflamatuar ajanların artışını uyardığı rapor edilmiştir (Scotece ve ark., 2014). Yakın zamanda yapılan başka çalışmalarda, strese bağlı oluşan gastrik mukoza hasarı savunma mekanizmalarında nesfatin-1'in de etkin bir şekilde rol aldığı ve nesfatin-1'in gastroprotektif etkilerinde COX-PGE₂ kaskadının aracılığı olduğunu gösterilmesi (Brzozowski ve ark., 2017; Kolgazi ve ark., 2017; Szlachcic ve ark., 2013), nesfatin-1'in periferik etkilerinde prostaglandinerjik sistemin aracılığının olabileceğini düşündürmekle birlikte, merkezi nesfatin-1'in etkilerinde AA ürünlerinin aracılığını gösteren bir delil

bulunmamaktadır. Ayrıca, nesfatin-1'in kardiyovasküler sistem üzerinde pressör etkileri olduğu bilinen histamin, phoenixin gibi nörotransmitter ve nöromodülatör maddelerle MSS'de ko-lokalize olması ve özellikle AA ile oluşturulan kardiyovasküler etkilerde histaminerjik reseptörlerin aracılığının ortaya konmuş olması da (Altınbas ve ark., 2012; Altınbas ve ark., 2014) nesfatin-1'in kan basıncı üzerindeki merkezi etkilerinde AA ürünlerinin etkin bir rol alabileceğini düşündürmektedir. Yine hem AA ürünlerinin hem de nesfatin-1'in oluşturduğu kardiyovasküler etkilere, normal ve hipotansif koşullarda periferik katekolamin, vasopressin ve renin anjiotensin sisteminin aracılık etmesi bu iki nöromodülatör veya nörotransmitter sistemin etki profili bazında benzerliklerini göstermektedir. Bu deliller en azından kardiyovasküler sistemin kontrolü açısından AA yolağı ve nesfatin-1 arasında bir etkileşim olabileceğini düşündürmekle birlikte, bu etkileşimi şimdiye kadar açıklayan bir rapora rastlanmamaktadır.

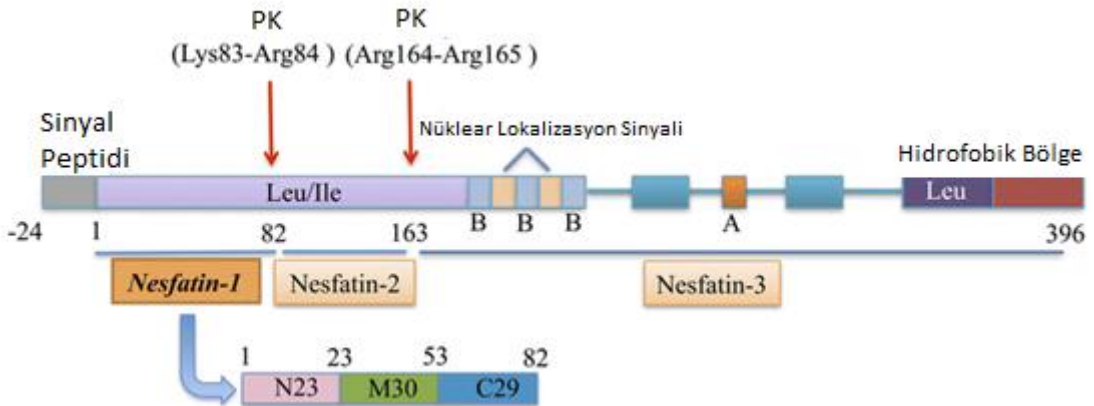
Bu bilgiler ışığında bu çalışmada, hemodinami ve mikrodializ çalışmaları kullanılarak merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in kardiyovasküler etkilerinde merkezi COX ve LOX enzim yollarının aracılığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nesfatin-1'in Genel Özellikleri

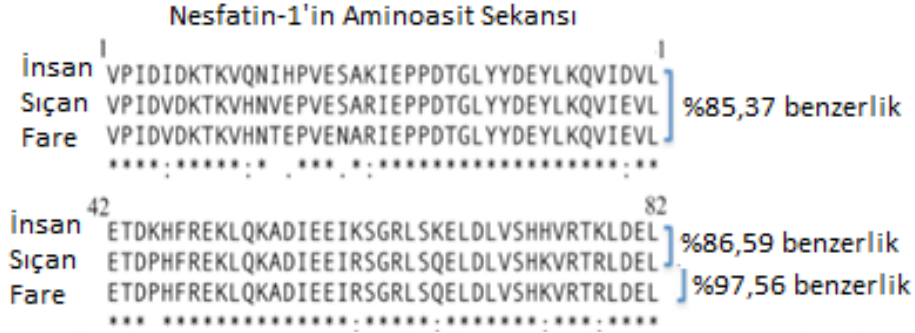
2.1.1. Nesfatin-1'in Yapısı

Nesfatin-1, ilk kez 2006 yılında Oh-I ve arkadaşları tarafından hipotalamusta keşfedilmiş, beslenmenin kontrolünde yer alan anoreksijenik bir peptiddir (Oh-I ve ark., 2006). Yaklaşık 9,8 kDa ağırlığına sahip, yarılanma ömrü 23,5 dakika olan nesfatin-1, prekürsör proteini NUCB2'den (nükleobindin2) türemiş ve 82 aminoasite sahiptir (Aydın, 2013; Oh-I ve ark., 2006). NUCB2'nin PC3/1 ve PC2 prohormon dönüştürücü enzimler ile parçalanmasıyla nesfatin-1 (1-82 aa), nesfatin-2 (85-163 aa) ve nesfatin-3 (166-396 aa) formunda üç farklı ürün ortaya çıkmaktadır (Aydın, 2013). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in birçok fizyolojik etkisi gösterilmiş olmakla birlikte, nesfatin-2 ve nesfatin-3'ün nasıl bir biyolojik aktiviteye sahip olduğuna dair henüz bir kanıt yoktur (Garcia-Galiano, 2010a). Nesfatin-1, N-terminal (N23), orta segment (M30) ve C-terminal (C29) olarak isimlendirilmiş üç bölgeden oluşmaktadır. Özellikle anoreksijenik etkinliği başta olmak üzere, nesfatin-1'in esas fizyolojik etkilerini gösterdiği bölgenin M30 olduğu bilinmektedir (Aydın, 2013; Palasz ve ark., 2012; Yamada ve ark., 2010) (Şekil 1).



Şekil 1: NUCB2 ve nesfatin-1'in protein yapısı. PK: Prohormon konvertaz, A: Asit aminoasitler, B: Basit aminoasitler, N23: İlk 23 aminoasit (N-terminal segmenti), M30: İkinci 30 aminoasit (mid-segmenti), C29: Son 29 aminoasit (C-terminal segmenti) (Feijoo-Bandin ve ark., 2016).

İnsan, fare ve sıçanda filogenetik ve fonksiyonel özellikleri tanımlanmış olan nesfatin-1, insan, diğer memeli türleri ve daha düşük organizmalarla %85'ten daha yüksek bir oranda homologluk göstermektedir (Gonzales ve ark., 2009) (Şekil 2).



Şekil 2: İnsan, sıçan ve farede nesfatin-1'in aminoasit sekansı (Feijoo-Bandin ve ark., 2016).

2.1.2. Nesfatin-1'in Merkezi Sinir Sistemi İçerisindeki Salınımı ve Dağılımı

NUCB2/nesfatin-1, ilk kez hipotalamusta varlığının tespitinin ardından besin alımı ile alakalı; paraventriküler nükleus (PVN), arkuat nükleus (ARC), nükleus traktus solitarius (NTS) gibi beyin bölgelerinde de tanımlanmıştır (Oh-I ve ark., 2006). Bu bölgelerin dışında nesfatin-1, merkezi sinir sistemi (MSS) içerisinde birçok fizyolojik etkinliğe sahip alanlarda ve çekirdeklerde de gösterilmiştir. Goebel ve ark.'nın (2009a, 2011) sıçanlarda ve farelerde yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada; piriform ve insular korteks, endopiriform nükleus, nükleus akkumbens, lateral septum, stria terminalisin bed nükleusu, sentral amigdaloid nükleus, medial preoptik alan, dorsal rafe nükleusu, nükleus ambiguus, ventrolateral medulla, gigantoselüler retikular nükleus, serebellumun purkinje hücrelerinde, beyin kökünde rafe nükleusu, Edinger-Westphal nükleus, lokus seruleus (LC), lateral parabrakial nükleus, dorsal vagal kompleks ve talamik parafasiküler nükleusta NUCB2/nesfatin-1'in varlığı rapor edilmiştir. Ayrıca, hipotalamusta supraoptik nükleus (SON) (Maejima ve ark., 2009), lateral hipotalamik bölgede, (Foo ve ark., 2008; Oh-I ve ark., 2006) hipotalamus dışında subfornikal organ (SFO) (Moreau ve Ciriello, 2013), talamik parafasiküler nükleusta da (Goebel-Stengel ve ark., 2011) nesfatin-1'in bulunduğu bilinmektedir. Yapılan immunoreaktif ve PCR çalışmalarda nesfatin-1'in

spinal kordda preganglionik sempatik ve parasempatik hücre gruplarında da yer aldığı gösterilmiştir (Goebel ve ark., 2009a).

Nesfatin-1; kardiyovasküler düzenlemede önemli görevlere sahip olan hipotalamusta, PVN ve SON'da vazopressin ve oksitosin ile (Foo ve ark., 2008; Kohno ve ark., 2008), yine hipotalamusta beslenme fonksiyonlarının kontrolünde oreksin, grelin, kolesistokinin (Kerbel ve Unniappan, 2012) ve histamin (Gotoh ve ark., 2013) ile ko-lokalize ve ko-eksprese olduğu bilinmektedir. Ayrıca kortikotropin-releasing hormon, tiriotropin-releasing hormon, kokain ve amfetamin-regüle transkript peptid (Goebel-Stengel ve Wang, 2013; Gotoh ve ark., 2013; Okere ve ark., 2010; Price ve ark., 2008a; Yoshida ve ark., 2010), somatostatin, growth hormon releasing hormon, α -melanosit-stimulating hormon (α -MSH), proopiomelanokortin (Foo ve ark., 2008), melanokortin stimüle edici hormon (Fort ve ark., 2008), ürokortin-1 (Okere ve ark., 2010), phoenixin (Palasz ve ark., 2015), serotonin ve noradrenalin (Yoshida ve ark., 2010) ile de ko-lokalize olduğu immunohistokimyasal çalışmalar ile ortaya konmuştur.

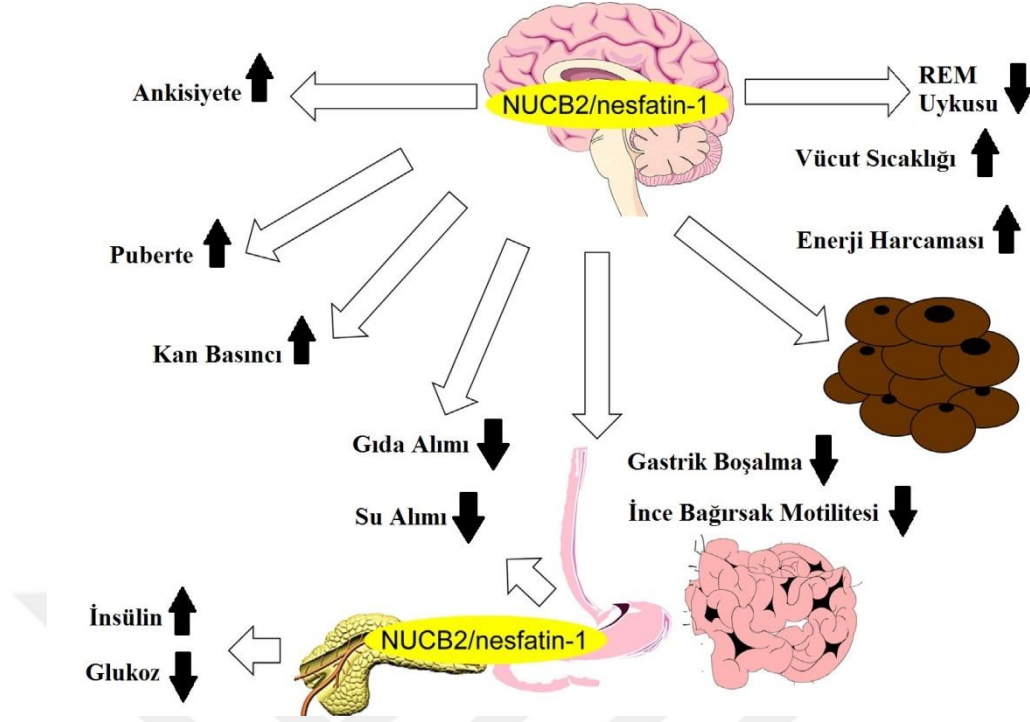
2.1.3. Nesfatin-1'in Periferik Dokulardaki Salınımı ve Dağılımı

NUCB2/Nesfatin-1'in MSS'deki ekspresyonlarının yanı sıra, diğer peptid hormonlara benzer şekilde periferik dokularda da eksprese edildiği bilinmektedir (Stengel ve ark., 2009a). Gastrointestinal sistem içerisinde, özofagusta (Jiang ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2010); midede gastrik mukoza (Stengel ve ark., 2009a), fundus ve endokrin hücrelerinde (Gonzalez ve ark., 2010; Jiang ve ark., 2016; Stengel ve ark., 2013; Varricchio ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2010); duodenumda Brunner bezleri ve endokrin bezlerinde; ileum, ileoçekal kapakçık ve kolonda (Jiang ve ark., 2016; Varricchio ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2010); pankreasta Langerhans adacıklarında ve karaciğerde varlığı gösterilmiştir (Foo ve ark., 2010; Gonzalez ve ark., 2009; Gonzalez ve ark., 2010; Hatef ve ark., 2015; Jiang ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2010). Üreme sistemi organlarından; ovaryum, testis, plasenta ve uterusunda bulunmaktadır (Chung ve ark., 2013; Kim ve ark., 2014; Prinz ve Stengel, 2016). Nesfatin-1'in, hipofiz bezinde (Kim ve ark., 2014), adipoz dokuda (Ramanjaneya ve ark., 2010), kasta ve kalpte de bulunduğu bilinmektedir (Prinz ve Stengel, 2016). Serebrospinal sıvı, göz, timus, akciğer, dalak, böbrek ve deri gibi doku ve organlarda

da varlığının gösterilmesi, nesfatin-1'in periferde de geniş bir dağılıma ve fizyolojik etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Chung ve ark., 2013; Oh ve ark., 2006; Prinz ve Stengel, 2016; Tan ve ark., 2011). Ayrıca, bu yeni keşfedilen molekülün kan-beyin bariyerini çift yönlü olarak, hem kandan beyine hem de beyinden kana geçebildiği yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (Pan ve ark., 2007; Price ve ark., 2007).

2.1.4. Nesfatin-1'in Fizyolojik Etkinliği

Son yıllarda yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in gıda ve su alımının düzenlenmesi (Oh-I ve ark., 2006; Yosten ve ark., 2012), vücut sıcaklığının kontrolü (Könczöl ve ark., 2012), gastrik boşalmanın (Stengel ve ark., 2009b) ve bağırsak motilitesinin yavaşlatılması (Atsuchi ve ark., 2010), vücudun enerji dengesinin düzenlenmesi (Gonzalez ve ark., 2011; Mortazavi ve ark., 2015), egzersiz (Mohebbi ve ark., 2015), reproduktif faaliyetlerin kontrolü (Chung ve ark., 2015; Palasz ve ark., 2012) ve uykunun regülasyonu gibi fizyolojik düzenlemelerin yanında (Jego ve ark., 2012; Vas ve ark., 2013), karaciğerde oluşan non-alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı (Başar ve ark., 2012), abdominal cerrahi (Stengel ve ark., 2010), deoxynivalenol intoksikasyon olgusu (Gaije ve ark., 2013), kısıtlamalara bağlı stres koşulları (Goebel ve ark., 2009b; Okere ve ark., 2010), gebeliğe bağlı ve tip-2 diabetes mellitus (Aslan ve ark., 2012; Ding ve ark., 2015; Zhang ve ark., 2012), hipergliseminin engellenmesi (Su ve ark., 2010), obezitenin engellenmesi (Shimizu ve ark., 2009; Tan ve ark., 2011; Zegers ve ark., 2011), polikistik ovaryum sendromu (Ademoglu ve ark., 2014; Deniz ve ark., 2012), irritabl bağırsak sendromu (Jia ve ark., 2013), hipertiroidizm (Tohma ve ark., 2015), osteoartrit olgusu (Zhang ve ark., 2015), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (Leivo-Korpela ve ark., 2014), preeklampsi (Zhang ve ark., 2014), endometriozis (Şengül ve ark., 2014), epileptik nöbetler (Aydın ve ark., 2011), dehidrasyona bağlı anoreksi (Yoshimura ve ark., 2014), anksiyete ve korkuya bağlı davranışlar (Merali ve ark., 2008) gibi birçok patolojik olgu ve hastalıklarda da rollerinin olduğu gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: Nesfatin-1'in merkezi ve periferik etkileri (Stengel, 2015).

2.1.4.1. Nesfatin-1'in Beslenme ve Gıda Alımı Üzerine Etkisi

Besin alımının merkezi kontrolünde büyük rol oynadığı bilinen nesfatin-1, üçüncü ventriküle yapılan enjeksiyonundan sonra öğün büyüklüğünü azaltarak ve ara öğün sıklığının artmasına bağlı olarak da doyumluk hissinin artmasına ve besin alımında azalmaya; kronik olarak uygulanmasından sonra ise vücut ağırlığında düşüşe neden olmaktadır (Goebel ve ark., 2011; Oh-I ve ark., 2006). Bu etkinin fizyolojik bir öneme sahip olması muhtemeldir, çünkü PVN'de endojen nesfatin-1'in bir antisens oligonükleotidi ile bloke edilmesi veya NUCB2'nin nakavt edilmesi, gıda alımında bir uyarılmaya ve sonrasında da vücut ağırlığında artışa neden olmaktadır (Nakata ve ark., 2016; Oh-I ve ark., 2006). Daha sonraki birbirinden bağımsız olarak sıçan (Könczöl ve ark., 2012; Stengel ve ark., 2009b; Yosten ve Samson, 2010), fare (Atsuchi ve ark., 2010; Goebel ve ark., 2011), domuz (Lents ve ark., 2013) ve balık (Gonzalez ve ark., 2010) gibi farklı türler üzerinde yapılan çalışmalarda, nesfatin-1'in beyin ventriküler enjeksiyonundan sonraki anoreksijenik etkisi doğrulanmıştır. Nesfatin-1'in merkezi etkilerinin aksine, Stengel ve arkadaşlarının 2009'da yaptıkları bir çalışmada, nesfatin-1'in periferik yolla uygulanması ile anoreksijenik bir etkisinin olmadığı gösterilirken, başka bir

çalışmada yüksek dozda intraperitoneal (i.p.) olarak enjekte edilen nesfatin-1'in farelerde besin alımını azaltıcı etkisi olduğu ortaya koyulmuştur (Shimizu ve ark., 2009). Benzer şekilde nesfatin-1'in yüksek dozlarda subkutan (s.k.) yolla kronik olarak uygulanması da besin alımını inhibe edici bir etkiye sahiptir (Mortazavi ve ark., 2015). Ancak genel olarak bakıldığında nesfatin-1'in anoreksijenik etkisi, peptidin düşük dozlarda merkezi yolla uygulanmasından sonra daha kolay gözlenmektedir ve bu da nesfatin-1'in ağırlıklı olarak merkezi anoreksijenik etkili bir peptid olduğunu göstermektedir (Schalla ve Stengel, 2018).

Nesfatin-1 anoreksijenik etkilerini, MSS'de farklı reseptörler ve sinyal yolları üzerinden göstermektedir. Besin alımının düzenlenmesinde önemli bir merkez olan hipotalamusta α -MSH ve nesfatin-1 nöronlarını aktive ederek beslenmenin düzenlenmesine aracılık etmektedir (Sedbazar ve ark., 2014). Merkezi nesfatin-1 uygulamasından önce seçici kortikotropin releasing faktör (CRF) 2 antagonisti astressin2B ile yapılan ön tedavi sonrasında nesfatin-1 kaynaklı anoreksijenik etkilerin ortadan kalkması, nesfatin-1'in anoreksijenik etkilerinde CRF2 reseptör sinyal yolağının aracılığının olabileceğini de göstermektedir (Heidarzadeh ve ark., 2018; Stengel ve ark., 2009b). Besin alımının düzenlenmesinde CRF ve melanokortin sisteminin bağlantılı olduğu bilinmektedir (Kawashima ve ark., 2008; Lu ve ark., 2003). MCR^{3/4} antagonisti SHU9119 ile yapılan ön tedavi ile nesfatin-1 kaynaklı anoreksijenik etkilerinin azaltılarak (Yuan ve ark., 2017) veya ortadan kaldırılarak (Oh-I ve ark., 2006), melanokortin-CRF sinyal yolağı üzerinden de besin alımının inhibe edildiği rapor edilmiştir (Schalla ve Stengel, 2018). Başka bir çalışmada PVN'de nesfatin-1 nöronlarının aktive olmasıyla oksitosin nöronlarının da aktive olduğu ve buna bağlı olarak da melanokortin sinyal yolağı bağımlı anoreksijenik etkilerin ortaya çıktığı rapor edilmiştir (Maejima ve ark., 2009). Yine aynı çalışmada, oksitosin reseptör antagonistleri ile yapılan ön tedaviler sonrasında nesfatin-1'in yaratmış olduğu anoreksijenik etkilerin ortadan kalktığı da ortaya koyulmuştur (Maejima ve ark., 2009). Nesfatin-1'in besin alımını, ARC'de nöropeptit Y (NPY) nöronlarını hiperpolarize ederek inhibe edebileceği *in vitro* olarak gösterilmiştir (Price ve ark., 2008b). ARC'de nesfatin-1, NPY ve rapamisin (m-TOR) ile ko-lokalizedir (Inhoff ve ark., 2010). M-TOR'un NPY (Shimizu ve ark., 2010) mRNA ekspresyonunu azaltması, aynı zamanda periferik olarak m-TOR

sinyalindeki düşüşün, nesfatin-1 mRNA ekspresyonunda bir azalmaya yol açması (Li ve ark., 2012), m-TOR sinyal yolağının da nesfatin-1'in besin alımını düzenleyici etkinliğinde aracılığı olabileceğini düşündürmektedir (Folgueira ve ark., 2017). Ayrıca, fibroblast büyüme faktörü 21'in (FCF21) PVN'de nesfatin-1 mRNA ekspresyonunu arttırması, NUCB2 nakavt farelere merkezi yolla FCF21 uygulanmasından sonra besin alımında bir azalma meydana gelmesi; nesfatin-1'in anoreksijenik etkilerine FCF21'in de aracılık edebilme olasılığı olduğu Santoso ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ortaya konmuştur (Santoso ve ark., 2017).

2.1.4.1.1. Nesfatin-1'in Gastrointestinal Sistem Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Gıda alımını düzenleyen birçok peptit gibi nesfatin-1 de gastrointestinal fonksiyonlarda değişiklikler yaratmaktadır. Nesfatin-1'in serebral yan ventriküle (s.y.v.) uygulanması; amigdalanın merkezi nükleusu (Wang ve ark., 2014), bazomedial amigdala (Xu ve ark., 2015), ARC (Li ve ark., 2013a), PVN (Guo ve ark., 2015), lateral hipotalamus (Xu ve ark., 2017) ve ventromedial hipotalamusa (Gao ve ark., 2017) yapılan mikro enjeksiyonlar sonrasında gastrik boşaltımın azalması (Stengel ve ark., 2009b), antral ve duodenal motilitenin inhibisyonu (Atsuchi ve ark., 2010), besin alımında inhibitör etkinliğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Gastrik şişkinlik, NTS (Bonnet ve ark., 2013a) ve ventromedial hipotalamusta (Feng ve ark., 2017) nesfatin-1 c-Fos ekspresyonunu arttırmakta, anti-nesfatin-1 antikor enjeksiyonu ile nükleus akkumbens kaynaklı ventromedial hipotalamik nöronal ateşleme engellenebilmektedir (Gao ve ark., 2017) ve ventromedial nükleus-nesfatin-1 sinyal yolağının gastrik motilitenin düzenlenmesinde endojen bir düzenleyici olarak yer alabileceği düşüncesi kabul görmektedir (Schalla ve Stengel, 2018). Nesfatin-1'in (intravenöz) i.v. yolla uygulanması, mide kasılmalarını azaltmakta ve bu etkinin periferel reseptörler aracılığı ile olabileceği hipotezi son zamanlarda önem kazanmıştır (Stengel ve ark., 2013; Watanabe ve ark., 2015). Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada, inatçı kusma ve bulantı tedavisinde kullanılan kronik gastrik elektrik stimülasyonu, dolaşımdaki nesfatin-1 düzeyini azaltmakta ve nesfatin-1'in bu hastalığa patofizyolojik olarak katkıda bulunduğu bildirilmektedir (Meleine ve ark., 2017).

Gastrik motiliteyi etkilemesinin yanı sıra, s.y.v. yolla uygulanan nesfatin-1, 2-deoksi-D-glikoz ile uyarılmış gastrik asit salgısını azaltarak sekretuar fonksiyonları da etkilemektedir (Xia ve ark., 2012).

2.1.4.1.2. Nesfatin-1'in Kan Glikoz Homeostazisi Üzerine Etkileri

Periferdeki diğer ekspresyonlarının yanında nesfatin-1, kemirgen (Foo ve ark., 2010; Gonzalez ve ark., 2009), köpek (Morton ve ark., 2018) ve insanlarda (Riva ve ark., 2011) pankreasın endokrin bezlerinde (Mohan ve ark., 2012; Stengel ve ark., 2009a; Zhang ve ark., 2010) insülin ile ko-lokalle olmaktadır. Nesfatin-1, *in vitro* olarak glikoz ile uyarılmış insülin salınımını artırmakta (Gonzalez ve ark., 2011a) ve bu da nesfatin-1'in pankreastaki varsayılan reseptörlerinin desteklediği kan glikozunu düşürücü bir etki olarak düşünülmektedir (Prinz ve ark., 2016; Riva ve ark., 2011; Su ve ark., 2010). Oral yolla glikoz alımından sonra kan glikoz seviyelerinin dengelenmesinde rol oynamasının yanında (Gonzalez ve ark., 2011b); i.v. (Dong ve ark., 2013) veya s.k. (Li ve ark., 2013b) yolla uygulanan nesfatin-1, kan glikozunun düşürülmesinde görev alan mekanizmaları devreye sokarak da glikoz homeostazisinin korunmasında önemli görevler üstlenmektedir. Nesfatin-1'in intraserebroventriküler yolla enjekte edilmesi, kaslarda glikoz absorpsiyonunu artırmakta ve karaciğerde fosfoenolpiruvat karboksikinaz mRNA ekspresyonunu azaltarak, glukoneogenezde yavaşlamaya neden olmaktadır (Yang ve ark., 2012). Periferik insülin infüzyonu ile gelişen hipoglisemik koşullarda, besin alımının kontrolünde önemli bölgeler olan, ARC, PVN, lateral hipotalamik bölge, vagusun dorsal motor nükleusu ve NTS'de nesfatin-1 eksprese eden nöronların c-Fos aktivitesinde bir artış meydana geldiği yapılan immünohistokimyasal çalışma ile ortaya konmuştur (Bonnet ve ark., 2013b).

Tip 2 diyabet koşullarında; pankreatik nesfatin-1 ekspresyonunda bir azalma meydana gelmesine karşın (Foo ve ark., 2010; Riva ve ark., 2011), dolaşımdaki nesfatin-1 seviyelerinde bir artış gözlemlenmektedir (Dong ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2012). İnsülin direncine sahip, metabolik sendromlu hastalarda ise nesfatin-1 konsantrasyonu, sağlıklı bireylere göre daha düşük seviyelerde seyretmektedir (Algul ve ark., 2016).

2.1.4.2. Nesfatin-1'in Su Tüketimi Üzerine Etkisi

Nesfatin-1 sadece yeme davranışlarının düzenlenmesinde değil, vücut sıvılarının dengelenmesinde de görev almaktadır (Könczöl ve ark., 2012; Yoshimura ve ark., 2014; Yosten ve Samson, 2010; Yosten ve ark., 2012). Nesfatin-1'in, s.y.v. yolla uygulandığında MCR^{3/4} ve oksitosin reseptörleri üzerinden su alımında azalmaya yol açtığı Yosten ve Samson tarafından 2009 yılında gösterilmiştir (Yosten ve Samson, 2009). Nesfatin-1'in antidipsojenik etkinliği, anoreksijenik etkinliğinden daha kısa sürede belirgin hale geldiğinden, besin alımındaki azalmanın su alımındaki düşüş kaynaklı olduğu düşünülmektedir (Yosten ve Samson, 2009). Nesfatin-1 doza bağlı olarak; gece boyu su kısıtlaması ve hipertonic sıvı tüketimi sonrasında artış gösteren anjiyotensin II'nin etkinliğini de zayıflatmaktadır (Yosten ve ark., 2012). Ayrıca vücut sıvı dengesinin merkezi olarak düzenlenmesinde görevli bölgelerden biri olan SFO'da NUCB2 mRNA ekspresyonunun olduğu bilinmektedir (Hindmarch ve ark., 2008; Kuksis ve Ferguson, 2014). Nesfatin-1'in s.y.v. yolla uygulanması, SFO'da c-Fos aktivitesini yükseltirken; besin kısıtlaması durumlarında, SFO'ya yapılan nesfatin-1 mikroenjeksiyonu, anjiyotensin sisteminden bağımsız olarak su tüketiminde bir artışa neden olmaktadır (Moreau ve Ciriello, 2013). Uzun süreli su yoksunluğu, SFO'da ve ayrıca dehidrasyonun normalize edilmesinde görevli SON ve PVN'de NUCB2 mRNA'sı ve nesfatin-1 protein seviyelerini artırmasına karşın (Yoshimura ve ark., 2014), total hipotalamustaki NUCB2 mRNA seviyelerini azaltmaktadır (Yosten ve ark., 2012).

2.1.4.3. Nesfatin-1'in Enerji Metabolizmasındaki Rolü

Merkezi yolla uygulanan nesfatin-1'in vücut sıcaklığını artırdığı (Könczöl ve ark., 2012), enerji tüketimini, kuru ısıyı, kahverengi yağ doku büyümesini ve kuyruk ısısının ayarlanmasını MCR^{3/4} üzerinden modüle ettiği rapor edilmiştir (Dore ve ark., 2017a). Ayrıca, soğuk ortam koşullarında, PVN'deki nesfatin-1 immünoaktif nöronların aktive olduğu da bilinmektedir (Könczöl ve ark., 2012). Nesfatin-1'in mTOR sinyal yolağı üzerinden kahverengi yağ doku farklılaşmasını uyarması dolayısıyla enerji harcanmasında uzun vadeli değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir (Wang ve ark., 2016).

Nesfatin-1'in s.k. infüzyonu ile, besin alımı ve vücut ağırlığından bağımsız olarak, plazma kolesterol ve trigliserid seviyelerinde azalma meydana gelmektedir (Yin ve ark., 2015). Diyabet koşullarında, i.v. olarak enjekte edilen nesfatin-1'in, serbest yağ asitlerini ve vücut ağırlığını normal seviyelere getirdiği gösterilmiştir (Dong ve ark., 2013). Hepatosit *in vitro* hücre kültüründe yapılan bir çalışmada, nesfatin-1'in yağ birikimini azalttığı rapor edilmiştir (Yin ve ark., 2015). Başka bir çalışmada ise, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasına sahip hastalarda kandaki nesfatin-1 seviyelerinin normal bireylere göre daha düşük olduğu ortaya konmuştur (Basar ve ark., 2012).

2.1.4.4. Nesfatin-1'n Uyku Döngüsü Üzerine Etkileri

REM uykusunun merkezi düzenlenmesiyle yakından ilişkili bir bölge olan tuberal hipotalamik alanda (THA) nesfatin-1'in MCH ile ko-ekspresyonunun (Fort ve ark., 2008; Luppi ve ark., 2006) keşfinin ardından, uyku döngüsü ile nesfatin-1 arasındaki potansiyel fonksiyonel bağlantıların açığa kavuşturulmasını amaçlayan çalışmalar yapılmıştır. REM uykusunun ortadan kaldırılmasının, uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi ile ilgili olan dorsal lateral hipotalamusta (Papp ve Palkovits, 2014) NUCB2/nesfatin-1 ekspresyonunu azalttığı; REM uykusunun geri getirilmesinin ise nesfatin-1 nöronlarını aktive ettiği Vas ve arkadaşları tarafından 2013 yılında rapor edilmiştir (Vas ve ark., 2013). Endojen nesfatin-1 ekspresyonunun blokajının REM uykusunu negatif yönde etkilediği de bilinmektedir (Jego ve ark., 2012). Ayrıca insan uyku apne sendromunda, hastalığın şiddeti ile periferik nesfatin-1 arasında ters bir korelasyon olduğu da yapılan fonksiyonel çalışmalarla ortaya konmuştur (Aksu ve ark., 2015, Araz ve ark., 2015, Shen ve ark., 2015).

2.1.4.5. Nesfatin-1'in Anksiyete ve Depresyondaki Rolü

Nesfatin-1'in, anksiyetenin ve depresif davranışların düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Anksiyete benzeri davranışlarda ve stres yanıtlarının düzenlenmesinde rol aldığı bilinen amigdaloid nükleuslar, stria terminalisin bed nükleusu, PVN ve hipokampus gibi beyin bölgelerinde NUCB2/nesfatin-1 immünoaktivitesi tespit edilmiştir (Brailoiu ve ark., 2007; Fort ve ark., 2008; Goebel ve ark., 2009a; Goebel-Stengel ve ark., 2011). S.y.v. olarak nesfatin-1

uygulanmasının, hem plazma adrenokortikotropik hormon (ACTH) hem de kortikosteron seviyelerini artırdığı (Könczöl ve ark., 2010; Yoshida ve ark., 2010) ve bu sayede nesfatin-1'in, hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aks aktivitesinin modülasyonunda rol alabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, bilateral adrenalectomi sonrasında PVN'de NUCB2 mRNA ekspresyonunun arttığı ve bu artışın HPA aks aktivitesi ile düzenlendiği de rapor edilmiştir (Könczöl ve ark., 2010). Merkezi yolla enjekte edilen nesfatin-1'in anksiyete benzeri davranışlara neden olduğu (Merali ve ark., 2008); kronik olarak, hem merkezi (Yosten ve Samson, 2009) hem de periferik (Ge ve ark., 2015) yolla uygulanmasının ise kaygı benzeri davranışları artırdığı yapılan davranış testleriyle ortaya konmuştur. Nesfatin-1 ile uyarılmış anksiyete davranışlarının SHU9119 ile ortadan kaldırılması, nesfatin-1'in merkezi melanokortin sistemini kullanarak stres yanıt mekanizmalarına katıldığını göstermektedir (Yosten ve Samson, 2009). Bununla birlikte, hipotalamik (HPA) ve amigdaloïd çekirdekler gibi ekstrapotalamik bölgelerin, korku ve anksiyete ile ilgili davranışlara katkısı henüz belirlenmemiştir.

Alan kısıtlama stresi ile serum kortikosteron seviyesinde (Xu ve ark., 2010); PVN, SON, ARC, LC, rafe pallidus ve ventrolateral medulla gibi çeşitli beyin bölgelerindeki NUCB2/nesfatin-1 nöronlarının c-Fos ekspresyonlarında; PVN ve ventromedial medullada NUCB2 mRNA ekspresyonunda (Könczöl ve ark., 2010) artışlar meydana gelmektedir (Goebel ve ark., 2009a; Yoshida ve ark., 2010). Ayrıca s.y.v. olarak nesfatin-1 verilmesi ile PVN, SON, NTS, LC ve medial rafede c-Fos ekspresyonu artmaktadır (Yoshida ve ark., 2010).

Major depresyonlu hastalarda plazma nesfatin-1 seviyeleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek seyretmektedir (Ari ve ark., 2011). Anoreksiya nervoza (Hofmann ve ark., 2015a) veya obezite (Hofmann ve ark., 2013; Hofmann ve ark., 2015) tanısı koyulmuş kadınlarda, dolaşımdaki nesfatin-1 düzeyleri ile anksiyete pozitif ilişkili iken, erkek bireylerde bu ilişki tam tersi şekilde bulunmuştur (Hofmann ve ark., 2015). Yapılan çalışmalar, NUCB2/nesfatin-1'in otonomik, nöroendokrin ve davranışsal stres cevap mekanizmasında rol oynadığını göstermektedir (Dore ve ark., 2017b).

2.1.4.6. Nesfatin-1'in Reprodüktif Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Nesfatin-1'in birçok fonksiyonel görevinin yanında, üremenin olgunlaşması ve işlevleri üzerinde de rolü büyüktür (Schalla ve Stengel, 2018). Sıçan, fare, köpek ve insanlarda yapılan çalışmalarda; NUCB2 ve nesfatin-1 ekspresyonları erkeklerde, testislerde ve seminifer tübüllerin yan tarafında yer alan interstitiumda saptanmıştır (Garcia-Galiano ve ark., 2012; Nozawa ve ark., 2016). Nesfatin-1'in interstitiumdaki varlığının interstisyel Leydig hücrelerinden kaynaklandığı ve ergenlikten yetişkinliğe geçişte hipofizyal lüteinize hormonun (LH) uyardığı düzeylerde artış şekillendiği görülmektedir (Stengel ve ark., 2009a; Garcia-Galiano ve ark., 2012). Benzer şekilde dişilerde de ovaryumda, ovaryumun teka ve interstisyel hücrelerinde NUCB2/nesfatin-1 ekspresyonu saptanmıştır (Kim ve ark., 2014; Banerjee ve ark., 2015). Pubertal geçiş sırasında dişilerde, hipotalamik NUCB2 mRNA seviyelerinde ve NUCB2/nesfatin-1 protein içeriğinde artışlar meydana geldiği ve merkezi olarak nesfatin-1 uygulanmasının dolaşımdaki gonadotropinlerin yükselmesine neden olduğu da gösterilmiştir (Garcia-Galiano ve ark., 2010b). Yine aynı çalışmada, nesfatin-1'in erkeklerde testis dokusundan koryonik gonadotropin ile uyarılmış testosteron salınımında artışa neden olduğu *ex vivo* olarak ortaya konmuştur (Garcia-Galiano ve ark., 2012). Nesfatin-1'in merkezi olarak uygulanması, hipotalamik gonadotropin releasing hormon (GnRH), kisspeptin, hipofizer foliküler stimüle edici hormon (FSHb), LHb ve testiküler steroidogenik akut düzenleyici protein ekspresyonlarında bir azalmaya neden olmaktadır (Garcia-Galiano ve ark., 2010b; Gao ve ark., 2016). Yapılan *in vitro* bir çalışmada ise testosteronun hipotalamik ve hipofizer NUCB2/nesfatin-1 protein ekspresyonunu uyardığı rapor edilmiştir (Hatef ve Unniappan, 2017). Kastre edilmiş farelerde hipofizyal NUCB2 mRNA ekspresyonunun azalması ve bu etkinin testosteron tedavisi ile geri döndürülebilir olması, nesfatin-1'in testosterona bağımlı olarak düzenlendiğini gösteren kanıtlardan birisidir (Seon ve ark., 2017). Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada, nesfatin-1 ve ko-eksprese edilen phoenixin kombinasyonu tedavisinin, kandaki üreme hormon seviyelerini sinerjetik bir etki ile etkileyerek erkek hipotalamo-hipofizer-gonadal aksisi üzerinde düzenleyici bir etkinliğe sahip olduğu rapor edilmiştir (Guvenc ve ark., 2019).

2.1.4.7. Nesfatin-1'in Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Nesfatin-1'in NTS, nükleus ambiguus, dorsal vagal kompleks, nervus vagusun dorsal vagal nükleus ve hipotalamus gibi solunum ile ilgili merkezlerde eksprese ediliyor olması (Goebel ve ark., 2009a; Goebel ve ark., 2011) birçok fizyolojik etkinliğinin yanında solunumun kontrolünde de rol oynayabileceğini göstermektedir. Ciftci ve ark.'nın (2019b) 12 saat aç bırakılmış ve *ad libitum* olarak beslenmiş tok sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada, intraserebroventriküler yolla uygulanan nesfatin-1'in, tidal volüm, solunum sayısı ve dakika solunum hacmini doza ve zamana bağlı olarak arttırarak hiperventilasyona yol açtığı rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada periferik yolla uygulanan nesfatin-1'in, tok sıçanlarda tidal volümde bir değişikliğe neden olmaksızın, solunum sayısı ve dakika solunum hacminde bir artışa yol açtığı da gösterilmiştir (Ciftci ve ark., 2019b).

2.1.4.8. Merkezi Kardiyovasküler Kontrol ve Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

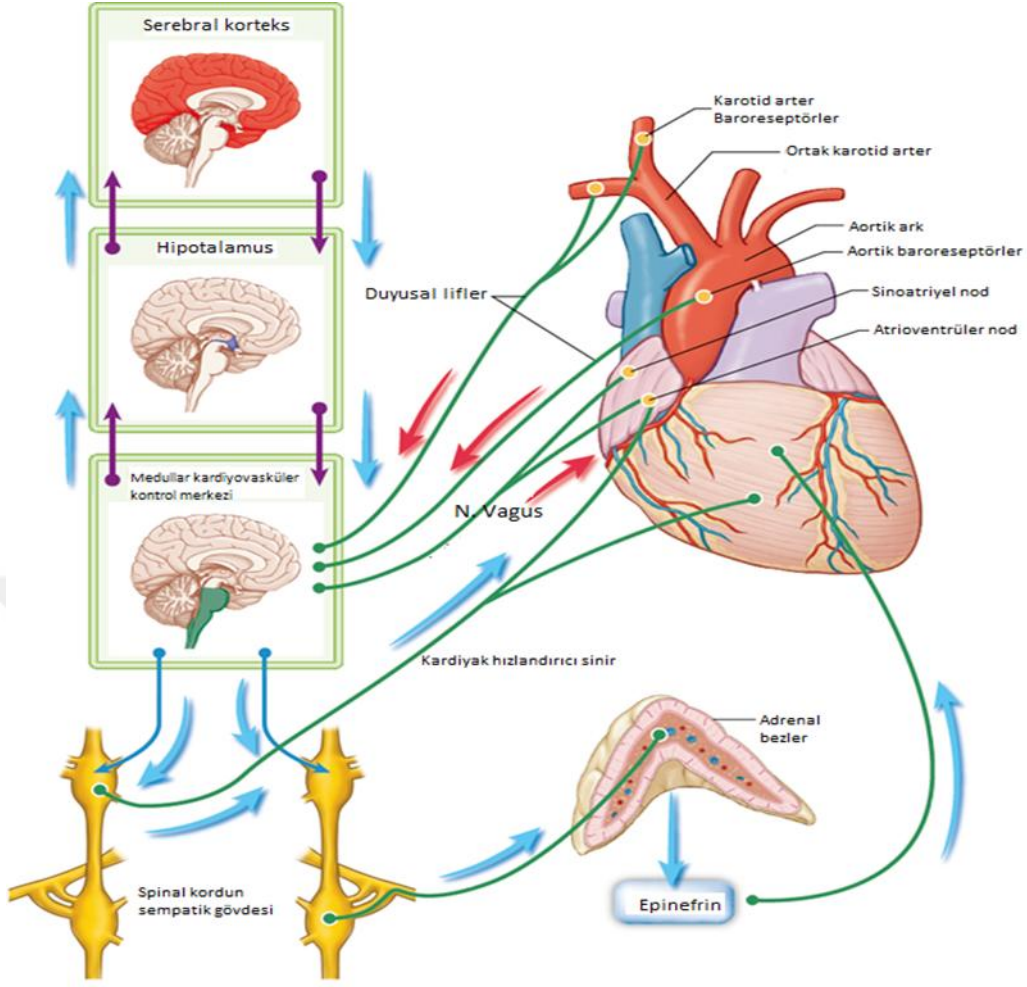
Kardiyovasküler sistemin temel işlevi; sindirim yoluyla emilimi sağlanan besin maddelerinin, akciğerler yoluyla alınan oksijenin ve vücutta üretilen hormon/enzimlerin hücre, doku ve organlara transportu; doku ve organlardan gelen karbondioksit ve artık maddelerin de böbrek ve akciğerler gibi atılım sağlayan organlara ulaştırılmasını sağlamaktır. Kardiyovasküler sistem; arteriyel kan basıncı ve vücut sıcaklığının düzenlenmesi gibi çeşitli homeostatik fonksiyonlarda rol oynarken; kanama, egzersiz ve postürdeki değişiklikler gibi değiştirilmiş fizyolojik durumlara karşı geliştirilen homeostatik ayarlamalara da katkı sağlamaktadır (Costanzo, 2014).

Kardiyovasküler sistem; kalp, damarlar ve damarların içerisinde kan bulunan kapalı bir sistemdir. Kalp bu sistemin merkezinde konumlanmış ve esas olarak kasılma yoluyla kanı kan damarları içinden geçirebilmek ve kanın devamlı hareket halinde tutulmasını sağlamak için baskı yaratan bir pompa görevi üstlenmiştir (Ayril, 1978). Tüm doku ve organlara kan perfüzyonunun yeterli bir şekilde sağlanması için damarlar elastikiyet özellikleri ile kanı her bölgede ihtiyaca yönelik olarak uygun bir basınç altında bulundurmaktadır. Kanın damar çeperine uyguladığı basınç, kan basıncı olarak adlandırılır, periferik arteriyel direnç ve kalp debisi düzeyleri

tarafından belirlenmektedir. Basıncıdaki değişiklikler doku ve organlara kan akımını büyük ölçüde etkilediğinden, kan basıncını düzenleyen mekanizmaların basıncı belirleyen parametreleri etkileyerek, yaşamın devamlılığının sağlanabilmesi için doku kan akımını sabit ve normal sınırlar içerisinde tutması gerekmektedir.

Kan basıncının kontrolü, periferik ve merkezi nöral mekanizmalar, hormonların kısa ve uzun süreli etkinliği, lokal vasküler faktörler ve böbrekler ile sağlanmaktadır (Conte, 2003). Kardiyovasküler sistemin otonomik olarak düzenlenmesinde; medulla oblongatadaki sinir ağları, hipotalamus, serebral korteks, medullar kemoreseptörler; kalp, kan damarları, akciğerler, deri, iskelet kasları ve iç organlarda yerleşmiş durumdaki baroreseptörler, kemoreseptörler, mekanoreseptörler, termoreseptörler ve nosiseptörlerden gelen uyarımlar; kalp, damar ve adreanal medullayı da içerisine alan geniş bir alandaki efektör organları etkileyerek kan basıncının kontrolünde büyük rol oynamaktadır (Dampney ve ark., 2002; Guyenet, 2006) (Şekil 4).

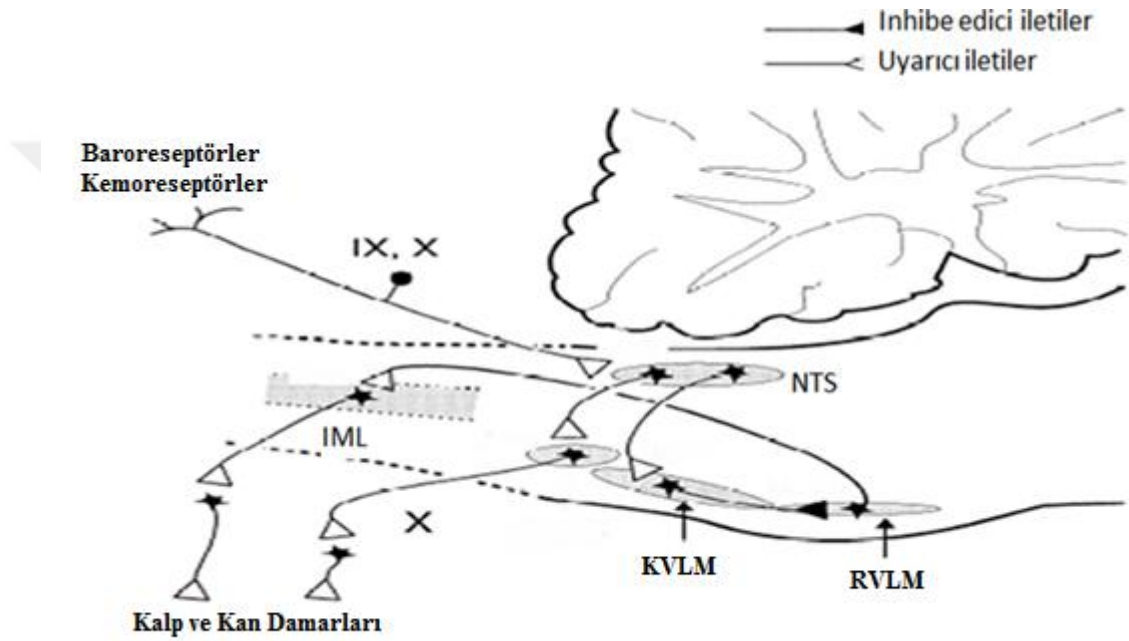
Sempatik aktivitedeki kısa süreli değişiklikler, periferik reseptörlerden refleks olarak veya merkezi olarak oluşturulan cevabın bir parçası olarak tetiklenmektedir. Arteriyel basınçtaki basınç değişikliklerine cevap veren başlıca telafi edici refleks mekanizması baroreseptör refleksidir (Dapney ve ark., 2002). Arteriyel baroreseptörler, karotis sinüs ve aortik ark duvarlarında, düşük basınç reseptörleri de atriumlarda ve pulmoner dolaşımında yerleşmiş şekilde bulunurlar (Kirchheim, 1976). Diğer bir periferik refleks sistemi ise yine aortik ark ve sinüs karotikusta yerleşmiş durumlardaki kemoreseptörlerdir; oksijen (O₂), karbondioksit (CO₂) ve hidrojen iyon değişimlerini algılamaktadırlar (Stornetta ve ark., 2009). Hem baroreseptörler hem de kemoreseptörler medulla oblongatada NTS'nin kontrolünde çalışan merkez yollar aracılığı ile kan basıncının kısa süreli düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Sved ve Ito, 1999). Baroreseptör/kemoreseptörlerden çıkan uyarılar; glossofaringeus ve vagus üzerinden biyojenik aminler, nörotransmitter ve nöromodülatör maddelerce zengin bir beyin sapı bölgesi olan NTS'ye ulaşır burada sinaps yaparlar (Dapmney ve ark., 2002; Lawrance ve Jarrott, 1996). Kan basıncının merkezi olarak düzenlenmesinde NTS, supramedullar merkezlerden hipotalamus ve lokus serulausa direkt ve/veya indirekt yollarla projeksiyonlar göndermektedir.



Şekil 4: Kardiyovasküler sistemin otonomik kontrolü (Janot ve Van-Guilder, 2015).

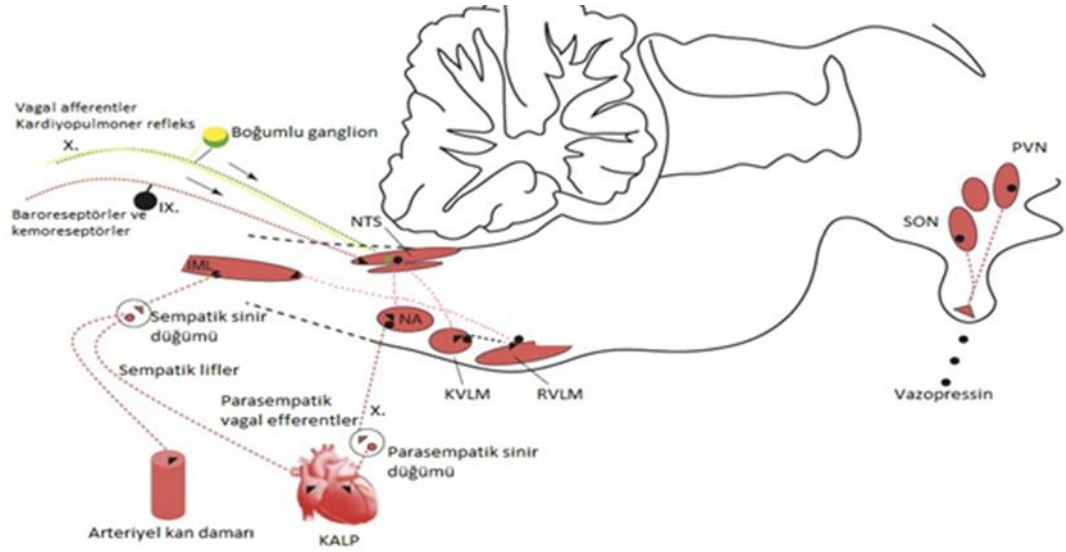
Ayrıca medullar merkezlerden vagusun dorsal motor çekirdeği ve nükleus ambiguusta pregangliyonik vagal nöronlara uzantılar gönderip, kaudal ventrolateral medulladaki (KVLM) GABAerjik nöronları ise innerve etmektedir (Averill ve Diz, 2000; Dapmney ve ark., 2002). Rostral ventrolateral medulladaki (RVLM) nöronlar da KVLM'deki GABAerjik nöronlardan uyarım almaktadır. RVLM, kan basıncının merkezi kontrolünde sempatik sinirleri tonik olarak uyarmakta ve medulla spinaliste yer alan intermediolateral hücre kolonundaki (IML) sempatik pregangliyonik nöronları direkt olarak innerve etmektedir. RVLM, ventrolateral alanın rostral pressör alanı, KVLM ise kaudal depressör alanı olarak bilinmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, KVLM'nin nöroeksitator bir ajan ile uyarılmasıyla kan basıncının düştüğü, sempatik aktivitenin inhibe edildiği ve aksine RVLM'nin benzer şekilde uyarılmasının ise kan basıncı ve sempatik aktivitede artışlara yol açtığı ortaya

konmuştur (Sved ve Ito, 1999). KVLM kan basıncının düzenlenmesinde, RVLM'ye tonik inhibitör ve uyarıcı ileti sağlarken; NTS'deki nöronlar da RVLM'deki nöronları inhibe eden KVLM inhibitör nöronlarını aktive etmektedir (Ito ve Sved, 1996; Lipski ve ark., 1996). NTS, kan basıncının ihtiyaca göre düzenlenmesi aşamalarında KVLM ve RVLM arasında ana şalter görevi üstlenmiştir ve bu görevine ek olarak, IML ile de nöronal bağlantı sağlamaktadır (Zanutto ve ark., 2010) (Şekil 5).



Şekil 5: Kardiyovasküler sistemin merkezi düzenlenmesinde yer alan bölgelerin baroreseptör ve kemoreseptörlerden aldığı uyarımların beyin sapındaki işleyişi. NTS: Nükleus traktus solitarius, KVLM: Kaudal ventrolateral medulla, RVLM: Rostral ventrolateral medulla (Dampney ve ark., 2002).

Kan basıncının merkezi olarak düzenlenmesinde önemli rolleri olan diğer bir bölge ise PVN'dir. Magnosellüler ve parvosellüler nöronlar olmak üzere iki anatomik bölgeden oluşmaktadır (Ross ve ark., 1984). Magnosellüler nöronlar, arka hipofizde vazopressin ve oksitosinin kana verilmesinden sorumlu iken; parvosellüler nöronlar, merkezi kardiyovasküler düzenlemeden sorumlu otonomik bölgelere nöronal bağlantı sağlamaktadır. Parvosellüler nöronlar, bağlantı sağladığı bölgelerden biri olan IML'yi direkt olarak; RVLM, KVLM ve NTS'yi ise dolaylı



Şekil 6: Kardiyovasküler sistemin merkezi kontrolü. NTS: Nükleus traktus solitarius, KVLM: Kaudal ventrolateral medulla, RVLM: Rostral ventrolateral medulla, PVN: Paraventriküler nükleus, SON: Supraoptik nükleus (Ramage AG ve Villalon CM, 2008).

yollarla innerve ettiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Pyner, 2009; Swanson ve Sawchenko, 1983) (Şekil 6).

Kardiyovasküler sistemin merkezi kontrolünde görevli merkezlerden ARC (Oh-1 ve ark., 2006; Kawabe ve ark., 2012), PVN (Oh-1 ve ark., 2006; Erdos ve ark., 2015), lateral hipotalamik alan (Oh-1 ve ark., 2006; Pajolla ve Aguiar Correa, 2004), SON (Japundzic-Zigon, 2013; Oh-1 ve ark., 2006), vagusun dorsal motor çekirdeği (Brailoiu ve ark., 2007; Machhada ve ark., 2015), amigdalanın merkezi çekirdeği (Goebel ve ark., 2009a; Granjeiro ve ark., 2014), insular korteks (Goebel ve ark., 2009a; Nagai ve ark., 2010), nükleus ambiguus (Goebel ve ark., 2009a; Sharp ve ark., 2014) ve NTS (Bundzikova-Osacka ve ark., 2015; Foo ve ark., 2008) gibi önemli bölgelerde nesfatin-1 geniş bir dağılım göstermektedir. Nesfatin-1'in bu bölgelerde bolca eksprese ediliyor olması, kardiyovasküler fonksiyonların kontrol edilmesinde önemli rollere sahip olabileceğini düşündürmektedir (Feijoo-Bandin ve ark., 2016).

Diğer bazı besin alımını düzenleyici peptidlere benzer şekilde nesfatin-1'in de merkezi veya periferik yollarla uygulanması, kardiyovasküler sistem parametrelerinde değişikliklere yol açmaktadır. Lateral ventrikül içerisine enjekte edilen nesfatin-1, kan basıncında bir artışa neden olmakta ve $MCR^{3/4}$ reseptör

antagonisti olan SHU9119 ve seçici olmayan α -adrenerjik antagonist olan fentolamin ön tedavileri ile bu pressör etkisi ortadan kalkmaktadır (Yosten ve Samson, 2009). Nesfatin-1'in anoreksijenik etkinliği gibi kan basıncını ve sempatik sistem aktivasyonunu artırıcı etkinliğini de MCR^{3/4} sinyal yolağı üzerinden NTS gibi pretonom merkezleri aktive ederek gösterdiği ortaya konmuştur (Matsumura ve ark., 2002; Oh-I ve ark., 2006; Ramaekers ve ark., 2002). Aynı zamanda nesfatin-1 PVN'de diğer bir besin alımı düzenleyici ve kardiyovasküler etkinliği bilinen bir peptid olan oksitosin ile birlikte ko-ekprese olmakla birlikte (Goebel ve ark., 2009a; Micheline ve ark., 2003; Sabatier ve ark., 2003), nesfatin-1'in hipertansif ve anoreksijenik etkilerine oksitosin reseptörleri de oksitosin-melanokortin sistemi üzerinden aracılık etmektedir (Yosten ve Samson, 2010). Hem MCR^{3/4} hem de oksitosin reseptörlerinin NTS'deki nöronlarda eksprese edildiği bilinmektedir (Baskin ve ark., 2010; Kishi ve ark., 2003). NTS'ye yapılan nesfatin-1 spesifik mikroenjeksiyonlar sonrasında kan basıncı ve kalp atım sayısında artışlar şekillenirken, NTS dışındaki bölgelerde bu etki görülmemektedir (Mimee ve ark., 2012).

Kalp atımının düzenlenmesinde rol oynayan (Sharp ve ark., 2014) premotor kardiyak vagal nöronların bulunduğu nükleus ambiguusta nesfatin-1 immünorektivitesi tespit edilmiştir (Goebel ve ark., 2009a). Nükleus ambiguusa yapılan nesfatin-1 enjeksiyonu; MCR^{3/4} ve oksitosin reseptörlerinden bağımsız olarak, G-protein coupled reseptör aktivasyonu ve P/Q tipi Ca²⁺ kanallarının açılmasını da içine alan bir sinyal kaskadıyla, kardiyak pregangliyonik nöronlarda intraselüler Ca²⁺ konsantrasyonunda bir artışa ve kan basıncında bir değişiklik yaratmadan kalp atım hızında bir azalmaya neden olmaktadır (Brailoiu ve ark., 2013).

NUCB2'yi aşırı eksprese eden farelerin sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarının daha yüksek olması, nesfatin-1'in kan basıncının düzenlenmesinde rolü olduğu kanısını daha da güçlendirmektedir (Mori ve ark., 2017). Buna karşılık, özellikle PVN'de NUCB2'nin susturulması, yüksek tuzlu diyet ile uyarılmış sistolik kan basıncındaki yükselmeyi geri döndürmektedir (Nakata ve ark., 2016). Benzer şekilde agouti-related peptid/3- fosfoinositide bağımlı protein kinaz-1 nakavt

farelerde görülen yüksek sistolik kan basıncı, PVN'de NUCB2/nesfatin-1 sinyalinin susturulması ile düşürülmektedir (Zhang ve ark., 2018).

Intraserebroventriküler yolla enjekte edilen nesfatin-1, fonksiyonel MCR^{3/4}'e bağlı bir mekanizma ile renal sempatik sinir aktivitesini arttırmakta ve kalp atım hızında bir değişikliğe yol açmadan kan basıncında bir artışa yol açmaktadır (Tanida ve Mori, 2011). Yapılan başka bir çalışmada, s.y.v. yolla uygulanan nesfatin-1'in; renal sempatik aktiviteyi, plazma katekolamin, renin ve vazopressin seviyelerini arttırarak, normotansif ve hemorajik şok oluşturulmuş hipotansif sıçanların ortalama kan basıncında pressör bir etkiye; hipotansif hayvanlarda taşikardiye ve normotansif hayvanlarda ise bradikardiye yol açtığı rapor edilmiştir (Yılmaz ve ark., 2015). Ayrıca merkezi olarak uygulanan nesfatin-1, ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK) 1/2'ye bağlı olarak kan basıncı, böbrek ve karaciğerde sempatik aktiviteyi arttırmaktadır (Tanida ve ark., 2015). Tüm bu bulgular nesfatin-1'in merkezi kardiyovasküler etkinliğini, otonomik sinir sistemini düzenleyerek gerçekleştirdiğini göstermektedir (Feijoo-Bandin ve ark., 2016).

Laboratuvarımızda yapmış olduğumuz bir çalışmada, normotansif hayvanlarda s.y.v. yolla uygulanan nesfatin-1'in kan basıncında pressör, kalp atım sayısında ise bradikardik ve taşikardik fazları içeren bir yanıt oluşturduğu; kolinerjik muskarinik ve nikotinik reseptör antagonistleri ile yapılan ön tedaviler sonucunda oluşan kardiyovasküler yanıtların geri döndüğü gösterilmiştir. Ayrıca nesfatin-1 enjeksiyonundan sonra kardiyovasküler düzenleme açısından önemli bölgelerden biri olan posterior hipotalamusta kolin (Ch) ve asetilkolin (ACh) seviyelerinin artmış durumda bulunması, nesfatin-1'in kardiyovasküler etkinliğini merkezi kolinerjik sistemin aracılığını kullanarak da gerçekleştirdiğini göstermektedir (Aydın ve ark., 2018).

Yine yakın zamanda laboratuvarımızda aç ve tok sıçanlarda yapmış olduğumuz bir çalışmada, merkezi ve periferik yollarla enjekte edilen nesfatin-1'in, doza ve zamana bağlı olarak EKG dalgalarının amplitüdünde bir değişikliğe yol açmadan; T dalgası, Q-T aralığı ve R-R aralığındaki sürelerde uzamaya neden olarak kalp atım hızında bir bradikardiye neden olduğu gösterilmiştir (Ciftci ve ark., 2019a).

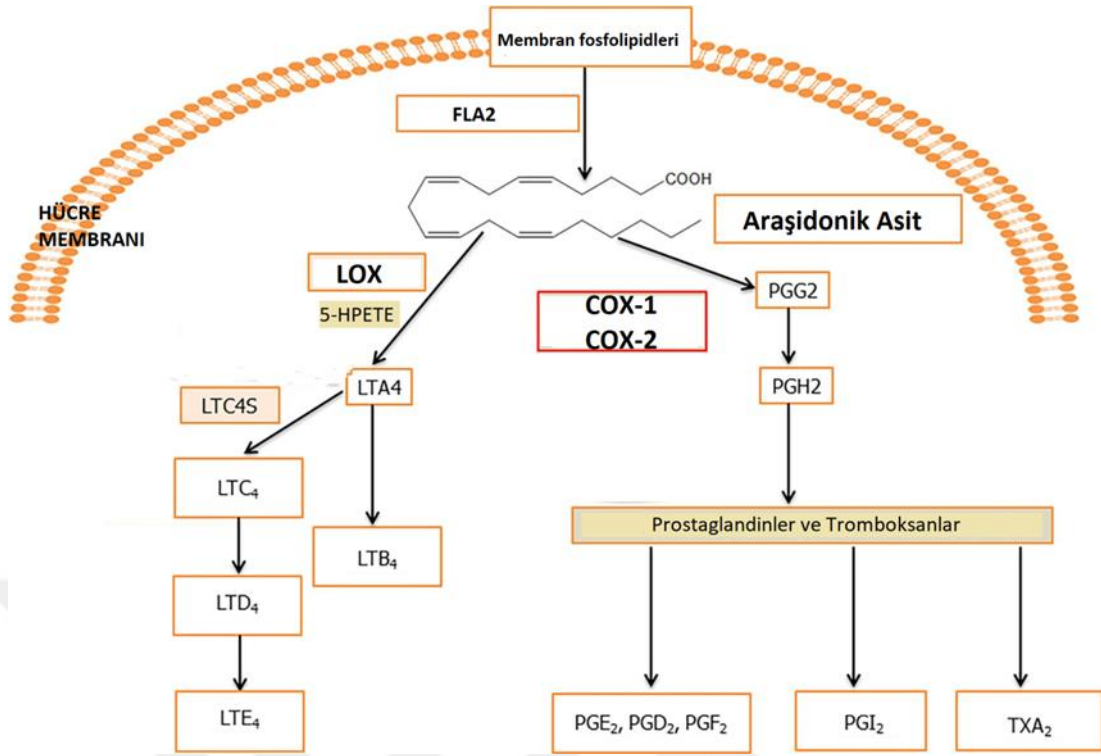
Merkezi etkilerine benzer şekilde nesfatin-1'in periferik olarak uygulanması da kardiyovasküler parametreler üzerine etkiler yaratmaktadır. Farelerde ve

sıçanlarda i.p. (Osaki ve Shimizu, 2014; Ayada ve ark., 2015) ve/veya i.v. (Yamawaki ve ark., 2012) olarak uygulanan nesfatin-1, muhtemelen periferik kan damarlarının genişlemesini engelleyerek kan basıncında pressör bir yanıtı neden olmaktadır (Yamawaki ve ark., 2012). Bunların yanında, s.k. yolla farelere uygulandığında, α -adrenerjik bağımlı mekanizma üzerinden ve kalp atım sayısında değişikliğe neden olmaksızın yine ortalama kan basıncında anlamlı bir yükselmeye sebep olmaktadır (Osaki ve Shimizu, 2014).

Spontan hipertansif sıçanlarda aortanın tunika media katmanında NUCB2 mRNA'sı daha fazla eksprese edilmekte (Lu ve ark., 2018) ve nesfatin-1'in bu koşullarda patogenetik bir role sahip olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca esansiyel hipertansiyona sahip hastalarda dolaşımdaki NUCB2/nesfatin-1 konsantrasyonu, normotansif kontrol gruplarına göre daha yüksektir ve sistolik kan basıncı ile doğru orantılı olarak artmaktadır (Kovalyova ve ark., 2017). Bu nedenle, nesfatin-1'in obeziteye bağlı hipertansiyon için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (Zhao ve ark., 2015).

2.2. Araşidonik Asit Metabolizması

Araşidonik asit (AA), eicosa-5,8,11,14-tetraenoic acid olarak da adlandırılan, hücre membranında fosfolipid formunda bulunan polidoymamış bir yağ asitidir. AA, membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A₂ (FLA₂) ve fosfolipaz C (FLC) ile serbestleştirilerek üç metabolik yolak üzerinden proenflamatuar biyoaktif mediatörlerin öncüsü olmaktadır (De Jonge ve ark., 1996; Sperling ve ark., 1993; Van, 1975). Siklooksijenaz (COX) yoluğđ üzerinden prostaglandinlere (PG) ve tromboksanlara (TX) metabolize olurken, aynı zamanda lipooksijenaz (LOX) yoluğđ üzerinden de lökotrienlere (LT) ve lipoksinlere (LX) dönüştürülebilir (Calder ve ark., 2015; Rae ve ark., 1982; Yates ve ark., 2014) (Şekil 7). Sitokrom P450 yoluğđ boyunca da epoksieikosatrienoik asitler (EET) veya hidroksieikosatetraenoik asitleri (HETE) üretir. AA ve metabolitleri, etkili otokrin ve parakrin biyoaktif mediatörleri olarak hem MSS'de hem de periferde çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde yaygın olarak rol oynamaktadır (Chauhan ve ark., 2019; Kopp ve ark., 2019; Rand ve ark., 2017; Seale, 1981).



Şekil 7: Membran fosfolipidlerinden araşidonik asit salınması, prostaglandin ve lökotrienlerin sentezi. FLA₂: Fosfolipaz A₂, COX: Siklooksijenaz, LOX: Lipooksijenaz, LT: Lökotrien, PG: Prostaglandin, HPETE: Hidroperoksieikosatetraenoik asit, TX: Tromboksan (Chandrasekharan ve Sharma-Walia, 2019).

2.2.1. COX Yolağı ve Prostaglandinler

COX yolağı ile AA'dan PG ve TX'ler biyosentezlenmektedir. PG'lerin oluşumu, AA'nın PLA₂ ile membrandan serbestleşmesinden sonra COX enzimi aracılığı ile PGH₂'ye metabolize edilmektedir. COX enzimi COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki formda bulunmaktadır. COX-1 hücrelerin çoğunda yapısal olarak eksprese edilip, esas olarak homeostazı ve bazı fizyolojik fonksiyonları korumak için önemli olan PG'lerin biyosentezinde; COX-2 ise proinflatuar uyarılar ile indüklenerek gecikmeli PG'lerin biyosentezinde kullanılmaktadır (Rahman ve ark, 2013; Simmons ve ark., 2004). Üretilen PGH₂, endoperoksit E-izomeraz enzimi aracılığı ile PGE₂'ye ve endoperoksit D-izomeraz ile PGD'ye dönüştürülürken, endoperoksit redüktaz enzimi ile PGF_{2α} gibi prostanoidlere indirgenmektedir. Ayrıca, 9-hidroksi prostaglandin dehidrojenaz enzimi PGF'leri PGE'ye dönüştürebilirken,

PGE'ler de 9-ketoredüktaz enzimi aracılığı ile PGF'lere indirgenebilmektedir (Fujimori, 2012). PGH₂, prostasiklin sentaz enzimi ile prostasikline (PGI₂) çevrilmekte ve enzimatik olmayan bir hidroliz reaksiyonu ile hızlı bir şekilde 6-keto-PGF_{2α}'ya dönüştürülmektedir. Diğer bir taraftan, TX sentaz enzimi ile de TXA₂ oluşturulmaktadır (Feletou ve ark., 2010; Funk ve FitzGerald, 2007).

PG'ler hem doku ve organlarda doğal olarak bulunur hem de dışarıdan uygulandıklarında kan homeostazisi, üremenin kontrolü, kardiyovasküler sistemin lokal ve sinirsel kontrolü gibi fizyolojik; inflamasyon, hipertansiyon, tromboz, ateroskleroz, diyabet, kanser gibi patolojik süreçlerde de önemli görevler üstlenmektedir (Greene ve ark., 2011; Lima ve ark., 2012; Piotrowska-Tomala ve ark., 2015; Vane ve ark., 1998).

Üreme sistemi içerisinde önemli görevler üstlenmiş olan PG'lerden PGE ve PGF'nin uterusu oksitosik etkinlik gösterdiği, gebelik sırasında dışarıdan uygulanması ile aborsiyona; gebelik sonunda enjeksiyonu ile de doğumun başlamasına neden olduğu yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Ayrıca sperma sıvısında da bolca bulunan PG'lerin ovumun döllenenmesini kolaylaştırdığı, PGF_{2α}'nın ise döllenenin olmadığı durumlarda korpus luteumun luteolizisine neden olduğu bilinmektedir (Malysz-Cymborska ve Andronowska, 2015; Rakhila ve ark., 2015). Laboratuvarımızda yapmış olduğumuz bir çalışmada, s.y.v. yolla uygulanan AA'nın erkeklerde plazma GnRH, FSH, LH ve testosteron seviyelerini ve sperm motilitesini arttırdığı ve bu etkilerine de merkezi COX-TXA₂ sinyal yolağının aracılığının olduğu gösterilmiştir (Erkan ve ark., 2015).

PG'lerin gastrointestinal sistem içerisinde de önemli roller üstlendiği bilinmektedir. İ.v. yolla uygulanan PGE₁ ve PGE₂'nin midedeki asit salgısını azalttığı (Ateufack ve ark., 2015), bunlara ek olarak PGE'lerin ve PGI₂'nin midede sitoprotektif etkinliği Niv ve Banic (2014) tarafından gösterilmiştir. PGE₁ ve PGF_{2α}'nın bağırsak mukozasında su ve sodyum absorpsiyonunu inhibe ettiği ve bu sebeple sulu diyareye neden olduğu da rapor edilmiştir (Stenson, 2014).

Renal kan akımının sağlanmasında PGE₂, PGI₂ ve PGD₂ böbrekte güçlü vazodilatör etki yaparlarken, suyun reabsorbe edilmesinde PGE₂, vazopressin etkisini antagonize etmesine bağlı olarak diüretik etkinlik göstermektedir. Ayrıca PGI₂'nin böbrekte renin salınımını artırdığı, PGF_{2α}'nın ise renin salınımını inhibe ettiği de

bilinmektedir. PGI₂'nin diğerk bir etkinliği ise, böbrekten eritropoietin salınımını arttırmasıdır. Böbrek tübüllerinden sodyum ve klorun reabsorbsiyonunun inhibe edilerek vücuttan tuz atılımının artırılmasında PGE₂, PGI₂, PGD₂ ve PGF_{2α}'nın görev aldığı da gösterilmiştir (Hao ve Breyer, 2008; Rios ve ark., 2012).

Kanda homeostazisin sağlanmasında yine PG ve TX'ler görev almaktadır. PGI₂, PGE₁ ve PGD₂ trombosit agregasyonunu inhibe; PGG₂, PGH₂, PGE₂ ve TXA₂ ise stimüle etmektedir (Khan ve Fraser, 2012). PGI₂/TXA₂ oranının tromboz oluşununun kontrol edilmesinde önemli rollere sahip olduğu da bilinmektedir (Schrör ve ark., 2010).

Solunum sisteminde; PGF_{2α} bronş düz kaslarında bronkokonstriksiyon yaparken, PGE₁ ve PGE₂ ise bronkodilatasyon yapmaktadır (Claar ve ark., 2015). Ayrıca yakın zamanda laboratuvarımızda yapmış olduğumuz bir çalışmada, merkezi yolla uygulanmış olan AA'nın hiperventilasyona yol açtığı ve AA'nın solunum parametreleri üzerindeki etkinliğinde merkezi COX-TXA₂-PGE₂ ve PGD₂ yolağının aracılığı olduğu rapor edilmiştir (Erkan ve ark., 2016; Erkan ve ark., 2017).

Periferik sinir sistemi içerisinde, sempatik adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salınımının inhibisyonunda PGE'ler, PGD₂ ve PGI'nin de rol aldığı ve ayrıca PG'lerin nroefektr kavşaklarda kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salınımını artırıcı etkinlikte olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Bugajski, 1996; Kayaalp, 2002). MSS'de ise en bol bulunan PG, PGE₂'dir ve PGE₂'nin dışarıdan uygulanması ile üşüme, titreme ve sedasyon etkileri ortaya çıkmaktadır. PGF_{2α}'nın enjeksiyonu ise ateş ve baş ağrısına sebebiyet vermektedir (Lima ve ark., 2012).

PG'ler kardiyovasküler sistemin homeostazisinde de önemli roller üstlenmiştir. PGE'nin kan basıncının düzenlenmesinde güçlü bir vazodilatör ve vazodepressr bir ajan olduğu ve bu etkilerinde kendi reseptörleri olan EP reseptörlerini kullandığı bilinmektedir (Swan ve Breyer, 2011). PGF_{2α}'nın kan basıncının düzenlenmesinde önemli etkilerinin yanında TXA₂'nin tüm damar yataklarında güçlü bir vazokonstriksiyon etkisinin olduğu da rapor edilmiştir (Schrör ve Rauch, 2015). Merkezi olarak uygulanan FLA₂ aktivatörü olarak bilinen melittinin hem normotansif hem de hipotansif koşullarda yaratmış olduğu kardiyovasküler etkilere COX-TXA₂ sinyal yolağının aracılık ettiği gösterilmiştir

(Yalcin ve ark., 2006a; Yalcin ve Savci, 2007). AA'nın hem merkezi hem de periferel yolla uygulanması ise hem normotansif hem de hipotansif koşullarda pressör etkilere yol açmaktadır (Aydin ve Yalcin, 2008; Yalcin ve Aydin, 2009; Yalcin, 2011).

2.2.2. LOX Yolağı ve Eikosanoidler

LOX enzimleri AA'yı eikosanoidlere sentezlemektedir. Başlıca LOX türevli eikosanoidler; hidriksioeikosatetraenoik asitler (HETE) (12-HETE, 15-HETE), lökotrienler (LT) (LTA4, LTB4, LTC4, LTD4 ve LTE4) olarak bilinmektedirler. LOX'lar 5-LOX, 12-LOX ve 15-LOX olarak sınıflandırılmakta ve AA'yı farklı HETE'lere dönüştürmektedir (Mochizuki ve Kwon, 2008). 5-LOX, lökositlerde ve mast hücrelerinde bolca bulunarak AA'yı LTA4 üretiminin öncülü olan 5-HPETE'ye metabolize etmektedir. LTA4, daha sonrasında sisteinil-LT'ler (cysLT), LTC4, LTD4 ve LTE4'ü oluşturmak için glutatyon ile konjugat sağlayan LTB4 formuna hidrolize edilebilmektedir (Camara ve ark., 2009). LTB4, güçlü bir kemotaktik proinflatuar maddedir ve lökosit-monosit fonksiyonlarının düzenlenmesi; doğal öldürücü (NK) hücrelerin stimüle edilmesi, kemokinezis, kemotaksi ve g-agregasyonunun sağlanmasında önemli görevler üstlenmiştir (Kayaalp, 2012). LTC4, LTD4 ve LTE4'ün alerjik reaksiyonlarda rol oynadığı; LTC4 ve LTD4'ün damar düz kaslarında büzölmeye yol açtığı; LTD4'ün güçlü bir bronkokonstriktör ve kapiller permeabilitesini artırıcı bir ajan olduğu da bilinmektedir (Kayaalp, 2012). Trombositlerde ise sadece 12-LOX bulunmakta ve AA'yı 12-HPETE'ye dönüştürmektedir. Arteriyel endotel hücrelerinde bulunan 15-LOX enzimi, linoleik asitten 13- hidroksioktedekadienoik asitin (13-HODE) sentezinden sorumludur ve endotel yüzeyinde bulunan trombosit ve lökositlerin agregasyonunun önlenmesini sağlamaktadır (Rinaldo-Matthis ve Haeggström, 2010).

Eikosanoidlerin kardiyovasküler sistemde homeostatik tepkilerin uyarılması, inflamasyonun indüklenmesi ve geri çözünürlüğünün kontrolü, kanser gibi kronik inflamasyon ile bağlantılı hastalıklarda immün sisteme karşı geliştirilen tepkilerin modülasyonunda, birçok kanser türünün neoplastik dönüşümde, proliferasyon, apoptoz, motilite, metastaz ve anjiyogenezinde ve ayrıca; bronşiyal astım, sedef hastalığı, ülseratif kolon, romatoid artrit ve gut gibi hastalıkların patofizyolojisi de

dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli görevleri bulunmaktadır (Kayaalp, 2012; Singh ve Rao, 2019; Tuncer ve Banerjee, 2015). Eikosanoidler, gösterdikleri etkinlikleri hücre membranındaki kendilerine özgül reseptörlerini kullanarak gerçekleştirmektedir (Kayaalp, 2012).



3. GEREÇ VE YÖNEM

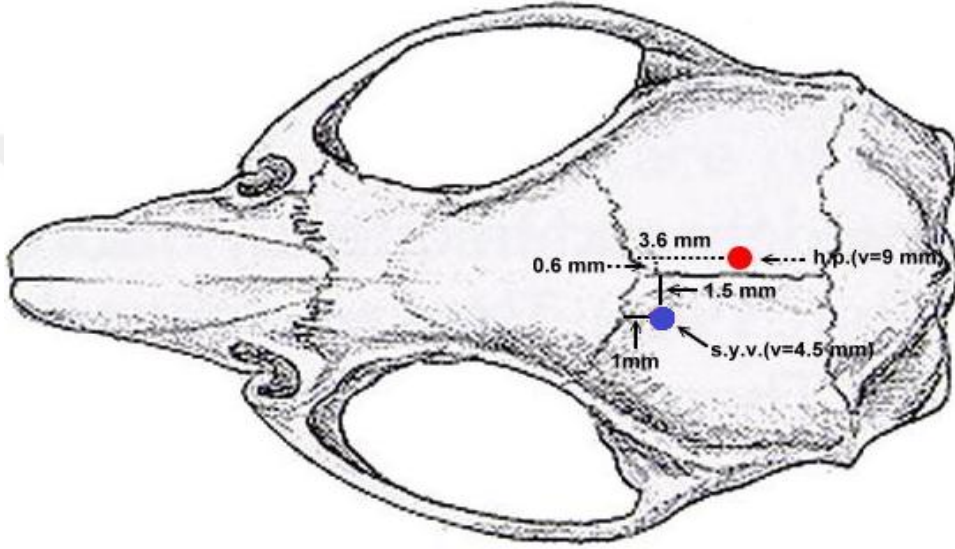
3.1. Genel

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiş 140 adet, yetişkin, erkek Sprague-Dawley ırkı sıçanlar (230-280 g) üzerinde gerçekleştirildi. Sıçanlar, 20-22 °C sıcaklık ve %60-70 neme sahip, 12/12 aydınlık/karanlık aydınlatma periyodunda (08:00-20:00 saatleri arasında aydınlık) standart bakım koşullarına sahip odalarda barındırıldı. Deneysel işlemlere başlamadan önce sıçanlar üçerli gruplar halinde kafeslere ayrıldı ve tüm işlemler süresince *ad libitum* olarak yem ve su tüketimleri sağlandı. Çalışmadaki tüm cerrahi ve deneysel işlemler, Uludağ Üniversitesi Hayvan Bakım ve Kullanımı Etik Komitesi tarafından 17/10/2017 tarihinde onaylanan, 2017-13/03 Karar No'lu etik kurul onayı ile gerçekleştirildi.

3.2. Genel Hazırlık ve Cerrahi İşlemleri

Tüm cerrahi işlemler sevofluran (%2-4/%100 O₂) anestezisi altında gerçekleştirildi. Kalp atım sayıları ve kan basıncı parametrelerinin takip edilmesi amacıyla, tüm sıçanların sol femoral arterlerine polietilenden üretilmiş PE 50 (Clay Adams, BD. Co, NJ, ABD), içleri heparin içeren fizyolojik tuzlu su (100 Ü/ml) ile doldurulmuş kateterler yerleştirildi. Damar içerisine yerleştirilen kateterin açıkta kalan uçları kapatılarak, deri altından ilerletilip hayvanların ense bölgelerinden çıkartıldı. Kateterizasyon işleminden sonra, sıçanların kafa tüyleri tıraşlanarak kafatasları stereotaksik alete yerleştirilip sabitlendi. Ardından kafa derisine orta hat boyunca bir kesik atılarak kafatası kemiğinin ortaya çıkması sağlandı. S.y.v. yolla ilaçların uygulanabilmesi için Paxinos ve Watson'un Sıçan Beyin Atlası'ndaki (2005) koordinatlardan yararlanılarak, bregmanın 1,0 mm posterioru, orta hattın 1,5 mm lateralinde olacak şekilde kafatasına bir delik açıldı. Açılan delik içerisine laboratuvarımızda 22 G'lik paslanmaz çelik iğne uçlarından hazırlanmış olduğumuz kılavuz kanül, 4,5 mm vertikale ulaşacak şekilde sokularak, lateral ventriküle doğru yerleştirildi (Şekil 8) ve dışarıda kalan kısmı dışı akriliği ile kafatasına sabitlendi.

Sıçanların beden sıcaklıklarını 37°C’de sabit tutmak amacıyla tüm cerrahi işlemler ısıtıcı tabla üzerinde gerçekleştirildi. Cerrahi işlemlerin ardından sıçanların anestezi etkilerinden çıkmaları için 4-5 saat beklendi ve hayvanlar ayrı ayrı deney kutularına yerleştirildi. Bu süre, laboratuvarımızda daha önceki çalışmaların sonuçlarına göre belirlenmiştir ve süre sonunda, sıçanların ortalama arteriyel basınçları 110-120 mmHg, kalp atım hızları ise 280-330 atım/dk olarak fizyolojik sınırlar içerisinde ölçülmüştür (Aydın ve ark., 2018; Yılmaz ve ark., 2015).



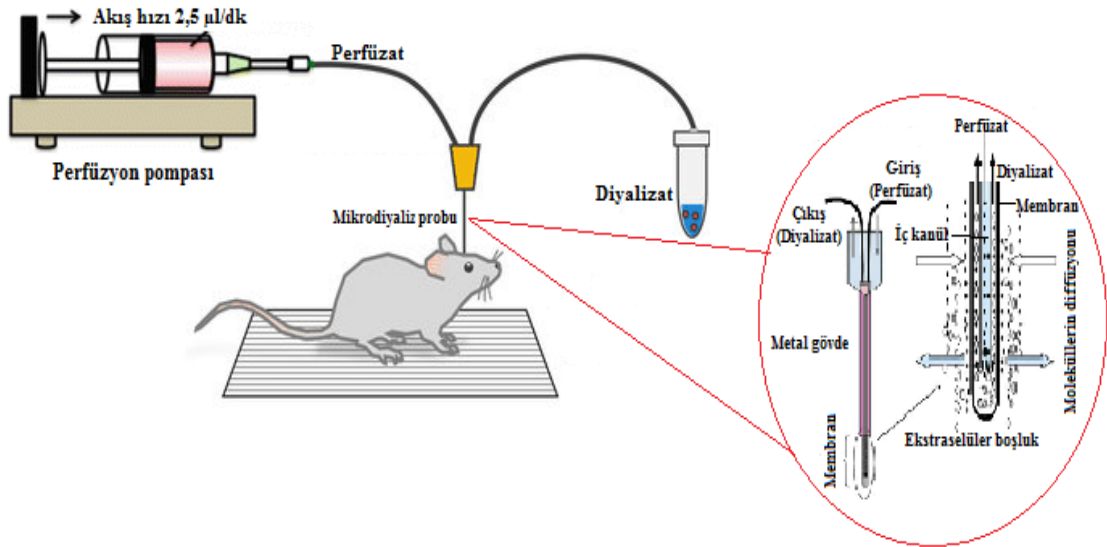
Şekil 8: S.y.v. (mavi) enjeksiyonu için kılavuz kanül ve PH içerisine yerleştirilen mikrodializ probunun (kırmızı) bregmaya göre yerleşim yeri. Koordinatlar Paxinos ve Watson Sıçan Stereotaksik koordinatlarını gösteren atlastan alınmıştır (2005).

3.3. Mikrodializ Çalışması

Posterior hipotalamustan (PH) mikrodializ çalışması yapmak amacıyla laboratuvarımızda mikrodializ problemleri hazırlandı. Elde hazırlanan problemlerin uç kısımlarına, 2 mm yüzeye sahip 18 kDa molekül ağırlığında madde geçişine izin veren diyaliz membranları takıldı. S.y.v.’ye takılan kılavuz kanül sonrasında, stereotaksik alet yardımıyla ve Paxinos ve Watson’un (2005) Sıçan Beyin Atlası’nda belirtilen koordinatlara göre; kafatasında bregmanın 3,6 mm posterioru, orta hattın 0,5 mm laterale bir delik açılarak mikrodializ problemleri 9,0 mm vertikale ulaşacak şekilde PH içerisine yerleştirildi (Şekil 8).

Perfüzyon sıvısı için suni beyin omurilik sıvısı (SBOS) (1,3 mM CaCl₂, 120 mM NaCl, 1,2 mM NaH₂PO₄, 1,2 mM MgSO₄, 25 mM NaHCO₃, 3,5 mM KCl, 10

mM glikoz ve pH=7,4) hazırlanarak perfüzyon pompası 2,5 µl/dk perfüzyon sıvısı pompalayacak şekilde ayarlandı. Hayvanların anestezi etkisinden çıkması için beklenen 4-5 saatlik süreden sonra mikrodiyaliz probunun dışarıda kalan ucu perfüzyon pompasına bağlandı. Mikrodiyaliz yöntemi, SBOS probun uç kısmındaki kapalı sistemde membran içerisinden geçerken, ekstraselüler sıvıda daha bol miktarda bulunan maddeler zardan geçip SBOS içerisine karışır ve probun çıkış bölgesinden belirli zaman aralıklarıyla sıvı perfüzyon toplanarak, ölçümü yapılmak istenen maddelerin ölçümü prensibi ile çalışmaktadır (Şekil 9). Belirtilen prensibe göre bu çalışmada, ilaç enjeksiyonlarının öncesinde ve sonrasında yirmişer dk aralıklarla 2,0 mm uzunluğundaki PH alanından mikrodiyaliz yöntemi ile diyalizatlar toplandı. Diyalizat toplama işleminden sonra sıçanların beyinleri çıkarılıp, mikrodiyalizin PH'den yapılp yapılmadığı doğrulandı (Şekil 10).



Şekil 9: Mikrodiyaliz düzeneği ve mikrodiyaliz prensibi (Campos ve ark., 2008; Yamada, 2017; Yoo ve ark., 2016).

3.4. Kan Basıncı ve Kalp Atım Hızı Kaydı

Kardiyovasküler parametrelerin devamlı olarak kaydedilmesi amacıyla, hayvanların anestezi etkilerinden çıkmaları için beklenen sürenin sonunda, femoral artere bağlı durumdaki kateterin dışarıda kalan ucu volümetrik pressure transducer'a (BPT 300, BIOPAC Systems Inc., CA, ABD) tutturuldu. Kan basıncı ve kalp atım sayılarının kaydı MP 36 sistemi, Acqknowledge programı (BIOPAC Systems Inc., CA, ABD) aracılığıyla sağlandı. Stabilizasyon amacıyla 30 dk süre ile kontrol kan

basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra s.y.v. yolla ilaç enjeksiyonları gerçekleştirildi ve enjeksiyon sonrasında 60 dk boyunca kardiyovasküler parametreler kaydedildi. Kan basıncı parametresi, ortalama kan basıncı (mmHg), kalp atım hızı ise kullanılan program aracılığı ile kan basıncı verilerinden hesaplamaları yapılarak dakika kalp atım sayısı (atım/dk) olarak değerlendirilmeleri yapıldı.

3.5. Serebral Yan Ventriküle İlaç Verilişi

İntraserebroventriküler enjeksiyonlar, laboratuvarımızda hazırlanmış olduğumuz; PE 20 polietilen kateter (Clay Adams, BD. Co, NJ, ABD) ile bağlantılı, 28 G paslanmaz çelik iğneden, 4,5 mm uzunluğa sahip mikroenjeksiyon kanülünün kılavuz kanül içerisine yerleştirilmesi ile gerçekleştirildi. Enjeksiyon kanülü uygulaması yapılacak ilaç ve/veya ilacın içerisinde çözündürüldüğü madde ile dolduruldu. Tüm ilaç enjeksiyonları toplam 5 µl'lik hacim içerisinde, 60 sn boyunca yavaş infüzyon şeklinde ve 10 µl'lik Hamilton enjektör bağlantısı kullanılarak uygulandı. Kardiyovasküler parametrelerin kaydı ve/veya mikrodiyaliz çalışmasının bitimini takiben hayvanların sakrifikasyon işleminden önce, 1-2 µl çini mürekkebi s.y.v. yolla enjekte edildi ve hayvanların beyinleri çıkarılarak enjeksiyonların serebral yan ventrikül içerisine yapıp yapılmadığı kontrol edildi (Şekil 11).

3.6. Diyalizatlardan Total Prostaglandin Miktarının Belirlenmesi

Mikrodiyaliz çalışmasından elde edilen mikrodiyalizat örneklerinden total PG ölçümleri, total PG kit protokolüne uygun olarak (Prostaglandin Screening Enzyme Immunoassay Kit, Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, ABD) ELISA yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.

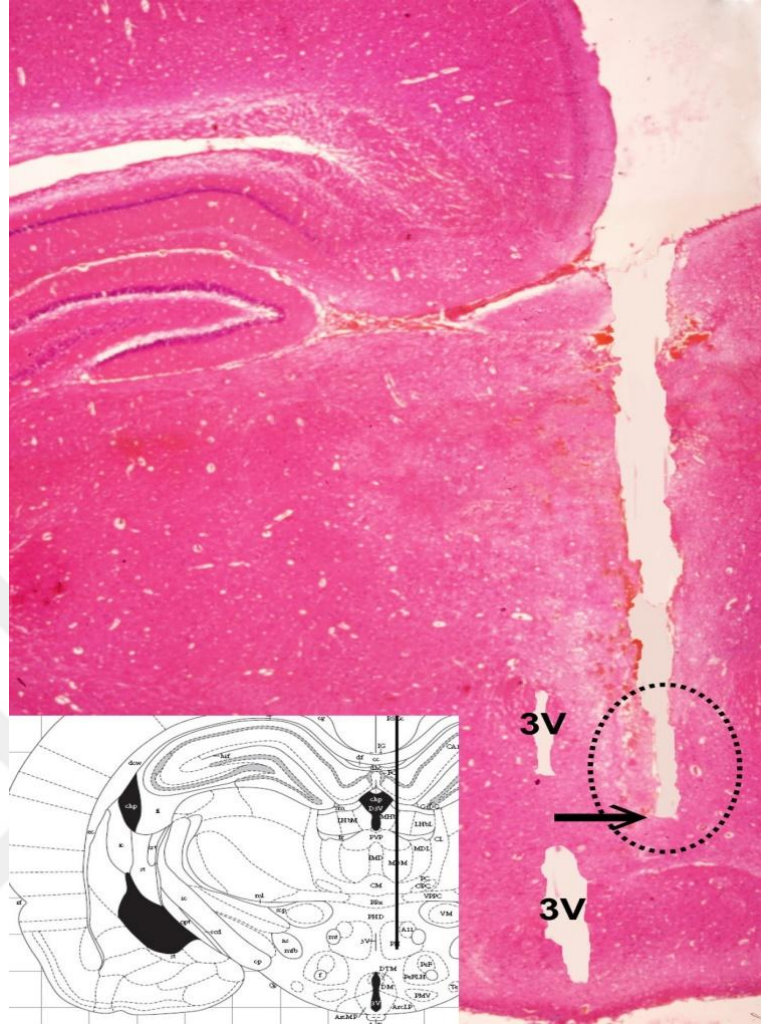
3.7. Deneysel Protokol

Çalışmanın ilk basamağında, ana kontrol grubu olan normotansif hayvanlarda merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in kardiyovasküler etkinliğini göstermek amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda farklı dozlarda nesfatin-1 (100, 200 ve 400 pmol) veya kontrol amaçlı tuzlu su (5 µl içerisinde %0,9 izotonik tuzlu su) s.y.v. yolla

uygulandı ve enjeksiyonları takiben bir saat süreyle kardiyovasküler parametrelerin takibi gerçekleştirildi.

İkinci deney setinde, intraserebroventriküler yol ile enjekte edilen nesfatin-1'in PH'den total PG çıkışına etkileri mikrodiyaliz yöntemi kullanılarak araştırıldı. Bu amaçla, nesfatin-1 (200 pmol) veya kontrol amaçlı tuzlu su (5 µl) s.y.v. yolla uygulandı. İlaç enjeksiyonlarından önce mikrodiyaliz probu ile perfüzyon pompası bağlantılı hale getirildi, deney gününde hazırlanmış ve içeriği 120 mM NaCl, 1,3 mM CaCl₂, 1,2 mM MgSO₄, 1,2 mM NaH₂PO₄, 3,5 mM KCl, 25 mM NaHCO₃ ve 10 mM glikoz (pH=7,4) olarak hazırlanmış SBOS ile perfüze edildi. Perfüzyon hızı 2,5 µl/dakika olacak şekilde ayarlandı ve enjeksiyonlardan önce 60 dk boyunca bazal değer örnekleri; ilaç enjeksiyonlarını takiben 60 dk boyunca da diyalizat örnekleri yirmişer dk aralıklarla toplanmaya devam edildi. Enjeksiyon öncesi "0" zamanı, enjeksiyon sonrasında ise 20, 40 ve 60. dk'larda toplanan diyalizat örneklerinden total PG ölçümleri gerçekleştirildi.

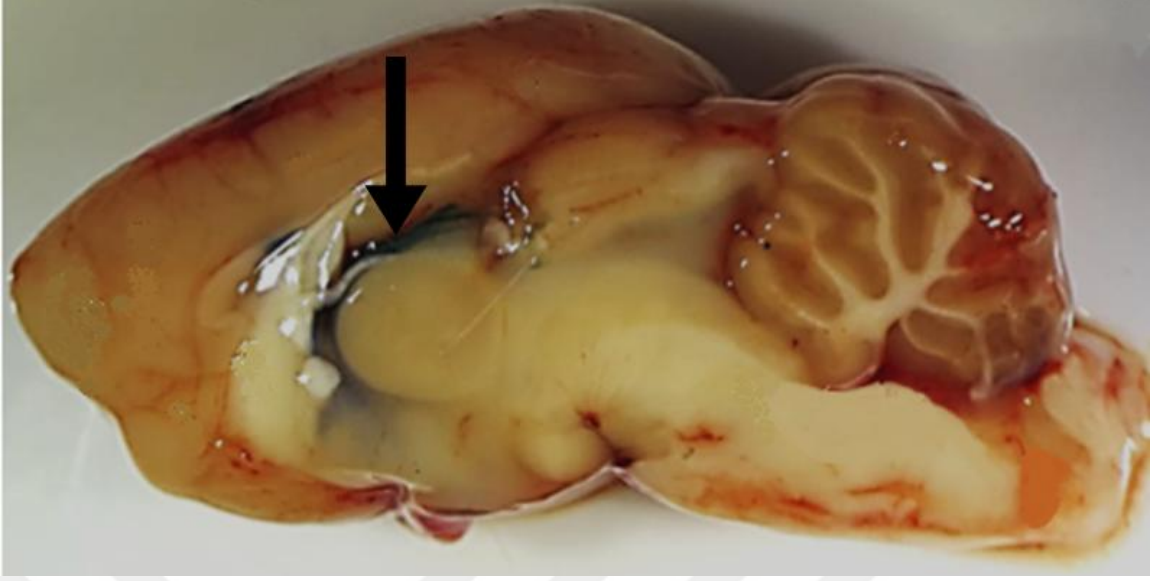
Son deney setinde ise, s.y.v. yolla uygulanan nesfatin-1'in kardiyovasküler parametreler üzerindeki etkilerinde merkezi COX, LOX ve merkezi kardiyovasküler etkinlikleri bilinen PG'lerin (TXA₂, PGE, PGD ve PGF_{2α}) aracılıkları belirlendi. Nesfatin-1 (200 pmol) veya kontrol amaçlı tuzlu su (5 µl) tedavisinden 5 dk önce seçici olmayan COX inhibitörü ibuprofen (250 µg), seçici olmayan LOX inhibitörü nordihydroguaiaretic asit (250 µg), TXA₂ sentez inhibitörü furegrelate (250 µg), PGE (EP1, EP2 ve EP3) ve PGD (DP1) reseptör antagonisti AH6809 (10 µg), PGF_{2α} reseptör antagonisti PGF_{2α} dimetil amin (10 µg) ve kontrol amaçlı tuzlu su veya DMSO (%5'lik; %0,9 izotonik tuzlu su içerisinde hazırlanmış) ön tedavileri ayrı ayrı uygulandı ve enjeksiyonları takiben bir saat süre ile hayvanların kan basıncı ve kalp atım sayısı parametreleri kayıt altına alındı.



Şekil 10: Unilateral olarak posterior hipotalamusa yerleştirilen mikrodializ probunun yerinin fotomikrografik olarak doğrulanması. Ok: Mikrodializ probunun ulaştığı noktayı gösteriyor. Noktalı yuvarlak şeklinin sol alt köşesinde Paxinos ve Watson'un sıçan beyninin stereotaksik koordinatlarını gösteren atlası (2005) göre posterior hipotalamusun konumunu gösteriyor 3V: üçüncü ventrikül.

3.8. İlaçlar

Çalışmada kullanılan nesfatin-1 (SRP3291) ve ibuprofen (I1892) (Sigma-Aldrich Co. Deisenhofen, Almanya); furegrelate (70540), NDGA (70302) ve AH6809 (14050) ve $PGF_{2\alpha}$ dimetil amin (16033) (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, ABD) ticari olarak satın alındı. Kullanılan ilaçlardan nesfatin-1, ibuprofen, furegrelate ve $PGF_{2\alpha}$ dimetil amin %0,9 tuzlu su içerisinde; NDGA ve AH6809 ise %5 DMSO içerisinde deneyin yapılacağı gün taze olarak hazırlandı. Bu nedenle kontrol amaçlı olarak deneylerde %0,9 tuzlu su ve %5 DMSO kullanıldı.



Şekil 11: S.y.v. enjeksiyon doğrulaması. Ok: Yan ventrikül içindeki çini mürekkebini göstermektedir.

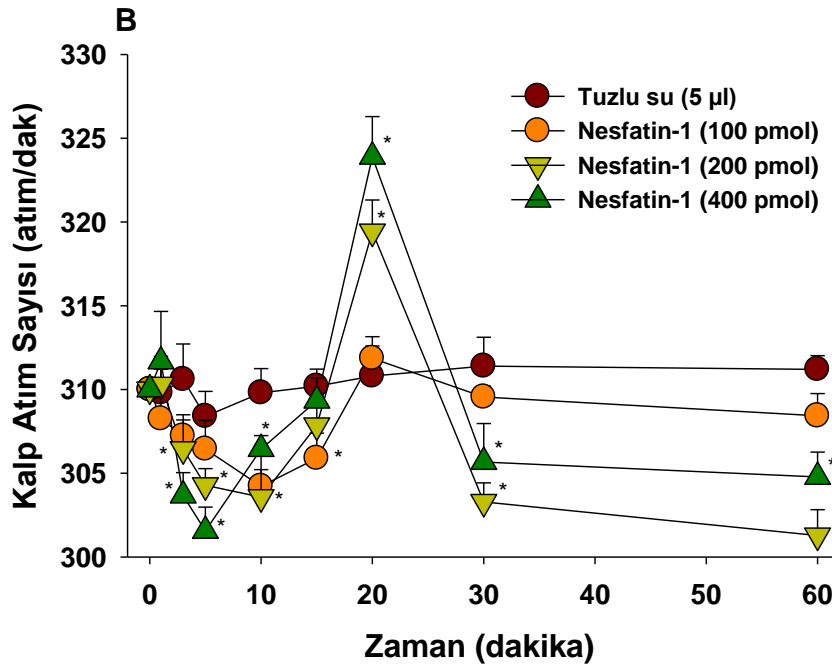
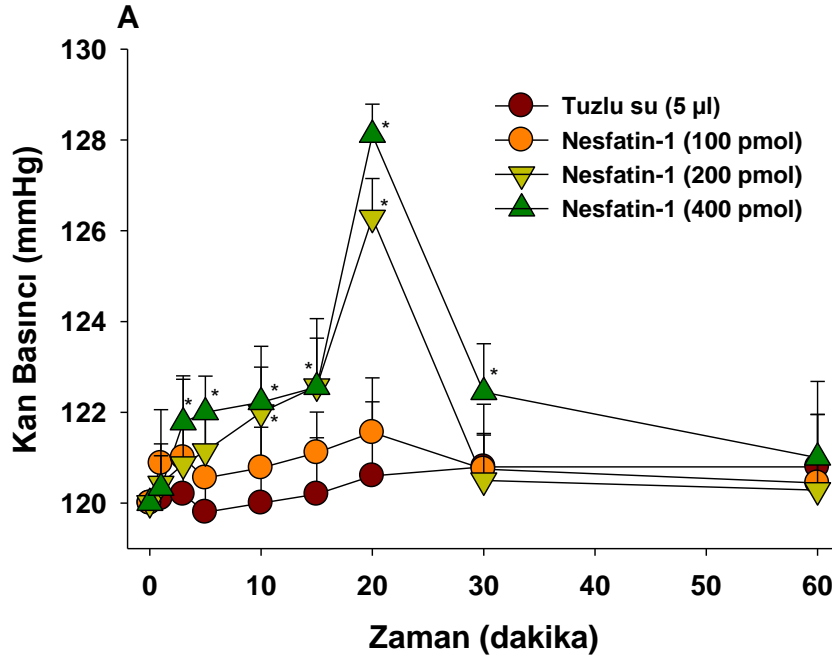
3.9. İstatistiki Değerlendirme

Çalışmadaki tüm sonuçlar 7 sıçanın “ortalama \pm standart hatası” olarak verildi ya da gösterildi. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesi iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA’yı takiben *Bonferroni* ile yapıldı. *p*’nin 0,05 den küçük olduğu değerler istatistiki olarak anlamlı sayıldı.

4. BULGULAR

4.1. Merkezi Olarak Uygulanan Değişik Dozlardaki Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Etkileri

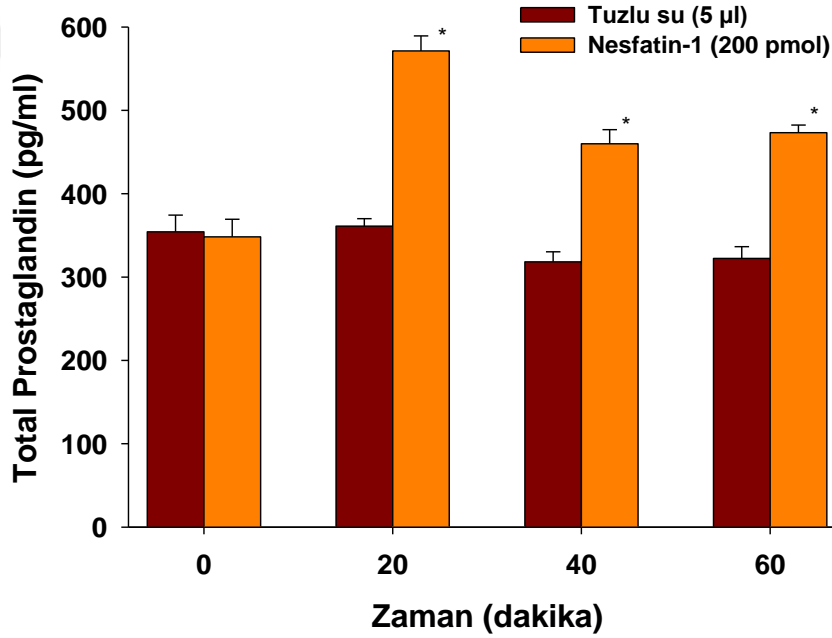
Kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtlarını takiben sıçanlara farklı dozlarda nesfatin-1 (100, 200 ve 400 pmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonları uygulandı. Nesfatin-1, doza bağlı olarak kan basıncında bir yükselmeye sebep oldu (Şekil 12A). Nesfatin-1'in pressör etkisi, enjeksiyonundan sonraki ilk dakikada başladı ve doza bağlı olarak 20. dakikada en yüksek noktaya ulaştı (Şekil 12A) ve 30 dakika süreyle devam etti. Nesfatin-1'in 100 pmol olarak uygulanan dozu, kan basıncında bir artış yaratma eğilimi gösterse de istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermedi (Şekil 12A). İntraserebroventriküler yolla uygulanan nesfatin-1, kalp atım sayısında ise bradikardik ve taşikardik fazlar içeren bir etkiye neden oldu (Şekil 12B). Uygulanan tüm dozlardaki nesfatin-1, 15 dakika süreyle bradikardik bir yanıt oluştururken, 200 ve 400 pmol dozlarındaki nesfatin-1 20. dakikada taşikardik, 30. dakikada ise bradikardik olarak devam eden bir etkiye neden oldu (Şekil 12A,B). 100 pmol dozda uygulanan nesfatin-1, ilk 15 dakika süreyle sadece bradikardik bir yanıt oluşturabildi.



Şekil 12: Merkezi olarak uygulanan değişik dozlardaki nesfatin-1'in kardiyovasküler etkileri: Doz-zaman ilişkisi. Sıçanların kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra nesfatin-1'in (100, 200 ve 400 pmol; s.y.v.) ya da tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjekte edildi (dakika 0) ve 60 dakika boyunca kan basıncı (A) ve kalp atım sayısı (B) kaydı alındı. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı. *, $p < 0.05$, Tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

4.2. Merkezi Olarak Uygulanan Nesfatin-1'in Posterior Hipotalamus Ekstraselüler Total Prostaglandin Seviyesine Etkisi

S.y.v.'e enjekte edilen nesfatin-1'in kardiyovasküler düzenleme açısından önemli bir bölge olan PH'den ekstraselüler total prostaglandin seviyesine etkisini araştırmak amaçlı mikrodiyaliz çalışması yapıldı. PH ekstraselüler bazal total prostaglandin seviyesi $351,3 \pm 12$ pg/ml (n=14) olarak bulundu. Merkezi olarak uygulanan nesfatin-1 enjeksiyonu (200 pmol; s.y.v.), PH ekstraselüler total prostaglandin seviyesini 20. dakikada %62,8, 40. dakikada %31,4, 60. dakikada %33,2 arttırdı (Şekil 13).

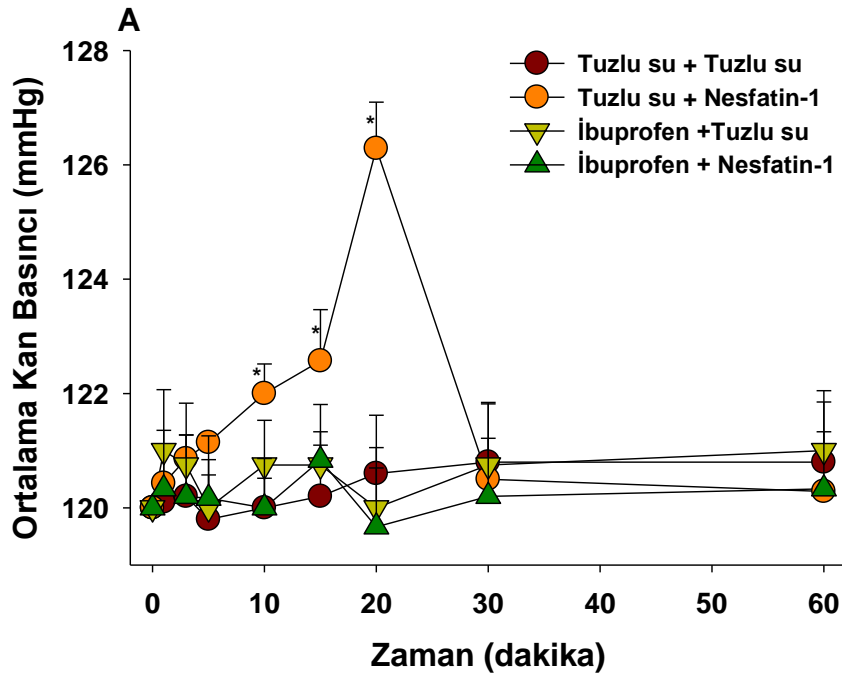


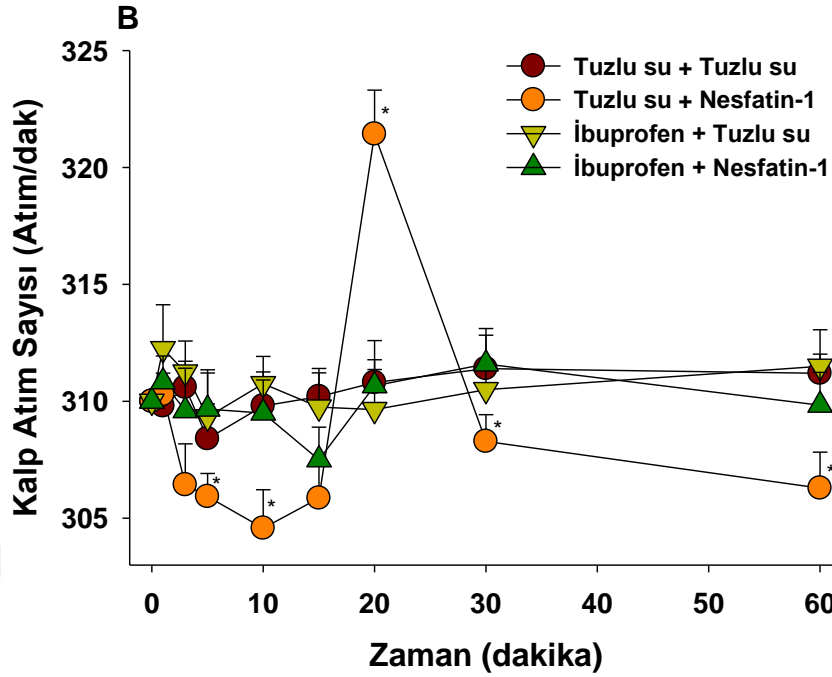
Şekil 13: Merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in posterior hipotalamus ekstraselüler total prostaglandin seviyesine etkisi. Nesfatin-1 (200 pmol; s.y.v.) veya tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonlarından önce ve sonra diyalizat örnekleri 60 dakika boyunca sürekli olarak yirmişer dakikalık aralıklarla toplamda 50 µl olacak şekilde toplandı. Toplanan örneklerden total prostaglandin konsantrasyonu ELISA yöntemi ile ölçüldü. Değerler 7 sıçanın ortalama \pm standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı. *, $p < 0.05$, Tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

4.3. Merkezi Olarak Uygulanan Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkilerinde Merkezi COX Enzim Yolağının Aracılığı

Kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra COX enzim yolağının aracılığını araştırmak için normotansif sıçanlara tuzlu su (5 µl; s.y.v.) veya seçici olmayan COX inhibitörü ibuprofen (250 µg; s.y.v.) ön tedavisi; tuzlu su (5µl; s.y.v.) veya nesfatin-1 (200 pmol; s.y.v.) tedavisinden 5 dakika önce uygulandı. Ön tedaviler sıçanların kontrol kardiyovasküler parametrelerinde istatistiksel olarak önemli bir değişikliğe neden olmadı ($p<0,05$) (Tablo 1).

Seçici olmayan COX inhibitörü ibuprofen ön tedavisi, nesfatin-1 tarafından oluşturulan kardiyovasküler parametrelerdeki değişiklikleri bloke etti (Şekil 14A,B).

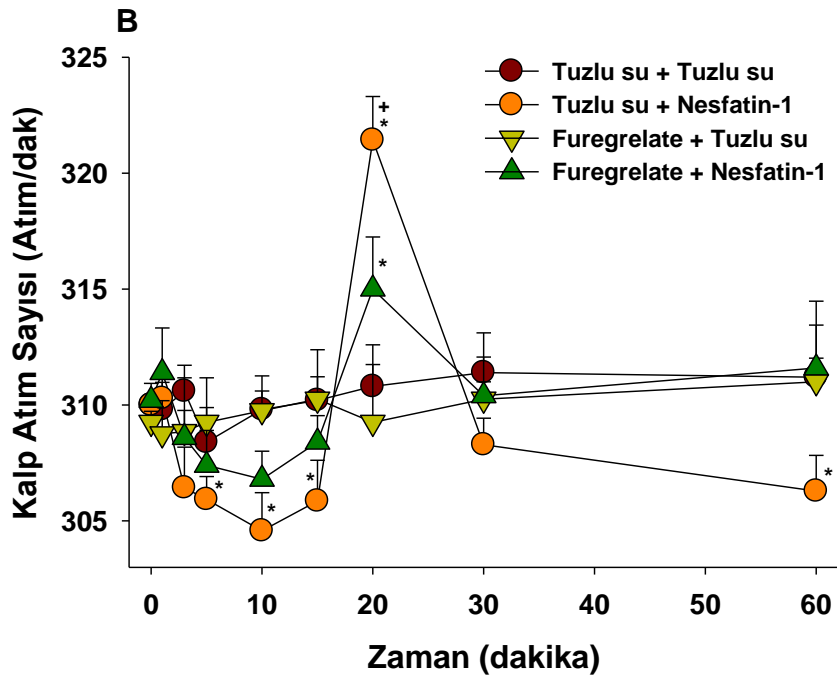
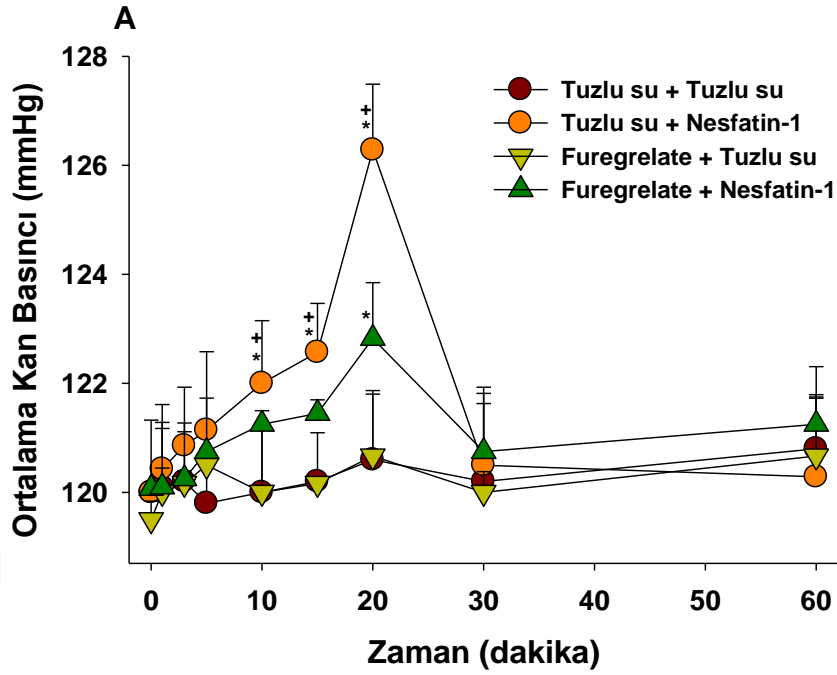




Şekil 14: Merkezi olarak uygulanan seçici olmayan COX inhibitörü ibuprofen ön tedavisinin nesfatin-1'in oluşturduğu kardiyovasküler etkilerdeki aracılığı: Sıçanların kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra tuzlu su (5 µl; s.y.v.) veya ibuprofen (250 µg; s.y.v.) ön tedavisi yapıldı. Ön tedaviden 5 dakika sonra tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ya da nesfatin-1 (200 pmol; s.y.v.) tedavisi gerçekleştirildi (dakika 0) ve 60 dakika boyunca kan basıncı (A) ve kalp atım sayısı (B) kaydı alındı. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı. *, $p < 0.05$, "Tuzlu su + Tuzlu su", "İbuprofen + Tuzlu su" ve "İbuprofen + Nesfatin-1" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

4.4. Merkezi Olarak Uygulanan Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkilerinde Merkezi Tromboksan A₂'nin Aracılığı

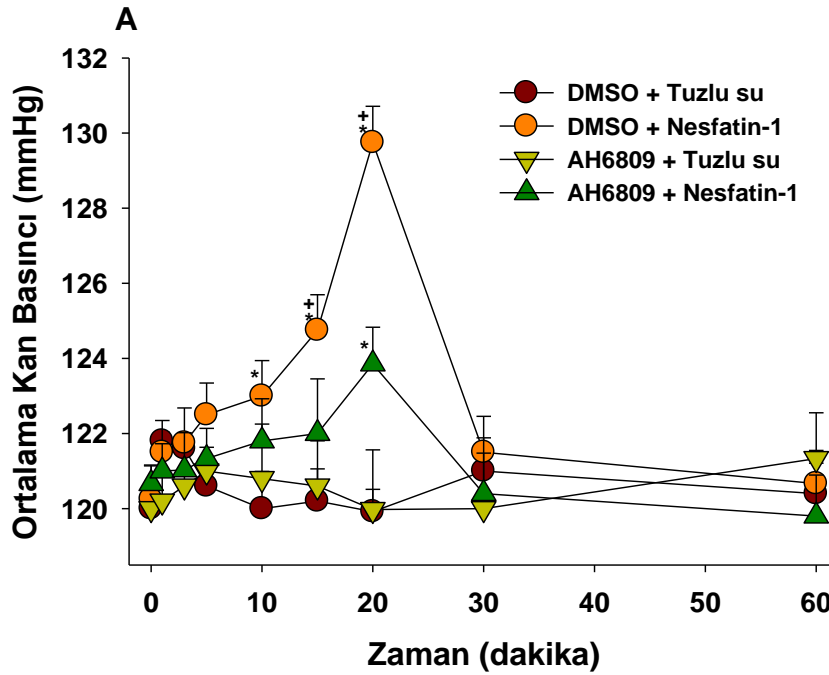
Merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinde merkezi TXA₂'nin aracılığını araştırmak amacıyla normotansif sıçanlara nesfatin-1 (200 pmol; s.y.v.) veya tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonundan 5 dakika önce TXA₂ sentez inhibitörü furegrelate (250 µg; s.y.v.) ya da tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavisi uygulandı. Ön tedaviler sıçanların bazal kardiyovasküler parametrelerinde bir değişikliğe neden olmadı ($p < 0,05$) (Tablo 1). TXA₂ sentez inhibitörü olan furegrelate ön tedavisi, nesfatin-1 tarafından oluşturulan kardiyovasküler yanıtları kısmen bloke etti (Şekil 15A,B).

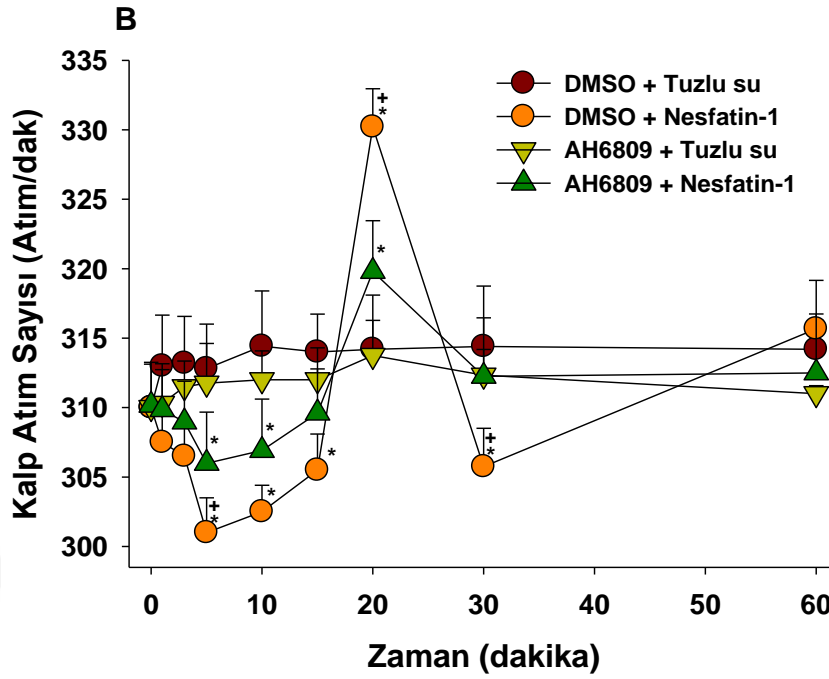


Şekil 15: Furegrelate ön tedavisinin nesfatin-1'in yaratmış olduğu kardiyovasküler etkilerdeki aracılığı. Stabilizasyon periyodunun ardından sıçanlara furegrelate (250 µg; s.y.v.) veya tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavisi uygulandı. Ön tedaviden 5 dakika sonra tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ya da nesfatin-1 (200 pmol; s.y.v.) tedavisi yapıldı (dakika 0) ve 60 dakika boyunca kan basıncı (A) ve kalp atım sayısı (B) kaydı alındı. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı. *, $p < 0.05$, "Tuzlu su + Tuzlu su" ve "Furegrelate + Tuzlu su" grubuna göre anlamlı farkı; +, $p < 0.05$, "Furegrelate + Nesfatin-1" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

4.5. Merkezi Olarak Uygulanan Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkilerinde Merkezi Prostaglandin E ve Prostaglandin D'nin Aracılığı

Merkezi olarak enjekte edilen nesfatin-1'in kardiyovasküler parametreler üzerine olan etkilerinde merkezi PGE ve PGD'nin aracılığını araştırmak için normotansif sıçanlara kontrol kalp atım ve kan basıncı parametrelerinin takibinin ardından PGE'nin (EP1, EP2, EP3) ve PGD'nin (DP1) reseptör antagonisti AH6809 (10 µg; s.y.v.) veya kontrol amaçlı DMSO ön tedavisi uygulandı. Ön tedavilerden 5 dk sonra tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ya da nesfatin-1 (200 pmol; s.y.v.) tedavisi yapıldı. AH6809 ve DMSO ön tedavileri, sıçanların bazal kardiyovasküler parametreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı ($p < 0,05$) (Tablo 1). PGE ve PGD'nin reseptör antagonisti AH6809, nesfatin-1'in yaratmış olduğu kardiyovasküler yanıtları kısmen bloke etti (Şekil 16A,B).

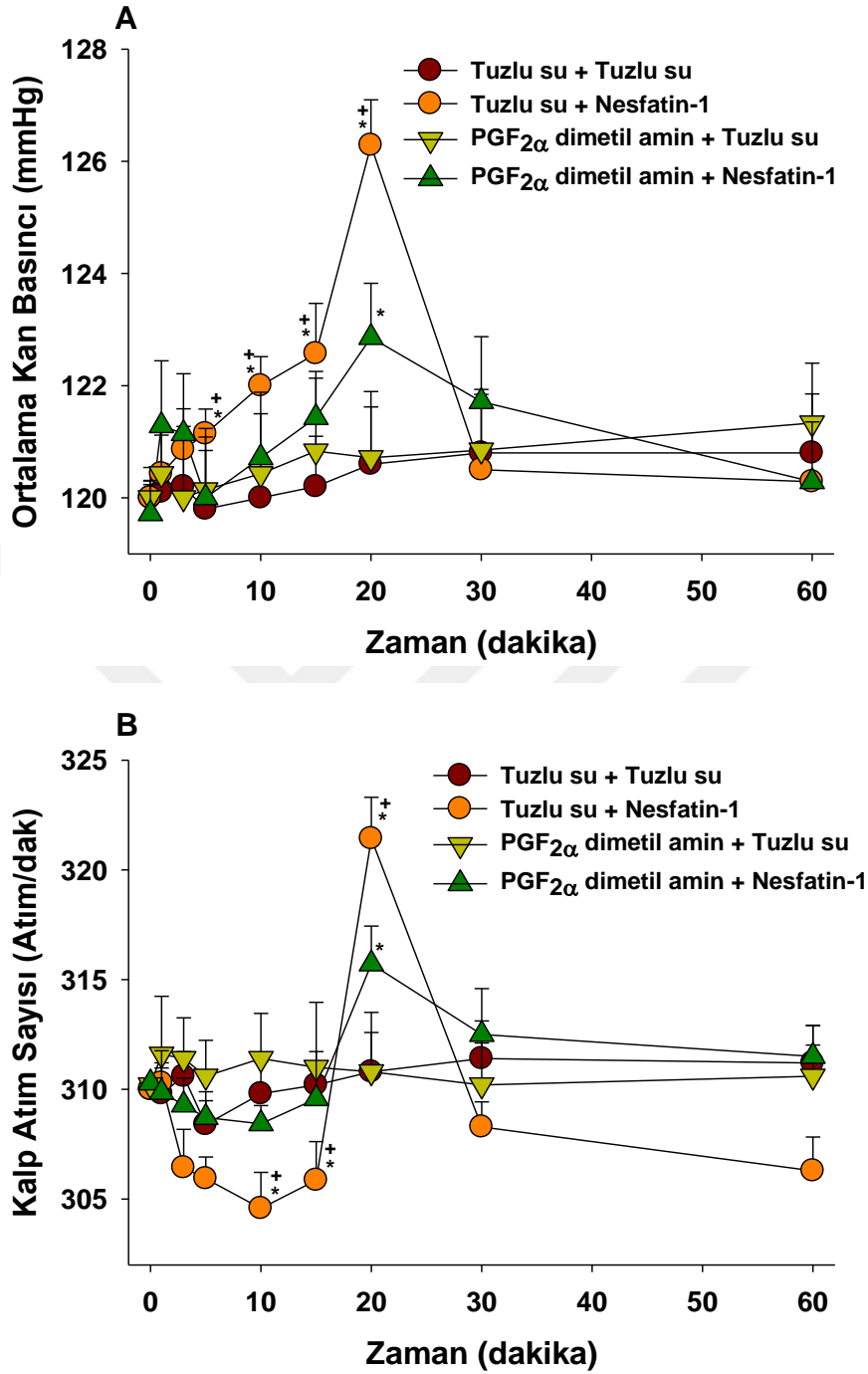




Şekil 16: AH6809 ön tedavisinin nesfatin-1'in oluşturmuş olduğu kardiyovasküler etkilerdeki aracılığı. Stabilizasyon periyodunun sonunda AH6809 (10 µg; s.y.v.) veya DMSO (5 µl; s.y.v.) ön tedavilerinden 5 dakika sonra sıçanlara s.y.v. yolla nesfatin-1 (200 pmol) veya tuzlu su (5 µl; s.y.v.) uygulandı (dakika 0). 60 dk boyunca kan basıncı (A) ve kalp atım sayısı (B) kaydı alındı. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı. *, $p < 0.05$, "DMSO + Tuzlu su" ve "AH6809 + Tuzlu su" grubuna göre anlamlı farkı; +, $p < 0,05$, "AH6809 + Nesfatin-1" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

4.6. Merkezi Olarak Uygulanan Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkilerinde Merkezi Prostaglandin F_{2α}'nın Aracılığı

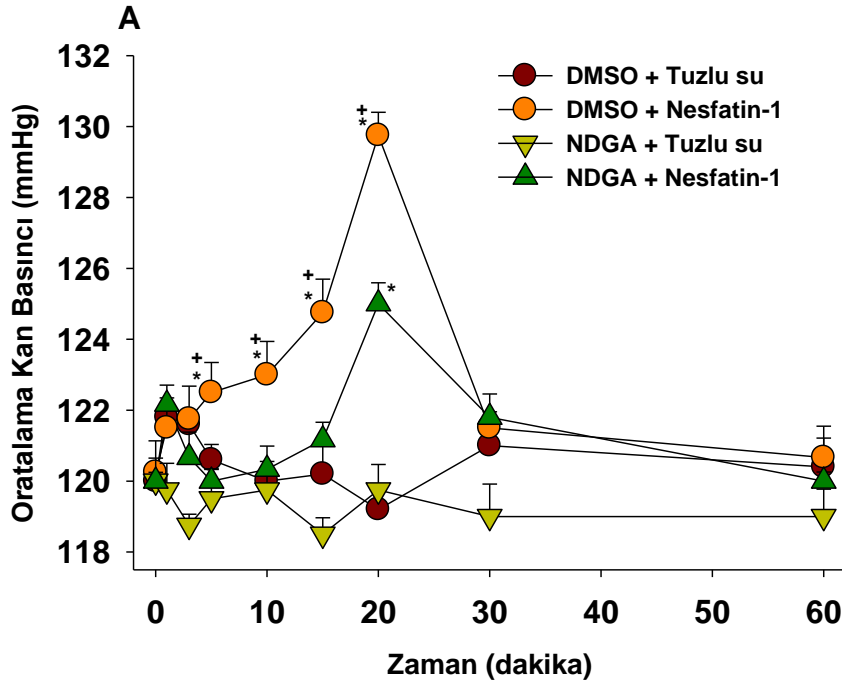
Kontrol kardiyovasküler parametre kayıtları alındıktan sonra, merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinde merkezi PGF_{2α}'nın aracılığını araştırmak için normotansif sıçanlara nesfatin-1 (200 pmol; s.y.v.) ya da tuzlu su (5 µl; s.y.v.) uygulamasından 5 dakika önce PGF_{2α} reseptör antagonisti PGF_{2α} dimetil amin (10 µg; s.y.v.) veya tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavisi uygulandı. PGF_{2α} dimetil amin ön tedavisi sıçanların bazal kardiyovasküler parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmaksızın ($p < 0,05$) (Tablo 1) nesfatin-1'in yaratmış olduğu kardiyovasküler etkileri kısmen bloke etti (Şekil 17A,B).

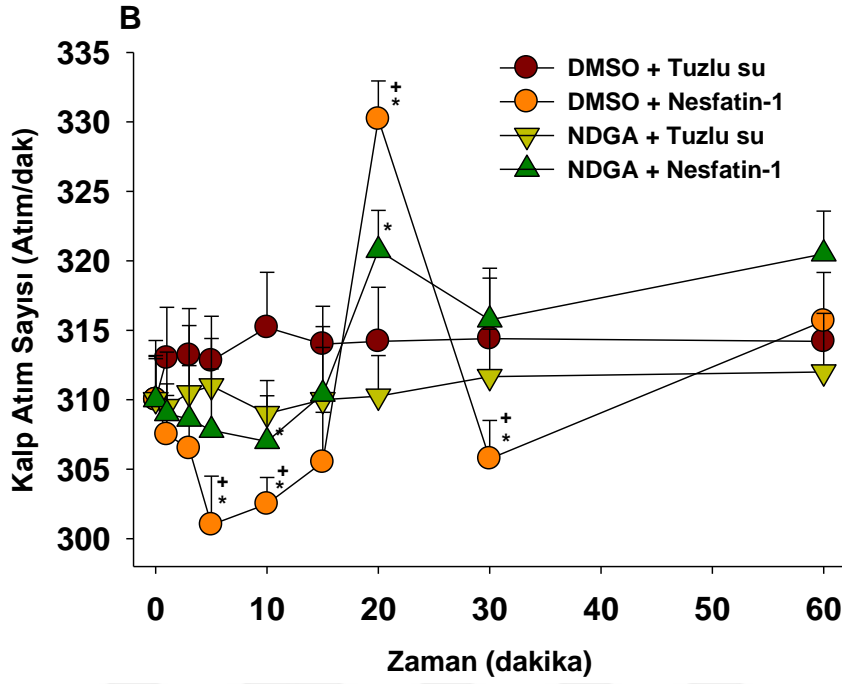


Şekil 17: PGF_{2α} dimetil amin ön tedavisinin nesfatin-1'in oluşturmuş olduğu kardiyovasküler etkilerdeki aracılığı. Stabilizasyon periyodunun sonunda PGF_{2α} dimetil amin (10 µg; s.y.v.) veya tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavilerinden 5 dakika sonra sıçanlara s.y.v. yolla nesfatin-1 (200 pmol) veya tuzlu su uygulandı (dakika 0). 60 dakika boyunca kan basıncı (A) ve kalp atım sayısı (B) kaydı alındı. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı. *, $p < 0.05$, "Tuzlu su + Tuzlu su" ve "PGF_{2α} dimetil amin + Tuzlu su" grubuna göre anlamlı farkı; +, $p < 0,05$, "PGF_{2α} dimetil amin + Nesfatin-1" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

4.7. Merkezi LOX Enzim Yolağının Nesfatin-1'in Oluşturduğu Kardiyovasküler Etkilerdeki Aracılığı

Sıçanların kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra LOX enzim yolağının aracılığını araştırmak için DMSO (5 µl; s.y.v.) veya seçici olmayan LOX inhibitörü NDGA (250 µg; s.y.v.) ön tedavisinden 5 dakika sonra tuzlu su (5µl; s.y.v.) veya nesfatin-1 (200 pmol; s.y.v.) tedavisi uygulandı. Ön tedaviler sıçanların kontrol kardiyovasküler parametrelerinde istatistiksel olarak önemli bir değişikliğe neden olmadı ($p<0,05$) (Tablo 1). Seçici olmayan LOX inhibitörü NDGA (250 µg; s.y.v.) ön tedavisi, nesfatin-1 tarafından oluşturulan kardiyovasküler parametrelerdeki değişikliği kısmen bloke etti (Şekil 18A,B).





Şekil 18: Merkezi olarak uygulanan seçici olmayan LOX inhibitörü NDGA ön tedavisinin nesfatin-1'in oluşturduğu kardiyovasküler etkilerdeki aracılığı. Sıçanların kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra DMSO (5 µl; s.y.v.) veya NDGA (250 µg; s.y.v.) ön tedavisi yapıldı. Ön tedaviden 5 dakika sonra tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ya da nesfatin-1 (200 pmol; s.y.v.) tedavisi gerçekleştirildi (dakika 0) ve 60 dakika boyunca kan basıncı ve kalp atım sayısı kaydı alındı. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* testi ile yapıldı. *, $p < 0.05$, "DMSO + Tuzlu su" ve "NDGA + Tuzlu su" grubuna göre; +, $P < 0.05$, "NDGA + Nesfatin-1" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

Tablo 1: Ön tedavilerin sıçanların kardiyovasküler parametreleri üzerine etkileri.

	Ön Tedavi Öncesi		Tedavi Öncesi	
	Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	Kalp atım sayısı (atım/dak)	Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	Kalp atım sayısı (atım/dak)
Ön Tedavi Grupları				
%0,9 Tuzlu su (5 µl; s.y.v.)	123 ± 1,41	321 ± 4,67	121 ± 0,96	316 ± 5,31
%5 DMSO (5 µl; s.y.v.)	119 ± 0,97	308 ± 2,08	122 ± 1,01	310 ± 3,12
İbuprofen (250 µg; s.y.v.)	121 ± 1,03	319 ± 4,23	119 ± 1,31	314 ± 4,42
Furegrelate (250 µg; s.y.v.)	118 ± 1,24	312 ± 3,28	120 ± 0,40	309 ± 4,47
AH6809 (10 µg; s.y.v.)	124 ± 0,92	316 ± 3,84	120 ± 1,06	308 ± 2,36
PGF_{2α} dimetil amin (10 µg; s.y.v.)	120 ± 0,58	311 ± 1,79	120 ± 2,03	310 ± 2,56
NDGA (250 µg; s.y.v.)	120 ± 1,27	315 ± 3,28	118 ± 1,08	312 ± 4,61

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmanın sonuçları, merkezi yolla uygulanan nesfatin-1'in normotansif sıçanlarda kan basıncında pressör bir etkiye, kalp atım sayısında ise önce bradikardi ardından da taşikardiye neden olduğu ve yine s.y.v.'ye enjekte edilen nesfatin-1'in PH'de ekstraselüler total PG seviyesinde bir artış yarattığını göstermektedir. Merkezi COX enzim yolağı tamamen, COX metabolitlerinden TXA₂, PGD, PGE, PGF_{2α} ile LOX enzim yolağı ise nesfatin-1'in yaratmış olduğu kardiyovasküler etkileri kısmen bloke etti.

Normal kan basıncına sahip sıçanlarda nesfatin-1'in kardiyovasküler etkileri, hızlı ancak kısa süreli olarak gelişti. Kan basıncı üzerindeki etki, ilk dakikalardan başlayarak enjeksiyonun 20. dakikasında en yüksek seviyesine ulaşmış ve 60 dakika süre ile devam etti. 200 pmol dozda s.y.v. yolla uygulanan nesfatin-1, kan basıncında 8±1 mmHg artışa neden olurken, kan basıncı üzerindeki etkilere benzer şekilde kalp atım sayısı üzerine olan etkinlik de hızlı ve kısa süreli olarak gelişti. Merkezi olarak uygulanan nesfatin-1, ilk 10 dakikada kalp atım sayısı üzerinde bradikardik bir yanıt oluştururken, 20. dakikada taşikardik; 30. dakika itibari ile de bradikardik olarak devam eden bir etkiye neden oldu.

Merkezi yolla uygulanan nesfatin-1'in oluşturduğu kalp atım sayısı yanıtı, kan basıncı etkisi ile zamansal olarak uyumlu gözükmektedir. İlk dakikalarda gözlenen bradikardik yanıt, enjeksiyonu takiben ilk dakikalarda başlayan ve artarak devam eden kan basıncındaki yükselme etkisine karşı gelişen barorefleks cevabı olarak düşünülebilir. Nesfatin-1 uygulanmasından sonraki 20. dakikada gözlemlenen ani taşikardik yanıtla paralel olarak kan basıncındaki artışın en güçlü etkinliği bu dakikada görülmüştür. Her iki kardiyovasküler cevap da nesfatin-1'in tanımlanmış sempatoadrenerjik sistemi aktivasyonuna (Yosten ve Samson, 2009; Yılmaz ve ark., 2015) bağlı olarak şekillenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Nesfatin-1'in MSS'de kardiyovasküler sistemin merkezi kontrolünde görevli merkezlerden ARC (Kawabe ve ark., 2012; Oh-1 ve ark., 2006), PVN (Erdos ve ark., 2015; Oh-1 ve ark., 2006), lateral hipotalamik alan (Oh-1 ve ark., 2006; Pajolla ve Aguiar Correa, 2004), SON (Japundzic-Zigon, 2013; Oh-1 ve ark., 2006), vagusun

dorsal motor çekirdeği (Brailoiu ve ark., 2007; Machhada ve ark., 2015), amigdalanın merkezi çekirdeği (Goebel ve ark., 2009a; Granjeiro ve ark., 2014), insular korteks (Goebel ve ark., 2009a; Nagai ve ark., 2010), nükleus ambiguus (Goebel ve ark., 2009a; Sharp ve ark., 2014) ve NTS (Foo ve ark., 2008; Bundzikova-Osacka ve ark., 2015) gibi önemli bölgelerde geniş dağılım gösteriyor olması, nesfatin-1'in endojen olarak merkezi kardiyovasküler düzenlemede önemli rollere sahip olabileceğini göstermektedir. Nesfatin-1'in endojen etkinliğinin yanı sıra, ekzojen olarak da kardiyovasküler sistem üzerinde etkili bir peptid olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. İntraserebroventriküler yolla uygulanan nesfatin-1 kan basıncı üzerinde pressör, kalp atım sayısı üzerinde ise bradikardik bir yanıt neden olmaktadır (Tanida ve Mori, 2011; Yılmaz ve ark., 2015; Yosten ve Samson, 2009; Yosten ve Samson, 2010). Merkezi kardiyovasküler kontrolde önemli bir beyin sapı bölgesi olan NTS'ye yapılan nesfatin-1 mikroenjeksiyonu hem kan basıncını hem de kalp atım hızını arttırıcı bir yanıt oluşturmaktadır (Mimee ve ark., 2012). S.y.v. yolla uygulanan nesfatin-1, hem normal kan basıncına sahip hem de hemorajik şok oluşturulmuş hipotansif sıçanlarda kan basıncında pressör bir yanıt neden olurken; kalp atım sayılarında ise normotansif sıçanlarda bradikardi, hipotansif sıçanlarda taşikardiye yol açmaktadır. Yine aynı çalışmada Yılmaz ve arkadaşlarının (2015) nesfatin-1 uygulaması sonrasında plazma katekolamin, renin ve vazopressin seviyelerinde artışların şekillendiğini göstermesi, merkezi yolla enjekte edilen nesfatin-1'in kardiyovasküler etkinliğinde vazopressinerjik, sempatoadrenerjik ve renin-anjiyotensin sistemi gibi periferik mekanizmaların da aracılığı olabileceğini düşündürmektedir. Yosten ve Samson (2009) tarafından yapılan bir çalışmada, nesfatin-1 tarafından oluşturulan kardiyovasküler yanıtların periferik α -adrenerjik antagonist ön tedavisi ile ortadan kaldırılması, nesfatin-1'in kardiyovasküler etkilerini sempatoadrenerjik sistem aktivasyonu ile gerçekleştirebileceği düşüncesini güçlendirmektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar daha önceki yapılan çalışmalar ile uyumlu olup aynı zamanda nesfatin-1'in merkezi kardiyovasküler kontrolde önemli molekül olduğunu ve merkezi olarak uygulanmasının sempatoadrenerjik sistemi aktive ettiği raporlarını da doğrular niteliktedir. Nesfatin-1'in sempatoadrenerjik sistemi aktive etmesinin yanında, parasempatik sistemi de aktive ettiği rapor edilmiştir (Brailoiu ve ark., 2013). Nesfatin-1'in bu etkisi de göz

önüne alındığında, çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre nesfatin-1 enjeksiyonu sonrasında gözlemlenen bradikardik cevabın barorefleks yanıt olarak düşünülmesinin yanı sıra, parasempatik sistem aktivasyonu sonucu gelişmiş olabileceği de düşünülebilir.

Litearâtürde bir ilk olarak, merkezi olarak uygulanan nesfatin-1 ile oluşturulan kardiyovasküler etkilerde merkezi COX ve LOX enzim yollarının aracılığı hem mikrodiyaliz hem de hemodinami açısından çalışmamızın sonuçları ile ortaya konmuştur. PH, merkezi kardiyovasküler kontrol açısından önemli bir bölge olmakla birlikte, nesfatinerjik nöronlarca yoğun diğer hipotalamik nükleuslardan arkuat nükleus (Maejima ve ark., 2009), PVN (Darambazar ve ark., 2015), lateral hipotalamus (Foo ve ark., 2008) ve subraoptik nükleustan (Oh-I ve ark., 2006) yoğun nöronal projeksiyonlar alan hipotalamik bir bölgedir. Nesfatin-1'in kardiyovasküler etki profili ile PH'den yapılan mikrodiyaliz sonuçları zamansal olarak birbirleri ile uyumlu olarak gözlemlendi. Nesfatin-1'in merkezi olarak uygulanmasından sonra maksimum kardiyovasküler etki 20. dakikada gözlenirken, aynı şekilde PH ekstraselüler total PG seviyesindeki en yüksek artış enjeksiyonu takiben ilk 20 dakika içerisinde elde edildi ve hem kardiyovasküler değişiklikler hem de PH'de total PG artışı 60 dakika süre ile devam etti. Nesfatin-1 uygulaması bu süre içerisinde PH'de PG ve LT'nin farklı zamanlarda artışlarına ya da bazılarının daha uzun süre ile artışlarına sebep olabileceği için nesfatin-1'in kan basıncı etkileri daha kısa süre ile gözlenirken total PG çıkışı daha uzun süre ile gözlemlenmiş olabilir. Merkezi PG ve LT'lerin kardiyovasküler düzenlemede önemli rolleri olduğu ve farklı yanıtlara neden olduğu bilinmektedir. $PGF_{2\alpha}$, PGE_2 ve PGD_2 gibi bazı PG'lerin merkezi olarak uygulanması kan basıncı üzerinde pressör ve kalp atım sayısı üzerinde taşikardik (Siren, 1982a; Siren, 1982b; Siren, 1982c), TXA_2 'nin pressör ve bradikardik (Yalcin ve Savci, 2004), PGI_2 'nin taşikardik ve bradikardik yanıtlara neden olduğu (Chiavarelli ve ark., 1982) yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu raporlar göz önüne alındığında ve nesfatin-1'in total PG seviyesinde artışa yol açtığı düşünüldüğünde; özellikle kalp atım sayısı yanıtlarının, nesfatin-1 kaynaklı olarak çeşitli PG'lerin farklı zamanlarda artış göstermesi ve farklı kardiyovasküler rollere sahip olması ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada, merkezi olarak uygulanan nesfatin-1'in kardiyovasküler etkileri seçici olmayan COX inhibitörü ibuprofen ile tamamen; ayrı ayrı uygulanan TXA₂ sentez inhibitörü furegrelate, PGE ve PGD'nin reseptör antagonisti AH6809, PGF_{2α} reseptör antagonisti PGF_{2α} dimetil amin ve seçici olmayan LOX inhibitörü NDGA ile kısmen engellendi. Nesfatin-1'in hem kardiyovasküler hem de diğer fizyolojik etkilerine aracılık eden tanımlanmış kendi reseptör ya da reseptörlerini gösteren bir rapora rastlanmamakla birlikte bu etkilerine aracılığı olan başka sistem ve/veya reseptörlerin varlığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Nesfatin-1'in merkezi kardiyovasküler etkilerine merkezi MCR^{3/4}, oksitosin-melanokortin sistemi ve kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) aracılıkları olduğu bilinmektedir (Tanida ve Mori, 2011; Yosten ve Samson, 2009; Yosten ve Samson, 2010; Yosten ve Samson, 2014). Lateral yan ventrikül içine uygulanan nesfatin-1'in yarattığı kardiyovasküler etkiler MCR^{3/4} antagonisti SHU9119 (Tanida ve Mori, 2011; Yosten ve Samson, 2009) ve merkezi oksitosin reseptör antagonisti ornitin vazotosin (Yosten ve Samson, 2010) ile bloke edilirken; CRH reseptör antagonisti astressin2B ön tedavisi ile de bu etkilerin ortadan kalktığı Yosten ve Samson (2014) tarafından bildirilmiştir. Yakın zamanda laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada nesfatin-1'in yarattığı kardiyovasküler etkilere merkezi nikotinik ve muskarinik kolinerjik reseptörlerin de katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Aydın ve ark., 2018). Yapmış olduğumuz bu çalışmada s.y.v. yolla uygulanan nesfatin-1'in yaratmış olduğu pressör ve bifazik kalp atım sayısı etkinliği kolinerjik muskarinik reseptör antagonisti atropin ve kolinerjik nikotinik reseptör antagonisti mekamilamin ön tedavileri ile bloke edilirken; nesfatin-1 enjeksiyonundan sonra kardiyovasküler parametrelerindeki zamansal değişime paralel olarak PH'de ekstraselüler Ch ve ACh seviyelerinde artış meydana gelmiştir (Aydın ve ark., 2018).

AA kökenli COX ve LOX metabolitleri tüm organizmada bulunduğu gibi MSS'de de geniş bir dağılım göstermektedir. AA ve metabolitleri MSS'de birçok sistemin fizyolojik kontrolünde nörotransmitter ve nöromodülatör madde olarak rol oynamaktadırlar (Tassoni ve ark., 2008). Merkezi AA ve metabolitlerinin, nesfatin-1'e benzer şekilde merkezi kardiyovasküler etkinliğinin olduğunu gösteren deliller bulunmaktadır. AA'nın s.y.v. yolla uygulanması hem normotansif (Aydın ve Yalcin, 2008; Yalcin, 2011) hem de hemorajik şok oluşturulmuş hipotansif (Yalcin ve

Aydin, 2009) sıçanlarda kan basıncı üzerinde pressör bir yanıtı neden olmaktadır. COX inhibitörü indometazin ön tedavisi bu yanıtı tamamen geri döndürürken, TXA₂ sentez inhibitörü furegrelate ön tedavisi AA ile oluşturulan pressör etkiyi kısmen engelleyebilmiştir. Merkezi yolla uygulanan FLA₂ aktivatörü melittinin de normotansif ve hipotansiyona sahip hayvanlarda AA yolağını aktive ederek pressör bir kardiyovasküler cevap oluşturduğu, bu cevabın da yine benzer şekilde indometazin ön tedavisi ile tamamen, furegrelate ön tedavisi ile kısmen engellenebildiği ortaya konmuştur (Aydin ve Yalcin, 2008; Yalcin ve ark., 2006a; Yalcin ve Aydin, 2009; Yalcin ve Ertürk., 2007; Yalcin ve Savci, 2007). Melittin ve AA'nın kardiyovasküler yanıtlarda nesfatin-1'in etki profiline benzer şekilde vazopressinerjik, sempatoadrenerjik ve renin anjiyotensin sisteminin aracılıkları olduğu rapor edilmiştir (Aydin ve Yalcin, 2008; Yalcin ve ark., 2006a; Yalcin ve Aydin, 2009; Yalcin ve Ertürk., 2007; Yalcin ve Savci, 2007). Melittin ayrıca TXA₂ ve kolinerjik nikotinik reseptörleri (Yalcin ve Erturk, 2007) ve kısmen de olsa FLA₂ ve COX enzim yolağını kullanarak da kardiyovasküler etkilerini göstermektedir (Yalcin ve ark., 2009). AA metabolitlerinden TXA₂ de melittin, AA ve nesfatin-1'in etkilerine benzer şekilde hem normotansif hem de hipotansif koşullarda kan basıncını arttırıcı bir etki oluşturarak hipotansiyonu geri döndürmektedir (Yalcin ve Savci, 2004; Yalcin ve ark., 2005a; Yalcin ve ark., 2005b; Yalcin, 2011). TXA₂ bu etkilerini MSS'de kendi reseptörleri (Yalcin ve Savci, 2004) ve kolinerjik nikotinik reseptörleri üzerinden göstermektedir (Yalcin ve ark., 2005b; Yalcin ve ark., 2006b). Bu raporlar hem merkezi nesfatinerjik sistemin hem de merkezi COX ve LOX metabolitlerinin merkezi kardiyovasküler kontrolde fonksiyonel benzerliklere sahip olduğunu ortaya koymakla birlikte, çalışmamızın sonuçları da en azından iki sistemin kardiyovasküler kontrol açısından etkileşimini doğrular niteliktedir. Bu bilgilerin yanında, merkezi kardiyovasküler kontrol açısından olmasa da nesfatin-1 ve AA metabolizması arasında bir etkileşim olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. İnsan ve fare kondrositlerinde nesfatin-1'in varlığı ve nesfatin-1'in inflamatuvar sitokinler üzerindeki etkisinin araştırıldığı *in vitro* bir çalışmada, nesfatin-1'in kondrositlerde farklı sitokinlerin üretimini uyarmasının yanı sıra, COX-2 mRNA ekspresyonunda da bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yine aynı çalışmada osteoartritli hastaların primer kondrositlerinde COX-2 gibi proinflamatuvar

ajanlardaki artışın nesfatin-1 kaynaklı olabileceği de rapor edilmiştir (Scotece ve ark., 2014). Szlachcic ve arkadaşlarının 2013'te yapmış olduğu bir çalışmada strese bağlı oluşan gastrik mukoza hasarında nesfatin-1'in koruyucu etkilere sahip olduğu ve bu etkilerin de AA ürünü olan PGE₂ aracılığı ile gerçekleştiği ortaya konmuştur. Çünkü seçici olmayan COX inhibitörü indometazin, seçici COX-1 inhibitörü SC-560 ve seçici COX-2 inhibitörü rofe-coxib ile yapılan ön tedaviler sonucunda PGE₂'nin baskılandığının gösterilmesi nesfatin-1'in gastroprotektif etkilerinde COX-PGE₂'in aracılığı olabileceğini göstermektedir (Szlachcic ve ark., 2013). Bu çalışmayı destekleyen benzer bir çalışmada, asetik asit ile oluşturulmuş deneysel ülser modelinde nesfatin-1 uygulamasının proinflamatuvar sitokin salınımını inhibe ettiği, artmış durumdaki COX-1 ve COX-2 immünreaksyonunda azalmaya yol açarak antioksidan bir etki yarattığı rapor edilmiştir. Nesfatin-1'in bu etkilerinin başta seçici COX-2 inhibitörü NS-398 olmak üzere, seçici COX-1 inhibitörü ketorolac ve seçici olmayan COX inhibitörü indometazin ön tedavileri ile baskılanmış olması nesfatin-1'in gastrik koruyucu etkilerinde COX-2 enzim yolağının aracılığı olabileceğini göstermektedir (Kolgazi ve ark., 2017).

Sonuç olarak, merkezi olarak uygulanan nesfatin-1 normal kan basıncına sahip uyanık sıçanlarda pressör ve bradikardik/taşikardik fazları içeren kardiyovasküler bir yanıtı neden olmaktadır. Ayrıca, nesfatin-1'in s.y.v. yolla enjeksiyonu, PH ekstraselüler total PG seviyesini de arttırmaktadır. İlginç olarak çalışmanın sonucu, nesfatin-1'in oluşturduğu kardiyovasküler etkilere merkezi COX enzim yolağının tamamen; COX ürünlerinden TXA₂, PGE, PGD ve PGF_{2α} ve ayrıca LOX enzim yolağının da kısmen aracılık ettiğini de ortaya koymaktadır. Sonuçta elde edilen bulgular, merkezi kardiyovasküler sistem düzenlenmesi açısından nesfatinerjik sistemin ve AA sinyal yolağının etkileşim içinde olduğunu göstermektedir.

6. KAYNAKLAR

- Ademoglu EN, Gorar S, Carlhoglu A et al (2014) Plasma nesfatin-1 levels are increased in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinology Investigation* 37: 715-719.
- Akhlaq AF, Lloyd AH (2004) Brain phospholipase A2: perspective on the history. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 71: 161-169.
- Aksu O, Aydin B, Doguc DK et al (2015) The evaluation of Nesfatin-1 levels in patients with OSAS associated with metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation* 38: 463-469.
- Algul S, Ozkan Y, Ozcelik O (2016) Serum nesfatin-1 levels in patients with different glucose tolerance levels. *Physiological research* 65: 979-985.
- Altinbas B, Topuz BB, Ilhan T et al (2014) Activation of the central histaminergic system mediates arachidonic-acid-induced cardiovascular effects. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 92: 645-654.
- Altinbas B, Topuz BB, Yilmaz MS et al (2012) The mediation of the central histaminergic system in the pressor effect of intracerebroventricularly injected melittin, a phospholipase A2 activator, in normotensive rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 87: 153-158.
- Araz O, Yilmazel UE, Dorman E et al (2015) Is there a relationship between obstructive sleep apnea syndrome severity and nesfatin-1? *Respiration* 90: 105-110.
- Ari M, Ozturk OH, Bez Y et al (2011) High plasma nesfatin-1 level in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35: 497-500.
- Aslan M, Celik O, Celik N et al (2012) Cord blood nesfatin-1 and apelin-36 levels in gestational diabetes mellitus. *Endocrine* 41: 424-429.
- Ateufack G, Domgnim-Mokam EC, Mbiantcha M et al (2015) Gastroprotective and ulcer healing effects of piptadeniastrum Africanum on experimentally induced gastric ulcers in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 15: 214.
- Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M et al (2010) Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport* 21: 1008-1011.
- Averill DB, Diz DI (2000) Angiotensin peptides and baroreflex control of sympathetic outflow: Pathways and mechanisms of the medulla oblongata. *Brain Research Bulletin* 51: 119-128.
- Ayada C, Turgut G, Turgut S et al (2015) The effect of chronic peripheral nesfatin-1 application on blood pressure in normal and chronic restraint stressed rats: related with circulating level of blood pressure regulators. *General physiology and biophysics* 34: 81-88.
- Aydin B, Guvenc G, Altinbas B et al (2018) Modulation of nesfatin-1-induced cardiovascular effects by the central cholinergic system. *Neuropeptides* 70: 9-15.
- Aydin C, Yalcin M (2008) Peripheral mechanisms involved in the pressor and bradycardic effects of centrally administered arachidonic acid. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 78: 361-366.

- Aydin S (2013) Role of NUCB2/nesfatin-1 as a possible biomarker. *Current pharmaceutical design* 19: 6986-6992.
- Aydin S, Dag E, Ozkan Y et al (2011) Time-dependent changes in the serum levels of prolactin, nesfatin-1 and ghrelin as a marker of epileptic attacks young male patients. *Peptides* 32: 1276-1280.
- Ayral N (1978) *Anatomi ve Fizyoloji, Kan ve Dolaşım Fizyolojisi*. Sayı: 51, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, s: 9-10.
- Banerjee S, Chaturvedi CM (2015) Nesfatin-1: localization and expression in avian gonads and its modulation by temporal phase relation of neural oscillations in female Japanese quail, *Coturnix japonica*. *General and comparative endocrinology* 224: 205-215.
- Baskin DG, Kim F, Gelling RW et al (2010) A new oxytocin-saporin cytotoxin for lesioning oxytocin-receptive neurons in the rat hindbrain. *Endocrinology* 151: 4207-4213.
- Başar O, Akbal E, Köklü S et al (2012) A novel appetite peptide, nesfatin-1 in patients with non-alcoholic fatty liver disease *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 72: 479-483.
- Bonnet MS, Djelloul M, Tillement V et al (2013b) Central NUCB2/nesfatin-1-expressing neurones belong to the hypothalamic-brainstem circuitry activated by hypoglycaemia. *Journal of neuroendocrinology* 25: 1-13.
- Bonnet MS, Ouelaa W, Tillement V et al (2013a) Gastric distension activates NUCB2/nesfatin-1-expressing neurons in the nucleus of the solitary tract. *Regulatory peptides* 187: 17-23.
- Brailoiu GC, Deliu E, Tica AA et al (2013) Nesfatin-1 activates cardiac vagal neurons of nucleus ambiguus and elicits bradycardia in conscious rats. *Journal of neurochemistry* 126: 739-748.
- Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E et al (2007) Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. *Endocrinology* 148: 5088-5094.
- Brzozowski T, Magierowska K, Magierowski M et al (2017) Recent Advances in the Gastric Mucosal Protection Against Stress-induced Gastric Lesions. Importance of Renin-angiotensin Vasoactive Metabolites, Gaseous Mediators and Appetite Peptides. *Current Pharmaceutical Design* 23: 3910-3922.
- Bugasjski J (1996) Role of prostaglandins in the stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by adrenergic and neurohormone systems. *Journal of physiology and pharmacology* 47: 559-575.
- Bundzikova-Osacka J, Ghosal S, Packard BA et al (2015) Role of nucleus of the solitary tract noradrenergic neurons in post-stress cardiovascular and hormonal control in male rats. *Stress* 18: 221-232.
- Calder PC (2015) Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta* 1851: 469-484.
- Camara NO, Martins JO, Landgraf RG et al (2009) Emerging roles for eicosanoids in renal diseases. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 18: 21-27.
- Campos F, Rellan S, Duran R et al (2008) Evaluation of in vivo and in vitro recovery rate of anatoxin-a through the microdialysis probe. *Toxicon* 52: 817-823.
- Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N (2019) Arachidonic Acid Derived Lipid Mediators Influence Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection and Pathogenesis. *Frontiers in microbiology* 10: 358.

- Chauhan G, Roy K, Kumar G et al (2019) Distinct influence of COX-1 and COX-2 on neuroinflammatory response and associated cognitive deficits during high altitude hypoxia. *Neuropharmacology* 146: 138-148.
- Chiavarelli M, Moncada S, Mullane KM (1982) Prostacyclin can either increase or decrease heart rate depending on the basal state. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 75: 243-249.
- Chung Y, Jung E, Kim H et al (2013) Expression of Nesfatin-1/NUCB2 in Fetal, Neonatal and Adult Mice. *Balsaenggwa Saengsig* 17: 461-7.
- Chung Y, Kim J, Im E et al (2015) Progesterone and 17 β -estradiol regulate expression of nesfatin-1/NUCB2 in mouse pituitary gland. *Peptides* 63: 4-9.
- Ciftci K, Guvenc G, Bas A et al (2019a) Effect of Central and Peripheral Injected Nesfatin-1 on Electrocardiography in Rats. *Journal of Research in Veterinary Medicine* 38: 10-17.
- Ciftci K, Guvenc G, Kasikci E et al (2019b) Centrally and peripherally injected nesfatin-1-evoked respiratory responses. *Respiratory physiology & neurobiology* 267: 6-11.
- Claar D, Hartert TV, Peebles Rs Jr (2015) The role of prostaglandins in allergic lung inflammation and asthma. *Expert Review of Respiratory Medicine* 9: 55-72.
- Conte MR (2003) Gender differences in the neurohumoral control of the cardiovascular system. *Italian Heart Journal: Official Journal of the Italian Federation of Cardiology* 4: 367-370.
- Costanzo LS (2014) *Physiology*. 5th Edition, Elsevier Press, Philadelphia, pp: 113.
- Dampney RA, Coleman MJ, Fontes MA et al (2002) Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology* 29: 261-268.
- De Jonge HW, Dekkers DH, Lamers JM (1996) Polyunsaturated fatty acids and signalling via phospholipase C-beta and A2 in myocardium. *Molecular and Cellulae Biochemistry* 157: 199-210.
- Deniz R, Gurates B, Aydin S et al (2012) Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 42: 694-699.
- Ding S, Qu W, Dang S et al (2015) Serum nesfatin-1 is reduced in type 2 diabetes mellitus patients with peripheral arterial disease. *Medical Science Monitor* 21: 987-991.
- Dong J, Xu H, Xu H et al (2013) Nesfatin-1 stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in STZ-induced type 2 diabetic mice. *PLoS One* 8: e83397.
- Dore R, Levata L, Gachkar S et al (2017a) The thermogenic effect of nesfatin-1 requires recruitment of the melanocortin system. *The Journal of endocrinology* 235: 111-122.
- Dore R, Levata L, Lehnert H et al (2017b) Nesfatin-1: functions and physiology of a novel regulatory peptide. *The Journal of endocrinology* 232: 45-65.
- Erdoş B, Clifton RR, Liu M et al (2015) Novel mechanism within the paraventricular nucleus reduces both blood pressure and hypothalamic pituitary-adrenal axis responses to acute stress. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 309: 634-645.
- Erkan LG, Altinbas B, Guvenc G et al (2015) Brain thromboxane A2 via arachidonic acid cascade induces the hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation in rats. *Autonomic Neuroscience* 189: 50-55.

- Erkan LG, Altinbas B, Guvenc G et al (2017) The acute cardiorespiratory effects of centrally injected arachidonic acid; the mediation of prostaglandin E, D and F2 α . *Respiratory Physiology & Neurobiology* 242: 117-124.
- Erkan LG, Guvenc G, Altinbas B et al (2016) The effects of centrally injected arachidonic acid on respiratory system: Involvement of cyclooxygenase to thromboxane signaling pathway. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 225: 1-7.
- Feijoo-Bandin S, Rodriguez-Penas D, Garcia-Rua V et al (2016) Nesfatin-1: a new energy-regulating peptide with pleiotropic functions. Implications at cardiovascular level. *Endocrine* 52: 11-29.
- Feletou M, Vanhoutte PM, Verbeuren TJ (2010) The thromboxane/endoperoxide receptor (TP): the common villain. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 55: 317-332.
- Feng H, Wang Q, Guo F et al (2017) Nesfatin-1 influences the excitability of gastric distension-responsive neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus of rats. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 66: 335-344.
- Folgueira C, Barja-Fernandez S, Prado L et al (2017) Pharmacological inhibition of cannabinoid receptor 1 stimulates gastric release of nesfatin-1 via the mTOR pathway. *World journal of gastroenterology* 23: 6403-6411.
- Foo KS, Brauner H, Ostenson CG et al (2010) Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state. *The Journal of endocrinology* 204: 255-263.
- Foo KS, Brismar H, Broberger C (2008) Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience* 156: 563-579.
- Fort P, Salvart D, Hanriot L et al (2008) The satiety molecule nesfatin-1 is co-expressed with melanin concentrating hormone in tuberal hypothalamic neurons of the rat. *Neuroscience* 155: 174-181.
- Fujimori K (2012) Prostaglandins as PPAR modulators in adipogenesis. *PPAR Research* 2012: 8-8.
- Funk CD, FitzGerald GA (2007) COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 50: 470-479.
- Gaigé S, Bonnet MS, Tardivel C et al (2013) c-Fos immunoreactivity in the pig brain following deoxynivalenol intoxication: focus on NUCB2/nesfatin-1 expressing neurons. *Neurotoxicology* 34 135-149.
- Gao S, Guo F, Sun X et al (2017) The inhibitory effects of nesfatin-1 in ventromedial hypothalamus on gastric function and its regulation by nucleus accumbens. *Frontiers in physiology* 7: 634.
- Gao X, Zhang K, Song M et al (2016) Role of nesfatin-1 in the reproductive axis of male rat. *Scientific reports* 6: 32877.
- Garcia-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F et al (2010a) Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in euroendocrine regulation. *Journal of molecular endocrinology* 45: 281-290.
- Garcia-Galiano D, Navarro VM, Roa J et al (2010b) The anorexigenic neuropeptide, nesfatin-1, is indispensable for normal puberty onset in the female rat. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 30: 7783-7792.

- Garcia-Galiano D, Pineda R, Ilhan T et al (2012) Cellular distribution, regulated expression, and functional role of the anorexigenic peptide, NUCB2/nesfatin-1, in the testis. *Endocrinology* 153: 1959-1971.
- Ge JF, Xu YY, Qin G et al (2015) Nesfatin-1, a potent anorexic agent, decreases exploration and induces anxiety-like behavior in rats without altering learning or memory. *Brain Research* 1629: 171-181.
- Goebel M, Stengel A, Wang L et al (2009a) Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neuroscience Letter* 452: 241-246.
- Goebel M, Stengel A, Wang L et al (2009b) Restraint stress activates nesfatin-1-immunoreactive brain nuclei in rats. *Brain research* 1300: 114-124.
- Goebel M, Stengel A, Wang L et al (2011) Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals. *Peptides* 32: 36-43.
- Goebel-Stengel M, Wang L (2013) Central and Peripheral Expression and Distribution of NUCB2/nesfatin-1. *Current Pharmaceutical Design* 19: 6935-6940.
- Goebel-Stengel M, Wang L, Stengel A et al (2011) Localization of nesfatin-1 neurons in the mouse brain and functional implication. *Brain Research* 1396: 20-34.
- Gonzalez R, Kerbel B, Chun A et al (2010) Molecular, cellular and physiological evidences for the anorexigenic actions of nesfatin-1 in goldfish. *PLoS ONE* 5: e15201.
- Gonzalez R, Perry RL, Gao X et al (2011b) Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats. *Endocrinology* 152: 3628-3637.
- Gonzalez R, Reingold BK, Gao X et al (2011a) Nesfatin-1 exerts a direct, glucose-dependent insulinotropic action on mouse islet beta- and MIN6 cells. *The Journal of endocrinology* 208: 9-16.
- Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S (2009) Pancreatic beta cells colocalize insulin and nesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochemical and biophysical research communications* 381: 643-648.
- Gotoh K, Masaki T, Chiba S et al (2013) Nesfatin-1, corticotropin-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and neuronal histamine interact in the hypothalamus to regulate feeding behavior. *Journal of Neurochemistry* 124: 90-99.
- Granjeiro EM, Marroni SS, Martins-Dias DP et al (2014) Behavioral and cardiorespiratory responses to bilateral microinjections of oxytocin into the central nucleus of amygdala of Wistar rats, an experimental model of compulsion. *PLoS One* 9: e99284.
- Greene ER, Huang S, Serhan N et al (2011) Regulation of inflammation in cancer by eicosanoids. *Prostaglandins Other Lipid Mediators* 96: 27-36.
- Guo FF, Xu L, Gao SL et al (2015) The effects of nesfatin-1 in the paraventricular nucleus on gastric motility and its potential regulation by the lateral hypothalamic area in rats. *Journal of neurochemistry* 132: 266-275.
- Guvenc G, Altinbas A, Kasikci E et al (2019) Contingent role of phoenixin and nesfatin-1 on secretions of the male reproductive hormones. *Andrologia* 51: e13410.

- Guyenet PG (2006) The sympathetic control of blood pressure. *Nature Reviews Neuroscience* 7: 335-346.
- Hao CM, Breyer MD (2008) Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annual Review of Physiology* 70: 357-377.
- Hatef A, Shajan S, Unniappan S (2015) Nutrient status modulates the expression of nesfatin-1 encoding nucleobindin 2A and 2B mRNAs in zebrafish gut, liver and brain. *General and comparative endocrinology* 215: 51-60.
- Hatef A, Unniappan S (2017) Gonadotropin-releasing hormone, kisspeptin, and gonadal steroids directly modulate nucleobindin-2/nesfatin-1 in murine hypothalamic gonadotropin-releasing hormone neurons and gonadotropes. *Biology of reproduction* 96: 635-651.
- Heidarzadeh H, Zendehdel M, Babapour V et al (2018) The effect of nesfatin-1 on food intake in neonatal chicks: role of CRF1/CRF2 and H1/ H3 receptors. *Veterinary research communications* 42: 39-47.
- Hindmarch C, Fry M, Yao ST et al (2008) Microarray analysis of the transcriptome of the subfornical organ in the rat: regulation by fluid and food deprivation. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 295: 1914-1920.
- Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A et al (2015) Sex-specific regulation of NUCB2/nesfatin-1: differential implication in anxiety in obese men and women. *Psychoneuroendocrinology* 60: 130-137.
- Hofmann T, Stengel A, Ahnis A et al (2013) NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoneuroendocrinology* 38: 2502-2510.
- Inhoff T, Stengel A, Peter et al (2010) Novel insight in distribution of nesfatin-1 and phospho-mTOR in the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats. *Peptides* 31: 257-262.
- Ito S, Sved AF (1996) Blockade of angiotensin receptors in rat rostral ventrolateral medulla removes excitatory vasomotor tone. *American Journal of Physiology* 270: 1317-1323.
- Janot JM, Van-Guilder GP (2015) Cardiovascular system. Editors: Porcari J, Bryant C, Comana F, *Exercise Physiology*. 4th Edition, F.A Davis Company, Philadelphia, pp: 162.
- Japundzic-Zigon N (2013) Vasopressin and oxytocin in control of the cardiovascular system. *Current neuropharmacology* 11: 218-230.
- Jego S, Salvert D, Renouard L et al (2012) Tuberal hypothalamic neurons secreting the satiety molecule Nesfatin-1 are critically involved in paradoxical (REM) sleep homeostasis. *PLoS ONE* 7: e52525.
- Jia FY, Li XL, Li TN et al (2013) Role of nesfatin-1 in a rat model of visceral hypersensitivity. *World Journal of Gastroenterology* 19: 3487-3493.
- Jiang S, Zhou W, Zhang X et al (2016) Developmental expression and distribution of nesfatin-1/NUCB2 in the canine digestive system. *Acta histochemica* 118: 90-96.
- Kawabe T, Kawabe K, Sapru HN (2012) Cardiovascular responses to chemical stimulation of the hypothalamic arcuate nucleus in the rat: role of the hypothalamic paraventricular nucleus. *PLoSOne* 7: e45180.
- Kawashima S, Sakihara S, Kageyama K et al (2008) Corticotropin-releasing factor (CRF) is involved in the acute anorexic effect of alpha-melanocyte-stimulating hormone: a study using CRF deficient mice. *Peptides* 29: 2169-2174.

- Kayaalp O (2002) Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 10. Baskı, Pelikan Kitabevi, Ankara, s: 41-42.
- Kayaalp O (2012) Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 3. Baskı, Pelikan Kitabevi, Ankara, s: 1-2.
- Kerbel B, Unniappan S (2012) Nesfatin-1 suppresses energy intake, co-localises ghrelin in the brain and gut, and alters ghrelin, cholecystokinin and orexin mRNA expression in goldfish. *Journal of Neuroendocrinology* 24: 366-377.
- Khan M, Fraser A (2012) Cox-2 inhibitors and the risk of cardiovascular thrombotic events. *Irish Medical Journal* 105: 119-121.
- Kim J, Chung Y, Kim H et al (2014) The tissue distribution of nesfatin-1/NUCB2 in mouse. *Development & reproduction* 18: 301-309.
- Kirchheim HR (1976) Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiological reviews* 56: 100-176.
- Kishi T, Aschkenasi CJ, Lee CE et al (2003) Expression of melanocortin 4 receptor mRNA in the central nervous system of the rat. *The Journal of comparative neurology* 457: 213-235.
- Kohno D, Nakata M, Maejima Y et al (2008) Nesfatin-1 Neurons in Paraventricular and Supraoptic Nuclei of the Rat Hypothalamus Coexpress Oxytocin and Vasopressin and Are Activated by Refeeding. *Endocrinology* 149: 1295-1301.
- Kolgazi M, Ozdemir-Kumral ZN, Cantali-Ozturk C et al (2017) Anti-inflammatory effects of nesfatin-1 on acetic acid-induced gastric ulcer in rats: involvement of cyclo-oxygenase pathway. *Journal of Physiology and Pharmacology* 68: 765-777.
- Kopp BT, Thompson R, Kim J et al (2019) Secondhand smoke alters arachidonic acid metabolism and inflammation in infants and children with cystic fibrosis. *Thorax* 74: 237-246.
- Kovalyova O, Ashcheulova T, Demydenko A et al (2017) Nesfatin-1 activity in patients with essential hypertension and prediabetes, type 2 diabetes. *Georgian medical news* 263: 44-49.
- Könczöl K, Bodnar I, Zelena D et al (2010) Nesfatin-1/NUCB2 may participate in the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. *Neurochemistry International* 57: 189-197.
- Könczöl K, Pinter O, Ferenczi S et al (2012) Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature. *International journal of obesity : journal of the International Association for the Study of Obesity* 36: 1514-1521.
- Kuksis M, Ferguson AV (2014) Cellular actions of nesfatin-1 in the subfornical organ. *Journal of Neuroendocrinology* 26: 237-246.
- Lawrance AJ, Jarrott B (1996) Neurochemical modulation of cardiovascular control in the nucleus tractus solitarius. *Progress in Neurobiology* 48: 21-53.
- Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Hämäläinen M et al (2014) Adipokines NUCB2/nesfatin-1 and visfatin as novel inflammatory factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators of Inflammation* 2014, 232167.
- Lents CA, Barb CR, Hausman GJ et al (2013) Effects of nesfatin-1 on food intake and LH secretion in prepubertal gilts and genomic association of the porcine NUCB2 gene with growth traits. *Domestic animal endocrinology* 45: 89-97.
- Li Z, Gao L, Tang H et al (2013b) Peripheral effects of nesfatin-1 on glucose homeostasis. *PLoS One* 8: e71513.

- Li Z, Xu G, Li Y et al (2012) mTOR-dependent modulation of gastric nesfatin-1/NUCB2. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* 29: 493-500.
- Li ZL, Xu L, Sun XR et al (2013a) Central nesfatin-1 influences the excitability of ghrelin-responsive gastric distension neurons in the arcuate nucleus and reduces gastric motility in rats. *The European journal of neuroscience* 38: 3636-3643.
- Lima IV, Bastos LF, Limborço-Filho M et al (2012) Role of prostaglandins in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *Mediators of Inflammation* 2012: 946813.
- Lipski J, Kanjhan R, Kruszewska B et al (1996) Properties of presympathetic neurones in the rostral ventrolateral medulla in the rat: an intracellular study "in vivo". *Journal of Physiology* 490: 729-744.
- Lu L, Liu Z, Huang M et al (2003) Dopamine-dependent responses to cocaine depend on corticotropin-releasing factor receptor subtypes. *Journal of neurochemistry* 84: 1378-1386.
- Lu QB, Wang HP, Tang ZH et al (2018) Nesfatin-1 functions as a switch for phenotype transformation and proliferation of VSMCs in hypertensive vascular remodeling *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease* 1864: 2154-2168.
- Luppi PH, Gervasoni D, Verret L et al (2006) Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *Journal of Physiology* 100: 271-283.
- Machhada AA, Ang R, Ackland GL et al (2015) Control of ventricular excitability by neurons of the dorsal motor nucleus of the vagus nerve. *Heart Rhythm* 12: 2285-2293.
- Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S et al (2009) Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metabolism* 10: 355-365.
- Malysz-Cymborska I, Andronowska A (2015) Ovarian stimulation with human chorionic gonadotropin and equine chorionic gonadotropin affects prostacyclin and its receptor expression in the porcine oviduct. *Domestic Animal Endocrinology* 53: 17-25.
- Matsumura K, Tsuchihashi T, Abe I et al (2002) Central alpha-melanocyte-stimulating hormone acts at melanocortin-4 receptor to activate sympathetic nervous system in conscious rabbits. *Brain Research* 948: 145-148.
- Meleine M, Melchior C, Prinz P et al (2017) Gastrointestinal peptides during chronic gastric electrical stimulation in patients with intractable vomiting. *Neuromodulation* 20: 774-782.
- Merali Z, Cayer C, Kent P et al (2008) Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology* 201: 115-123.
- Micheline LC, Marcelo MC, Amico J et al (2003) Oxytocinergic regulation of cardiovascular function: studies in oxytocin-deficient mice. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 284: 2269-2276.
- Mimee A, Smith PM, Ferguson AV (2012) Nesfatin-1 influences the excitability of neurons in the nucleus of the solitary tract and regulates cardiovascular function. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 302: 1297-1304.

- Mochizuki N, Kwon YG (2008) 15-lipoxygenase-1 in the vasculature: expanding roles in angiogenesis. *Circulation Research* 102: 143-145.
- Mohan H, Unniappan S (2012) Ontogenic pattern of nucleobindin-2/nesfatin-1 expression in the gastroenteropancreatic tissues and serum of sprague dawley rats. *Regulatory peptides* 175: 61-69.
- Mohebbi H, Nourshahi M, Ghasemikaram M et al (2015) Effects of exercise at individual anaerobic threshold and maximal fat oxidation intensities on plasma levels of nesfatin-1 and metabolic health biomarkers. *Journal of Physiology and Biochemistry* 71: 79-88.
- Molloy GY, Rattray M, Williams RJ (1998) Genes encoding multiple forms of phospholipase A2 are expressed in rat brain. *Neuroscience Letters* 258: 139-142.
- Moreau JM, Ciriello J (2013) Nesfatin-1 induces Fos expression and elicits dipsogenic responses in subfornical organ. *Behavioural brain research* 250: 343-350.
- Mori Y, Shimizu H, Kushima H et al (2017) Increased blood pressure in nesfatin/nucleobindin-2-transgenic mice. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension* 40: 861-867.
- Mortazavi S, Gonzalez R, Ceddia R et al (2015) Long-term infusion of nesfatin-1 causes a sustained regulation of whole-body energy homeostasis of male Fischer 344 rats. *Frontiers in cell and developmental biology* 3: 22.
- Morton KA, Hargreaves L, Mortazavi S et al (2018) Tissue-specific expression and circulating concentrations of nesfatin-1 in domestic animals. *Domestic animal endocrinology* 65: 56-66.
- Nagai M, Hoshida S, Kario K (2010) The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *Journal of the American Society of Hypertension: JASH* 4: 174-182.
- Nakata M, Gantulga D, Santoso P et al (2016) Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 supports oxytocin and vasopressin neurons to control feeding behavior and fluid balance in male mice. *Endocrinology* 157: 2322-2332.
- Nakata M, Gantulga D, Santoso P et al (2016) Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 supports oxytocin and vasopressin neurons to control feeding behavior and fluid balance in male mice. *Endocrinology* 157: 2322-2332.
- Niv Y, Banic M (2014) Gastric barrier function and toxic damage. *Digestive Diseases* 32: 235-242.
- Nozawa S, Kimura T, Kurishima M et al (2016) Analyses of a satiety factor NUCB2/nesfatin-1; gene expressions and modulation by different dietary components in dogs. *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science* 78: 411-417.
- Oh-I S, Shimizu H, Satoh T et al (2006) Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 443: 709-712.
- Okere B, Xu L, Roubos EW et al (2010) Restraint stress alters the secretory activity of neurons co-expressing urocortin-1, cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide and nesfatin-1 in the mouse Edinger-Westphal nucleus. *Brain Research* 1317: 92-99.
- Osaki A, Shimizu H (2014) Peripheral administration of nesfatin-1 increases blood pressure in mice. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension* 37: 185-186.

- Pajolla GP, deAguiar-Correa FM (2004) Cardiovascular responses to the injection of L-glutamate in the lateral hypothalamus of unanesthetized or anesthetized rats. *Autonomic Neuroscience* 116: 19-29.
- Palasz A, Krzystanek M, Worthington J et al (2012) Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides* 46: 105-112.
- Palasz A, Rojczyk E, Bogus K et al (2015) The novel neuropeptide phoenixin is highly co-expressed with nesfatin-1 in the rat hypothalamus, an immunohistochemical study. *Neuroscience Letter* 592: 17-21.
- Pan W, Hsueh H, Kastin AJ (2007) Nesfatin-1 crosses the blood–brain barrier without saturation. *Peptides* 28: 2223-2228.
- Papp RS, Palkovits M (2014) Brainstem projections of neurons located in various subdivisions of the dorsolateral hypothalamic area-an anterograde tract-tracing study. *Frontiers in Neuroanatomy* 8: 34.
- Piotrowska-Tomala KK, Bah MM, Jankowska K et al (2015) Lipopolysaccharides, cytokines, and nitric oxide affect secretion of prostaglandins and leukotrienes by bovine mammary gland during experimentally induced mastitis in vivo and in vitro. *Domestic Animal Endocrinology* 52: 90-99.
- Price CJ, Hoyda TD, Samson WK et al (2008a) Nesfatin-1 Influences the Excitability of Paraventricular Nucleus Neurons. *Journal of Neuroendocrinology* 20: 245-250.
- Price CJ, Samson WK, Ferguson AV (2008b) Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus. *Brain Research* 1230: 99-106.
- Price TO, Samson WK, Niehoff ML et al (2007) Permeability of the blood–brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides* 28: 2372-2381.
- Prinz P, Goebel-Stengel M, Teuffel P et al (2016) Peripheral and central localization of the nesfatin-1 receptor using autoradiography in rats. *Biochemical and biophysical research communications* 470: 521-527.
- Prinz P, Stengel A (2016) Expression and regulation of peripheral NUCB2/nesfatin-1. *Current Opinion in Pharmacology* 31: 25-30.
- Pyner S (2009) Neurochemistry of the paraventricular nucleus of the hypothalamus: implications for cardiovascular regulation. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 38: 197-208.
- Rae SA, Davidson EM, Smith MJ (1982) Leukotriene B₄, an inflammatory mediator in gout. *Lancet* 2: 1122-1124.
- Rahman MS, Syeda PK, Khan F et al (2013) Cultured preadipocytes undergo stable transfection with cyclooxygenase-1 in the antisense direction accelerate adipogenesis during the maturation phase of adipocytes. *Applied Biochemistry and Biotechnology* 171: 128-144.
- Rakhila H, Bourcier N, Akoum A et al (2015) Abnormal Expression of Prostaglandins E₂ and F_{2α} Receptors and Transporters in Patients with Endometriosis. *BioMed Research International* 2015: 808146.
- Ramaekers D, Beckers F, Demeulemeester H et al (2002) Effects of melanocortins on cardiovascular regulation in rats. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 29: 549-558.
- Ramage AG, Villalon CM (2008) 5-hydroxytryptamine and cardiovascular regulation. *Trends in Pharmacological Sciences* 29: 472-481.

- Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE et al (2010) Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology* 151: 3169-3180.
- Rand AA, Barnych B, Morisseau C et al (2017) Cyclooxygenase-derived proangiogenic metabolites of epoxyeicosatrienoic acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114: 4370-4375.
- Rinaldo-Matthis A, Haeggström JZ (2010) Structures and mechanisms of enzymes in the leukotriene cascade. *Biochimie* 92: 676-681.
- Rios A, Vargas-Robles H, Gamez-Mendez AM et al (2012) Cyclooxygenase-2 and kidney failure. *Prostaglandins Other Lipid Mediators* 98: 86-90.
- Riva M, Nitert MD, Voss U et al (2011) Nesfatin-1 stimulates glucagon and insulin secretion and beta cell NUCB2 is reduced in human type 2 diabetic subjects. *Cell and tissue research* 346: 393-405.
- Ross CA, Ruggiero DA, Park DH et al (1984) Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopressin. *Journal of Neuroscience* 4: 474-494.
- Sabatier N, Caquineau C, Douglas AJ et al (2003) Oxytocin released from magnocellular dendrites: a potential modulator of alpha-melanocyte-stimulating hormone behavioral actions *Annals of the New York Academy of Sciences* 994: 218-224.
- Santoso P, Nakata M, Shiizaki K et al (2017) Fibroblast growth factor 21, assisted by elevated glucose, activates paraventricular nucleus NUCB2/nesfatin-1 neurons to produce satiety under fed states. *Scientific reports* 7: 45819.
- Schalla MA, Stengel A (2018) Current Understanding of the Role of Nesfatin-1. *Journal of the Endocrine Society* 2: 1188-1206.
- Schrör K, Bretschneider E, Fischer K et al (2010) Thrombin receptors in vascular smooth muscle cells - function and regulation by vasodilatory prostaglandins. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 103: 884-890.
- Schrör K, Rauch BH (2015) Aspirin and lipid mediators in the cardiovascular system. *Prostaglandins Other Lipid Mediators* 1098-8823: 30005-30008.
- Scotece M, Conde J, Abella V et al (2014) NUCB2/nesfatin-1: a new adipokine expressed in human and murine chondrocytes with pro-inflammatory properties, an in vitro study. *Journal of Orthopaedic Research* 32: 653-660.
- Seale JP, Rand AA, Barnych B et al (1981) Prostaglandins, slow-reacting substances (leukotrienes) and the lung. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 11: 550-557.
- Sedbazar U, Ayush EA, Maejima Y et al (2014) Neuropeptide Y and α -melanocyte-stimulating hormone reciprocally regulate nesfatin-1 neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Neuroreport* 25: 1453-1458.
- Seon S, Jeon D, Kim H et al (2017) Testosterone regulates NUCB2 mRNA expression in male mouse hypothalamus and pituitary gland. *Development & reproduction* 21: 71-78.
- Sharp DB, Wang X, Mendelowitz D (2014) Dexmedetomidine decreases inhibitory but not excitatory neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Brain Research* 1574: 1-5.
- Shen P, Han Y, Cai B et al (2015) Decreased levels of serum nesfatin-1 in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Breathing* 19: 515-522.

- Shimizu H, Arima H, Ozawa Y et al (2010) Glucocorticoids increase NPY gene expression in the arcuate nucleus by inhibiting mTOR signaling in rat hypothalamic organotypic cultures. *Peptides* 31: 145-149.
- Shimizu H, Oh IS, Hashimoto K et al (2009) Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 150: 662-671.
- Simmons DL, Botting RM, Hla T (2004) Cyclooxygenase isozymes: The biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacological Reviews* 56: 387-437.
- Singh NK, Rao GN (2019) Emerging role of 12/15-Lipoxygenase (ALOX15) in human pathologies. *Progress in Lipid Research* 73: 28-45.
- Siren AL (1982a) Central cardiovascular and thermal effects of prostaglandin E2 in rats. *Acta Physiologica Scandinavica* 116: 229-234.
- Siren AL (1982b) Central cardiovascular and thermal effects of prostaglandin D2 in rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine* 8: 349-359.
- Siren AL (1982c) Differences in the central actions of arachidonic acid and prostaglandin F2 a between spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Life Science* 30: 503-513.
- Sperling RI, Benincaso AI, Knoell CT et al (1993) Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *Journal of Clinical Investigation* 91: 651-660.
- Stengel A (2015) Nesfatin-1 - More than a food intake regulatory peptide. *Peptides* 72: 175-83.
- Stengel A, Goebel M, Wang L et al (2009b) Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology* 150: 4911-4919.
- Stengel A, Goebel M, Wang L et al (2010) Abdominal surgery activates nesfatin-1 immunoreactive brain nuclei in rats. *Peptides* 31: 263-270.
- Stengel A, Goebel M, Yakubov I et al (2009a) Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 150: 232-238.
- Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M et al (2013) Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and cell biology* 139: 909-918.
- Stenson WF (2014) The universe of arachidonic acid metabolites in inflammatory bowel disease: can we tell the good from the bad? *Current Opinion in Gastroenterology* 30: 347-351.
- Stornetta R, Spirovski D, Moreira TS et al (2009) Galanin is a selective marker of the retrotrapezoid nucleus in rats. *Journal of Comparative Neurology* 512: 373-383.
- Su Y, Zhang J, Tang Y et al (2010) The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. *Biochemical and biophysical research communications* 391: 1039-1042.
- Sved AF, Ito S (1999) Pharmacological profile of the depressor response elicited by injection of SarThran into the rat rostral ventrolateral medulla. *FASEB Journal* 13: 213.
- Swan CE, Breyer RM (2011) Prostaglandin E2 modulation of blood pressure homeostasis: studies in rodent models. *Prostaglandins Other Lipid Mediators* 96: 10-13.

- Swanson LW, Sawchenko PE (1983) Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annual Review of Neuroscience* 6: 269-324.
- Szlachcic A, Sliwowski Z, Krzysiek-Maczka G et al (2013) New satiety hormone nesfatin-1 protects gastric mucosa against stress-induced injury: mechanistic roles of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and vanilloid receptors. *Peptides* 49: 9-20.
- Şengül Ö, Dilbaz B, Halıcı Z (2014) Decreased serum nesfatin-1 levels in endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 177: 34-37.
- Tan BK, Hallschmid M, Kern W et al (2011) Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96: 669-673.
- Tanida M, Gotoh H, Yamamoto N et al (2015) Hypothalamic Nesfatin-1 Stimulates Sympathetic Nerve Activity via Hypothalamic ERK Signaling. *Diabetes* 64: 3725-3736.
- Tanida M, Mori M (2011) Nesfatin-1 stimulates renal sympathetic nerve activity in rats. *NeuroReport* 22: 309-312.
- Tassoni D, Kaur G, Weisinger RS et al (2008) The role of eicosanoids in the brain. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 1: 220-228.
- Tohma Y, Akturk M, Altinova A et al (2015) Circulating Levels of Orexin-A, Nesfatin-1, Agouti-Related Peptide, and Neuropeptide Y in Patients with Hyperthyroidism. *Thyroid* 25: 776-783.
- Tuncer S, Banerjee S (2015) Eicosanoid pathway in colorectal cancer: Recent updates. *World Journal of Gastroenterology* 21: 11748-11766.
- Van Dorp DA (1975) Essential fatty acid metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society* 34: 279-286.
- Vane JR, Bakhle YS, Botting RM (1998) Cyclooxygenases 1 and 2. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 38: 97-120.
- Varricchio E, Russolillo MG, Russo F et al (2014) Expression and immunohistochemical detection of nesfatin-1 in the gastrointestinal tract of Casertana pig. *Acta histochemica* 116: 583-587.
- Vas S, Adori C, Konczol K et al (2013) Nesfatin-1/NUCB2 as a potential new element of sleep regulation in rats. *PLoS ONE* 8: e59809.
- Wang Q, Guo F, Sun X et al (2014) Effects of exogenous nesfatin-1 on gastric distensionsensitive neurons in the central nucleus of the amygdala and gastric motility in rats. *Neurosci Letter* 582: 65-70.
- Wang Y, Li Z, Zhang X et al (2016) Nesfatin-1 promotes brown adipocyte phenotype. *Scientific reports* 6: 34747.
- Watanabe A, Mochiki E, Kimura A et al (2015) Nesfatin-1 suppresses gastric contractions and inhibits interdigestive migrating contractions in conscious dogs. *Digestive diseases and sciences* 60: 1595-1602.
- Xia ZF, Fritze DM, Li JY et al (2012) Nesfatin-1 inhibits gastric acid secretion via a central vagal mechanism in rats. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 303: 570-577.
- Xu L, Bloem B, Gaszner B et al (2010) Stress-related changes in the activity of cocaine- and amphetamine-regulated transcript and nesfatin neurons in the

- midbrain non-preganglionic Edinger-Westphal nucleus in the rat. *Neuroscience* 170: 478-488
- Xu L, Wang H, Gong Y et al (2017) Nesfatin-1 regulates the lateral hypothalamic area melanin-concentrating hormone-responsive gastric distension-sensitive neurons and gastric function via arcuate nucleus innervation. *Metabolism* 67: 14-25.
- Xu L, Wang Q, Guo F et al (2015) Nesfatin-1 signaling in the basom edial amygdala modulates the gastric distension-sensitive neurons discharge and decreases gastric motility via melanocortin 3/4 receptors and modified by the arcuate nucleus. *European journal of pharmacology* 764: 164-172.
- Yalcin M (2011) Central mechanism underlying pressor and bradycardic effect of intracerebroventricularly injected arachidonic acid. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 89: 127-133.
- Yalcin M, Ak F, Ertürk M (2006a) The role of central thromboxane A2 in cardiovascular effects of a phospholipase A2 activator melittin administered intracerebroventricularly in normotensive conscious rats. *Neuropeptides* 40: 207-212.
- Yalcin M, Aydin C (2009) Cardiovascular effects of centrally administered arachidonic acid in haemorrhage-induced hypotensive rats: investigation of a peripheral mechanism. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology* 36: 447-453.
- Yalcin M, Aydin C, Savci V (2009) Cardiovascular effect of peripheral injected melittin in normotensive conscious rats: Mediation of the central cholinergic system. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 81: 341-347.
- Yalcin M, Cavun S, Yilmaz M et al (2005a) Involvement of brain thromboxane A2 in hypotension induced by haemorrhage in rats. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology* 32: 960-967.
- Yalcin M, Cavun S, Yilmaz MS et al (2005b) The involvement of central cholinergic system in the pressor effect of intracerebroventricularly injected U-46619, a thromboxane A2 analog, in conscious normotensive rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 372: 31-34.
- Yalcin M, Cavun S, Yilmaz MS et al (2006b) Activation of the central cholinergic system mediates the reversal of hypotension by centrally administered U-46619, a thromboxane A2 analog, in hemorrhaged rats. *Brain Research* 1118: 43-51.
- Yalcin M, Ertürk M (2007) The involvement of the central cholinergic system in the pressor and bradycardic effects of centrally administered melittin in normotensive conscious rats. *Neuropeptides* 41: 103-110.
- Yalcin M, Savci V (2004) Restoration of blood pressure by centrally injected U-46619, a thromboxane A2 analog, in hemorrhaged hypotensive rats: investigation of different brain areas. *Pharmacology* 70: 177-187.
- Yalcin M, Savci V (2007) Cardiovascular effects of centrally injected melittin in hemorrhaged hypotensive rats: the investigation of peripheral mechanisms. *Neuropeptides* 41: 465-475.
- Yamada K (2017) In Vivo Microdialysis of Brain Interstitial Fluid for the Determination of Extracellular Tau Levels. *Methods in molecular biology* 1523: 285-296.
- Yamada M, Horiguchi K, Umezawa R et al (2010) Troglitazone, a Ligand of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, Stabilizes NUCB2 (Nesfatin) mRNA

- by Activating the ERK1/2 Pathway: Isolation and Characterization of the Human NUCB2 Gene. *Endocrinology* 151: 2494-2503.
- Yamawaki H, Takahashi M, Mukohda M et al (2012) A novel adipocytokine, nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats. *Biochemical and biophysical research communications* 418: 676-681.
- Yang M, Zhang Z, Wang C et al (2012) Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance. *Diabetes* 61: 1959-1968.
- Yates CM, Calder PC, Ed Rainger G (2014) Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacology & Therapeutics* 141: 272-282.
- Yilmaz MS, Altinbas B, Guvenc G et al (2015) The role of centrally injected nesfatin-1 on cardiovascular regulation in normotensive and hypotensive rats. *Autonomic Neuroscience* 193: 63-68.
- Yin Y, Li Z, Gao L et al (2015) AMPK-dependent modulation of hepatic lipid metabolism by nesfatin-1. *Molecular and cellular endocrinology* 417: 20-26.
- Yoo YK, Lee J, Kim J et al (2016) Ultra-sensitive detection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the brain of freely moving mice using an interdigitated microelectrode (IME) biosensor. *Scientific reports* 6: 33694.
- Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U et al (2010) Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging* 2: 775-784.
- Yoshimura M, Matsuura T, Ohkubo J et al (2014) A role of nesfatin-1/ NucB2 in dehydration-induced anorexia. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 307: 225-236.
- Yosten GL, Redlinger L, Samson WK (2012) Evidence for a role of endogenous nesfatin-1 in the control of water drinking. *Journal of Neuroendocrinology* 24: 1078-1084.
- Yosten GL, Samson WK (2009) Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 297: 330-336.
- Yosten GL, Samson WK (2010) The anorexigenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 298: 1642-1647.
- Yosten GL, Samson WK (2014) Neural circuitry underlying the central hypertensive action of nesfatin-1: melanocortins, corticotropin-releasing hormone, and oxytocin. *American Journal Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 306: 722-727.
- Yuan JH, Chen X, Dong J et al (2017) Nesfatin-1 in the lateral parabrachial nucleus inhibits food intake, modulates excitability of glucosensing neurons, and enhances UCP1 expression in brown adipose tissue. *Frontiers in physiology* 8: 235.
- Zanutto BS, Valentinuzzi ME, Segura ET (2010) Neural set point for the control of arterial pressure: role of the nucleus tractus solitarius. *BioMedical Engineering OnLine* 9: 4.
- Zegers D, Beckers S, Mertens IL et al (2011) Association between polymorphisms of the Nesfatin gene, NUCB2, and obesity in men. *Molecular Genetics and Metabolism* 103: 282-286.

- Zhang AQ, Li XL, Jiang CY et al (2010) Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World journal of gastroenterology* 16: 1735-1741.
- Zhang B, Nakata M, Lu M et al (2018) Protective role of AgRP neuron's PDK1 against salt-induced hypertension. *Biochemical and biophysical research communications* 500: 910-916.
- Zhang C, Wang Y, Wang Y et al (2014) Decreased levels of serum nesfatin-1 in patients with preeclampsia. *Biomarkers* 19 402-406.
- Zhang Y, Shui X, Lian X et al (2015) Serum and synovial fluid nesfatin-1 concentration is associated with radiographic severity of knee osteoarthritis. *Medical Science Monitor* 21: 1078-1082.
- Zhang Z, Li L, Yang M et al (2012) Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 120: 91-95.
- Zhao Y, Ma X, Wang Q et al (2015) Nesfatin-1 correlates with hypertension in overweight or obese Han Chinese population. *Clinical and experimental hypertension* 37: 51-56.

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

aa	Aminoasit
AA	Araşidonik Asit
ACh	Asetilkolin
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ARC	Arkuat nükleus
C29	C-terminal
CaCl ₂	Kalsiyum klorür
Ch	Kolin
CO ₂	Karbondioksit
COX	Siklooksijenaz
CRF	Kortikotropin salgılatıcı faktör
CRH	Kortikotropin serbestleştirici hormon
dk	Dakika
EET	Epoksieikosatrienoik asit
ERK	Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz
FCF21	Fibroblast büyüme faktörü 21
FLA ₂	Fosfolipaz A ₂
FLC	Fosfolipaz C
FSH	Foliküler stimüle edici hormon
GnRH	Gonadotropin releasing hormon
HETE	Hidroksieikosatetraenoik asit
HODE	Hidroksioktedekadienoik asit
HPA	Hipotalamo-hipofizer-adrenal
IML	İntermeiolateral hücre kolonu
i.p.	İntraperitoneal
i.v.	İntravenöz
KCl	Potasyum klorür
kDa	Kilodalton
KVLM	Kaudal ventrolateral medulla
LC	Lokus seruleus
LH	Lüteinize hormon
LOX	Lipooksijenaz
LT	Lökotrien
LX	Lipoksin
M30	Orta segment
MCR ^{3/4}	Kısaltma nerede
MgSO ₄	Magnezyum Sülfat
mm	Milimetre
mM	Milimolar
mmHg	Milimetre cıva
mRNA	Haberci ribonükleik asit
MSS	Merkezi sinir sistemi
m-TOR	Rapamisin

N23	N-terminal
NaCl	Sodyum klorür
NaH ₂ PO ₄	Monosodyum Fosfat
NaHCO ₃	Sodyum bikarbonat
NK	Doğal öldürücü hücre
NPY	Nöropeptit Y
NTS	Nükleus traktus solitarius
NUCB2	nükleobindin2
O ₂	Oksijen
pg	Pikogram
PG	Prostaglandin
PH	Posterior hipotalamus
pmol	Pikomol
PVN	Paraventriküler nükleus
RVLM	Rostral ventrolateral medulla
s.k.	Subkutan
s.y.v.	Serebral yan ventrikül
SBOS	Suni beyin omurilik sıvısı
SFO	Subfornikal organ
SON	Supraoptik nükleus
THA	Tuberal hipotalamik alan
TX	Tromboksan
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre

8. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca, tüm bilgi birikimi ve tecrübelerini bana aktararak yoluma ışık tutan, aynı zamanda sabrını ve hoşgörüsünü esirgmeden içten bir şekilde akademik hayatıma yön vermeme yardımcı olan ve her zaman öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Murat YALÇIN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamın deneysel kısımlarında emeği geçen Dr. Öğr. Üyesi Duygu UDUM, Yüksek Lisans Öğrencisi Nasir NİAZ ve sevgili dostum Begüm AYDIN'a; projelerinde görev almaktan büyük keyif aldığım değerli hocalarım Prof. Dr. Sertaç YILMAZ ve Prof. Dr. Barbaros ORAL'a; her daim yanımda olan canım kardeşim Leman Gizem İLHAN'a teşekkür ederim.

Hayatımın her anında varlıklarını yüreğimden hissettiğim canım annem ve babam Funda - Nazmi GÜVENÇ, teyzem ve eniştem Ömür - Cevdet BİLEN, kuzenlerim Ceyda - Cenk YILMAZ ve Özlem - Hakkı BİLEN'e; lisans eğitimimden bu yana her zaman neşesi ve sabrı ile bu yolda yürümemi destekleyen sevgili eşim Mehmet BAYRAM'a sonsuz teşekkürler...

Bu tez TÜBİTAK, 215S620 No'lu 1001 Projesi ve BİDEB 2211-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurt İçi Doktora Burs Programı (2019/1) tarafından desteklenmiştir.

9. ÖZGEÇMİŞ

13.06.1990 tarihinde İzmir’de doğdum. İlkokulu İzmir Zafer İlköğretim Okulu ve ortaokulu Fevzi Çakmak İlköğretim Okulu’nda okudum. Lise eğitimimi ise İzmir Konak Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 2008 yılında lisans eğitimime başladığım Bursa Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü’nden 2013 yılında mezun oldum. Lisans eğitimimin ardından Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimime başladım. Yüksek lisans eğitimimin ilk yılında İngiltere, Oxford University’de 3 ay süreyle staj gördüm ve 2016 yılında yüksek lisanstan mezun oldum. Yine aynı yıl içerisinde Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı’nda doktora eğitimime başladım. 2020 Ocak ayında doktoradan mezun oldum.