



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER HİSTOLOJİ VE
EMBRİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**



**ORAL YOLLA ALINAN CAPSAİSİNİN YAĞ DOKUDAKİ ADİPOKİN
EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİLERİ**

Merve DEMİROĞLU

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DANIŞMAN:

Dr. Öğr. Üyesi Tuncay İLHAN

Proje No- Destek Alınan Kuruluş

KUAP(V)-2018/2 - B.U.Ü. BAP

BURSA-2019

**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ETİK BEYANI

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak sunduğum

“Oral Yolla Alınan Capsaisinın Yağ Dokudaki Adipokin Ekspresyonu Üzerine Etkileri” adlı çalışmanın, 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.

**Merve Demiroğlu
29/07/2019**

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Merve Demiroğlu tarafından hazırlanan ‘Oral Yolla Alınan Capsaisin Yağ Dokudaki Adipokin Ekspresyonu Üzerine Etkileri ‘ konulu Yüksek Lisans tezi 26/08/2019 günü, 11:00-12:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Dr. Öğr. Üyesi Tuncay İLHAN	
Üye	Doç. Dr. Cansel G. ÖZGÜDEN AKKOÇ	
Üye	Prof. Dr. Korhan ALTUNBAŞ	

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

29/07/2019

Adı Soyadı: Merve Demiroğlu

Anabilim Dalı: Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Tez Konusu: Capsaisin ilavesi yapılmış yem ile beslenen sıçanların yağ dokusundaki bazı adipokinlerin ekspresyonu üzerindeki etkisini immunohistokimyasal boyama yöntemleri ile belirlenmesi

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

DANIşMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Tuncay İLHAN

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak.....	I
ETİK BEYAN.....	II
KABUL ONAY.....	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Yağ Dokusu.....	3
2.1.1. Yağ Dokunun Yapısı.....	3
2.1.2. Yağ Dokusunun Vücutta Yerleşimi.....	4
2.1.3. Yağ Dokusunun Endokrin Fonksiyonları.....	4
2.2. Adipokinler.....	5
2.2.1. Leptin.....	6
2.2.2. Adiponektin.....	7
2.2.3. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1).....	8
2.2.4. Anjiotensinojen.....	8
2.2.5. Serum Amiloid A (SAA).....	9
2.2.6. Resistin.....	9
2.2.7. Çinko-A2 Glikoprotein (ZAG).....	10
2.2.8. Apelin (APJ).....	10
2.2.9.Retinol Bağlayıcı Protein 4 (RBP-4).....	11
2.2.10. Vaspin (Visseral Adipose Tissue-Derived Serine Protease Inhibitor).....	11
2.2.11. TGF- β (Transforming Büyüme Faktörü- β).....	11
2.2.12. Visfatin.....	11
2.2.13. Omentin.....	12
2.2.14. Chemerin.....	13
2.2.15. Ghrelin.....	13
2.2.16. Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF).....	14
2.2.16. Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α).....	15
2.2.17. İnterlökin-6 (IL-6).....	15
2.2.17. PG I2 ve PG F2a.....	16
2.3.Capsaisin.....	16
2.3.1.Yağ Metabolizmasında Capsaisinin Etkisi.....	19
2.3.2.Transient Reseptor Potential (TRP) Kanalları.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
3.1. Deney Hayvanları ve Bakım Koşulları	21
3.2. Deney Planı.....	21
3.2.1. Dokuların Alınması.....	22
3.2.1.1. Histolojik Prosedür.....	22
3.2.1.2. İmmunohistokimya.....	22
4. BULGULAR.....	26
4.1.Histokimyasal Bulgular.....	26
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	36
6. KAYNAKLAR.....	40

7. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	53
8. TEŞEKKÜR.....	55
9. ÖZGEÇMİŞ.....	56

ÖZET

ORAL YOLLA ALINAN CAPSAİCİNİN YAĞ DOKUDAKİ ADİPOKİN EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

Capsaisin, acı kırmızıbiberin etken maddesidir. Capsaisin alınımının hem lipolizi stimüle ederek hem de lipogenezi engelleyerek yağ dokusunu azaltabileceği düşünülmektedir. Adipokinler hücreden hücreye sinyal taşıyıcı proteinlerdir ve yağ dokusundan salınırlar. Santral ve periferde görev almakla birlikte bu görevler santralde iştah ve enerji tüketimini düzenlemek iken periferde insülin duyarlılığı, oksidatif kapasite ve lipid alımını etkilemektedir.

Çalışmamızda, Capsaisinın sıçanlarda yağ dokusundaki bazı adipokinlerin ekspresyonu üzerine olabilecek etkilerinin immunohistokimyasal boyama yöntemi ile belirlenmesi amaçlandı. Deney grubu (n:10) % 0,04 oranında capsaisin içeren yem ile, kontrol grubu (n:10) ise standart sıçan yemi ile beslendi. Sıçanlar, 60 gün sonunda, canlı ağırlıkları tartılıp sırasıyla; deri altı, testiküler, visseral yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu örnekleri alındı. Tüm gruplara ait dokularda immunohistokimya yöntemi ile leptin, adiponektin, TNF α ve visfatin ekspresyonu yapıldı.

Leptin için bakıldığında deney grubunda özellikle testiküler yağ doku (TY) ve visseral yağ dokuda (VY) kontrol grubuna oranla daha az boyanma görüldü. TNF α için, deney grubunda SY ve KY dokularında deney grubunun kontrol grubuna oranla daha yoğun boyandığı tespit edilirken, TY ve VY dokularında daha az boyanma görüldü. Adiponektin için, kontrol ve deney grupları arasında dikkate değer bir farklılık gözlenmemesine karşın sadece SY dokusunda deney grubunun daha fazla boyandığı tespit edildi. Visfatin için, KY dokusunda 2 grup arasında dikkate değer bir farklılık görünmezken, TY, VY ve SY dokularında deney grubunun kontrole oranla daha yoğun boyandığı görüldü.

Sonuç olarak; Capsaisin, hem beyaz hem de kahverengi yağ dokusunu ve bu dokularda sentezlenen bazı adipokinleri (adiponektin, leptin, TNF- α ve visfatin) uyarak, ekspresyonlarında değişikliğe sebep olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Capsaisin, Adipokin, Beyaz yağ dokusu, Kahverengi yağ dokusu

ABSTRACT

THE EFFECTS OF ORALLY TAKEN CAPSAICIN ON ADIPOKINE EXPRESSION ON ADIPOSE TISSUE

Capsaicin is the pungent extract of red hot pepper. It is considered that Capsaicin uptake might reduce adipose tissue by stimulating lipolysis and also inhibiting lipogenesis. Adipokines are signal carrier proteins from cell to cell and are released from adipose tissue. Besides being involved in the central and periphery tasks, while those tasks are to regulate appetite and energy consumption in the central, its task is to regulate insulin sensitivity, oxidative capacity and lipid uptake in the periphery.

In our study, the goal was to identify the potential effects of capsaicin on the expression of some adipokines on the adipose tissue of rats via immunohistochemical staining method. The experiment group (n: 10) was fed with a diet containing 0.04% capsaicin and control group (n: 10) was fed with a standart rat diet. At the end of 60 days, rats were weighed alive and their subcutan, testicular, visceral and brown adipose tissue samples were taken. To all tissues belong to the all groups, leptin, adiponectine, TNF α and visfatin expression were applied via immunohistochemistry method.

When examined for Leptin, lesser stain was observed on testicular adipose tissue and visceral adipose tissue in the experimental group compared to the control group. When examined for TNF α , while it was observed that the experiment group was stained more intensely on subcutan and brown adipose tissues compared to the control group, less stain was observed for testicular and visceral adipose tissues. When examined for Adiponectine, while there was no significant difference between control and experiment groups, it was observed that experiment group was stained more intensely on subcutan adipose tissue. When examined for Visfatin, while there was no significant difference on brown adipose tissue between 2 groups, it was observed that testicular, visceral and subcutan adipose tissues were stained more intensely compared to the control.

Consequently, Capsaicin caused difference on the expressions of white and brown adipose tissues and some adipokines released from them (adiponektine, leptin, TNF- α and visfatin) by stimulating all those.

Keywords: Capsaicin, Adipokines, White adipose tissue, Brown adipose tissue.

1. GİRİŞ

Teknoloji, yoğun iş temposu, zamanın hızlı kullanılması ve ulaşılabilirlikle birlikte günümüzde özellikle beslenme düzeninde bozulmalardan dolayı obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların görülme sıklığında yüksek oranda bir artış gözlenmektedir. Yapılan araştırmalarda yağ dokusunun primer görevi olan enerji depolama haricinde işlevlerinin bulunmasıyla birlikte bu doku her geçen gün önem kazanmaktadır. Obeziteye eşlik eden hastalıkların da yağ dokusunun artmasıyla bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Özellikle yağ oranının artması nedeniyle sık görülen tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok metabolik ve immünolojik patogenezin klinik olarak sık görülmesi de bunu kanıtlamaktadır (Duncan ve Schmidt, 2001; Mehta ve Farmer, 2007; Pickup, 2004; Sanchez-Recalde ve Carlos Kaski, 2001 ve Tataranni ve Ortega, 2005).

Önceleri yağ dokusunun görevi olarak sadece enerji dengesini korumak için fazla yağları trigliserid olarak depolama ve ısı dengesini sağlama tezi aksine, bu görevlerine ek olarak birçok kompleks görevleri daha olduğu, endokrin bez işlevi üstlenerek bir çok biyoaktif peptid ve hormonu salgıladığı gözlemlenmiştir. Adipoz dokusu ve hücrelerinin etkileri genellikle metabolizma ve immünite üzerinde görülür. Metabolizmadaki bilinen etkileri; enerjinin harcanması, fazla enerji kaynağının lipid olarak depolanıp düzenlenmesi, insülin duyarlılığı ve aktivasyonu ile glukoz regülasyonu, damarsal yeni oluşum ve yapılanmalar, kan basıncının regülasyonu ve koagülasyon iken; immünite üzerine etkilerini ise salgıladığı bir takım inflamatuvar ve pro-inflamatuvar maddelerle sağlamaktadır (Sorisky ve Gagnon, 2002 ve Wisse ve ark., 2007).

Adipokinler hücreden hücreye sinyal taşıyıcı proteinlerdir ve yağ dokusundan salgılanırlar. Adipokinler santral ve periferde görev almaktadır. Santraldeki görevi yeme isteği kontrolü ile enerji tüketimini düzenlemek iken periferde insülin duyarlılığı, oksidatif kapasite ve lipid alımını etkilemektedir (Çekmez, 2014; Güneş, 2012 ve Motor ve ark., 2014). Yağ dokudan salınan bir adipokin olan leptinin ilk kez 1994'te keşfedilmesiyle adipoz dokunun endokrin organ görevi üstlendiği anlaşılmıştır (Zhang ve ark., 1994). İlerleyen süreçte adipoz doku üzerinde yapılan çalışmalarla birçok adipokin salgıladığı da keşfedilmiştir. Bunun yanı sıra

adipokinler yağ dokusundaki adiposit dışında kalan hücrelerden de salgılanırlar (Motor ve ark., 2014).

Tıbbi değeri olan bitkiler, yüzyıllardan beri toplumlar arasında tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Bunlardan biri de, sebze ve baharat olarak kullanılan botanikte *Capsicum annuum* olarak bilinen acı kırmızıbiberdir (Topak ve ark., 2008). *Solanaceae* familyasının *Capsicum* cinsinden olan bu bitkinin ana vatanı Güney Amerika olmasına rağmen dünyada Güney Asya ülkeleri, Türkiye’de Güney Doğu Anadolu Bölgesi’nde yaklaşık 7000 senedir üretilmekte olup besin ögesi olarak tüketilmektedir. Bu biber capsaisin, nordihidrocapsaisin ve homocapsaisin gibi yapısal capsaisinoidlerden oluşur (Şener ve Şahin, 2010). Capsaisin sindirim sisteminde bağırsaklarda hazmı kolaylaştırıcı, gaz giderici, santral sinir sistemi üzerinde uyarıcı, vücut ısısı üzerinde artırıcı etkileri olduğu bilinmektedir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla capsaisinin analjezik, antitümoral, antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve immünmodülatör gibi diğer pek çok etkileri de olduğu karşımıza çıkmıştır (Çiçek ve ark., 2005 ve Erdoğan, 2000).

Capsaisin obezite tedavisi araştırmalarında etkili bir yöntem olabileceğine dair sonuçlarla karşımıza çıkmıştır. Epidemiyolojik verilere bakıldığında capsaisin içeren besinlerin tüketilmesine bağlı olarak obezite prevalansının etkin bir şekilde azaldığını görülmektedir. Deney hayvanları, %0.014 oranında capsaisin içeren bir diyetle beslendiğinde kalori alımında bir fark gözlemlenmezken visceral yağ ağırlığında kayda değer azalma bulunmuştur (Felix, 2008). Kawada ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmalarda da adrenal medulladan katekolaminlerin salınımını etkinleştirilmesi böylece santral sinir sisteminin uyarılması ile enerji ve yağ metabolizmasının tetiklenmesiyle sıçanlarda obezite gelişmesi riskinin azaltıldığı sonucuna varılmıştır (Kwada ve ark.,1986 ve Kwada ve ark.,1988). Capsaisin visceral yağ doku ağırlığında azalmaya adapokinler üzerinden neden olduğunu düşünüyoruz. Katekolaminlerin salınımını etkinleştirmesinin dışında adapokinler üzerinden yağ metabolizmasını düzenleyeceğini düşünüyoruz.

2 ay boyunca, CAP ilavesi yapılmış yem ile beslenen sıçanlarda yağ dokusundaki bazı adipokinlerin ekspresyonu üzerine CAP (Capsaisin)’ın olası etkilerini immunohistokimyasal boyama yöntemi ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YAĞ DOKUSU:

2.1.1. Yağ Dokunun Yapısı

Memelilerde yetişkinlikle birlikte yağ dokusu adiposit adı verilen hücrelerin gevşek bağlanmasıyla oluşur (Altunkaynak ve Özbek, 2005). Yağ dokusu hücreleri içerdiği lipid damlacıklarının mikroskopik görünümüne göre univakuoler (beyaz) ve multivakuoler (kahverengi) yağ dokusu olarak 2 ye ayrılır (Sorisky ve Gagnon, 2002 ve Wisse ve ark., 2007). Mikroskop altında beyaz yağ dokusuna bakıldığında adipositlerde kenara itilmiş bir çekirdek ve yakınında hücre içi organelleri bulunan ince bir stoplazma gözlemlenir. Bu hücrelerin içleri tek ve büyük organel içermeyen lipid damlacığı ile doludur. Kahverengi yağ dokusu ise mikroskop altında multivakuoler adipositlerden bir araya gelmiş ve beyaz yağ doku hücrelerinin aksine çok sayıda küçük lipid damlacığı içeren görünüme sahiptir. Bu KYD (Kahverengi yağ dokusu) hücreleri mikroskopik düzeyde organel bulundurduğundan bol miktarda küresel, oval ya da ipliksi yapıdadır ve mitokondri içerdiğinden, makroskopik bakıldığında kahverengi olarak görünür (Altunkaynak ve Özbek, 2005).

Adipositler mezodermden köken alır. Fetal gelişim süresince kahverengi yağ dokusu, beyaz yağ dokusundan daha önce oluşum gösterir. Beyaz yağ hücresi depoları doğumdan sonra gittikçe fazlalaşarak artış gösterir (Saely ve ark., 2010). Gelişimin yıllarında preadipositlerden oluşan yağ hücreleri büyüklük ve çoğalma bakımından daha çok bu dönemde değişirler (Fruhbeck ve ark., 2001; Stepan ve Lazar, 2002 ve Young ve Heath, 2000). Yağ hücrelerinin çoğalması puberteye kadar devam eder. Puberteye birlikte yağ hücresi çoğalmayı keser, artış sadece hücre büyüklüğünde değişim olarak gözlemlenir (Reynisdottir ve ark., 1997 ve Warden ve Warden, 2001).

Enerjinin harcanması ve beraberinde vücut ısısının dengesini sağlamak KYD' nun primer işlevidir ve KYD küçük memeli vücudunda en çok neonatal dönemde mevcuttur. Yenidoğan ağırlığına bakıldığında KYD %2-3 oranında gözlemlenir daha sonraları termoregülasyon mekanizmasının devreye girmesiyle KYD, BYD'ye dönüşür. KYD'nda çok sayıda UCP-1 (uncoupling protein- 1) içeren mitokondri bulunur. Ayrıca vücut ısısını dengede tutmak adına yaygın kapiller ağa sahiptir (Sorisky ve Gagnon, 2002 ve Wisse ve ark., 2007).

2.1.2. Yağ Dokusunun Vücutta Yerleşimi

Kahverengi yağ dokusu; vücutta başlıca toraksta, perikard çevresinde, intraskapüler aralıkta, sinoatrial düğümde, karında, böbrek üstü bezi çevresinde ve intraperitoneal alanda gözlemlenir (Sorisky ve Gagnon, 2002 ve Wisse ve ark., 2007). Bu dağılım ısınma mekanizmasında ve hayati organlara kan sağlanmasında önemli görevlerinden dolayı gerçekleşmiştir (Wehrli ve ark., 2007). Vücut ağırlığının yaklaşık %10-20'sini oluşturan BYD ise deri altı ve intraperitoneal alanda yerleşim gösterir. Beyaz yağ dokusu vücutta trigliserid şeklinde bulunarak enerjinin depolanmasını sağlar. Ayrıca adipokin olarak adlandırılan peptid ve hormonların oluşumunda etkindir (Sorisky ve Gagnon, 2002 ve Wisse ve ark., 2007).

Beyaz yağ dokusu vücutta yerleşim yerlerine göre, visseral yağ ve subkutan yağ şeklinde iki ayrı bölümde adlandırılır (Thien ve ark., 2010). Visseral BYD iç organları çevrelemekte iken deri altı (subkutan) BYD kalça ve uyluk bölgelerinde daha çok yerleşim gösterir. Visseral yağ doku oranı arttığında; insülin direnci oluşumu beraberinde tip 2 diyabet, dislipidemi ve buna bağlı olarak aterosklerozis riski, karaciğerde yağlanma gibi pek çok hastalık ve hatta mortalite gibi risk faktörleri de ortaya çıkar (Stanford ve ark., 2015). Visseral yağ toplam vücut yağ oranının %10'u oranındadır ve yaş ilerledikçe %20 civarına dek artış gösterebilir (Warden ve Warden, 2001). Deri altı ve visseral yağ arasında oluşumları bakımından hücre büyüklüğü ve membran reseptörleri görev olarak ise kana yağ asidi salgılama ve yağın depolanma şekli farklılıkları gösterir. Bu işlevsel farklılığa örnek verildiğinde adipokin olan interleükin-6 (IL-6) visseral yağ dokudan deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kat fazla salgınır (Fried ve ark., 1998; Mohamed-Ali ve ark., 2007; Montague ve O'Rahilly, 2000 ve Young ve Heath, 2000). Visseral yağ dokusunun kanlanması portal sistemde boşalmasıyla sonlanır böylece salgılanmakta olan yağ asitleri karaciğere yönelir (Young ve Heath, 2000).

2.1.3. Yağ Dokusunun Endokrin Fonksiyonları

Beyaz yağ dokusu lipitlerin depolanmasında ve serbest bırakılmasında görev alan ve beraberinde adipokinlerin salgılanmasıyla enerji homeostazında etkin olan bir endokrin organdır (Medina-Gómez, 2012).

BYD'nin primer işlevi trigliserid halinde dolaşımında bulunup, enerji depolanmasını sağlamaktır. Ayrıca adipokin isimli hormonları ve peptitleri sentezler (Sorisky ve Gagnon, 2002 ve Wisse ve ark., 2007).

Adipoz doku olgun adipositler, pre-adipositler, fibroblastlar ve makrofajlar ve benzeri çeşitli hücre tiplerinden oluşur ve bunlardan bir takım hücreler adipokin salınımında aktif ya da pasif olarak görev alabilirler. Bunun yanı sıra yağ dokusunun içeriği metabolik etkinliklerine göre farklılık gösterir. Örneğin; deri altı yağ dokusu ve visseral yağ dokusunun içerikleri benzer değildir. Depolanmış yağlarında aktif adipokinlerin sentezi de daha çoktur. Fakat dikkat edilmesi gerekli bir hususta dolaşımdaki adipokinlerin tümü adipoz doku kökenli olmamasıdır (Rayhurn ve ark., 2006; Gabrielsson ve ark., 2003 ve Cousin ve ark., 1999).

BYD, obezite ile birlikte artış gösterirken aynı durum lipoatrofik durumda ise azalır. Yağ dokusunda bulunan trigliserid miktarı, yağ dokusunun ağırlığını belirleyen en önemli faktördür. Yağ dokusu artışı veya azalışı patolojik durum olarak hiperlipidemi, insülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler sistem hastalıkları (KVH) gibi bilinen birçok metabolik hastalıklarla doğrudan ilişkilidir ve yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin düzeyindeki değişikliklerle bu hastalıkların patogeneğinde etkin faktör oluşturduğu düşünülmektedir (Sanchez-Recalde ve Kaski, 2001; Rayhurn ve ark., 2006 ve Gabrielsson ve ark., 2003).

2.2. ADİPOKİNLER

Adipokinler hücreden hücreye sinyal taşıyıcı proteinlerdir ve yağ dokusundan salınırlar. Santral ve periferde görev almakla birlikte bu görevler santralde iştah ve enerji tüketimini düzenlemek iken periferde insülin duyarlılığı, oksidatif kapasite ve lipid alımını etkilemektedir. Adipoz dokunun endokrin bir organ olduğu, 1994 yılında adipokinlerden leptinin keşfedilmesi ile karşımıza çıkar (Zhang ve ark., 1994). Sonrasında adipoz dokudan pek çok adipokin salgılandığı bulunmuştur. Ayrıca adipokinler yağ dokusundaki adiposit dışında kalan hücrelerden de salgılanırlar. Yapılan araştırmalarda yağ dokudaki makrofajlardan salgılanan tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) ve interlökin 6 (IL-6) da adipokin olarak değerlendirilmeye alınmıştır (Motor ve ark., 2014).

Vücutta yağ dokusunda görülen artışın obezite sebebi olduğu bilinmekle birlikte kardiyovasküler hastalıkların ve diyabetin birçok olumsuz yanını ve morbiditesini de yükselttiği görülmektedir. Bu yüzden yağ dokunun endokrin organ gibi çalıştığı fark edilmesiyle birlikte bu konuda pek çok araştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmaların birbirinden farklı sonuçların görülmesinin sebebi adipokinlerin vücutta gözlemlenen etkilerinin oldukça komplike bir mekanizmaya sahip olmaları olarak gösterilebilir (Mehta ve Farmer, 2007).

2.2.1. Leptin

1994'te Zhang ve arkadaşlarının keşfetmiş olduğu leptin, isimlendirilirken Yunanca "ince" anlamına gelen *leptos* sözcüğünden türetilmiştir. Sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren, molekül ağırlığı 16 kDA olan protein yapıda bir hormondur. Ağırlıklı olarak subkutan beyaz yağ dokusundaki adipositlerden üretildiği bilinir (Zhang ve ark., 1994).

Leptin, yağ dokudan salgılanır ve negatif geribildirim mekanizması ile hipotalamus üzerine etki eder. Besin alımını baskılar ve enerji tüketimini artırır. Enerji homeostasisindeki bu görevini hipotalamustaki arkuata nukleus (ARN), ventromedial nukleus (VMN) ve dorsomedial nukleus (DMN) 'da bulunan reseptörü (Ob-Rb) aracılığı ile yapar. Nöropeptit-Y (NPY) sentez ve salgılamasını inhibe ederek enerji harcanmasını artırırken besin alımını azaltmada rol oynar (Ergün, 1999; Lopez, 2002; Wiecek ve ark., 2002; Spiegelman, 2001). Merkezi sinir sistemini etkileyerek yağ dokusu gelişimini kontrol altına alması primer etkisidir (Campfield ve ark., 1995). Leptin ile ilgili sorumlu çalışmalarda hayvanların genleri üzerinde yapılan mutasyonla obezite geliştiği ve yine aynı hayvanlara leptin verildiğinde kilo kaybı yaşadıkları gözlemlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak leptinin obezite kontrolünde önemli bir araç olabileceği düşünülürken yine obez hastaların önemli bir bölümünün kanlarında yüksek seviyede leptin bulunduğu gözlemlenmiştir (Vazquez-Vela ve ark., 2009). Bu yüzden hiperleptinemi olan obez hastaların endojen leptine karşı rezistans geliştirdiği düşünülmüştür. Takviye olarak leptin verilmesi her obez hastada kilo kaybına yardımcı olmaz. Bazı obez hastalarda hiperleptinemiye rağmen yağ dokusundaki artışın hala devam ettiği

gözlemlenmiştir. Bunun sebebi ise vücudun leptine karşı tolerans geliştirmesidir (Motor ve ark., 2014).

Fizyolojik değerlerde leptin, periferik dokuda insülin duyarlılığını sağlayarak lipid seviyelerinin azaltılmasına da olumlu etki gösterir (Coppari ve Bjorbaek, 2012). Subkutan yağ dokusu dişilerde erkeklerden daha fazla olduğundan; dişilerde erkeklere kıyasla daha fazla leptin üretimi mevcuttur. Bu etki cinsiyete göre farklı şekilde yağ depolanmasına ve dağılımına neden olur. Yine bu etki testosteronun leptin üzerindeki baskılayıcı fonksiyonundan kaynaklanır. Parenteral glukoz infuzyonu ile yapılan deneysel çalışmalarda sonuç olarak leptin seviyesinde yükselme eğilimi görülmüştür (Yenigün, 2010).

2.2.2. Adiponektin

Aynı zamanda GBP28, apM1, Acrp30 veya AdipoQ olarak da bilinen adiponektin, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve karaciğerdeki glukoz sentezini azaltır. Yüksek yağ/sukroz diyetindeki farelerde adiponektin geninin ablasyonu denendiğinde, fareler şiddetli insülin direnci geliştirmiş ve kaslarında lipid birikimi görülmüş olmasına rağmen; normal diyetdeki fareler üzerinde yine ablasyon sonucu bir ciddi metabolik etki göstermemiştir. Dolaşım halindeki adiponektin seviyeleri obez hastalarda düşük görülmekle beraber kilo kaybıyla artmaya meyillidir (Kadowaki ve Yamauchi, 2005 ve Oh ve ark., 2007).

Antiaterojenik ve anti-inflamatuvar özelliği bulunur (Nadir ve Oğuz, 2009). Damar koruyucu etkilerini makrofaj hücrelerinin köpük hücrelerine (yapısı bozulmuş bol lipidli hücre) dönüşmesini engelleyerek sağlar (Ouchi ve ark., 2001). Tip II diyabet, koroner arter ve obezite vakalarında az oranda gözlemlenmiştir (Fernandez-Real ve ark., 2003). Obezite ve özellikle visseral yağ dokusu artışı ile adiponektin seviyesinin düştüğü ve kilo kaybı etkisiyle de seviyesinin arttığı görülmüştür (Turer ve ark., 2011).

Adiponektin çoğunlukla iskelet kasında bulunan AdipoR1 ve karaciğerdeki AdipoR2 adları verilen iki reseptör aracılığıyla çalışır (Yamauchi ve ark., 2003). Adiponektin'in, en azından kardiyovasküler seviyede antiinflamatuvar özelliği olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca adipokin makrofajlar ile IL-6 ve TNF-a üretimini durdurularak insan monositlerinden, makrofajlardan ve dentritik hücrelerden IL-10

veya IL-1RA gibi önemli antiinflamatuvar faktörlerin üretimini artırır (Tilg ve Moschen, 2006).

2.2.3. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)

Öncelikle hepatosit, endotel ve bunun yanı sıra visseral beyaz yağ dokusundan salgılanmaktadır. Plazminojen aktivasyonunu engelleyerek vasküler homeostazda görev alır. Fibrinolitik kapasiteyi azaltması nedeniyle kardiyovasküler risklerin potansiyelini artırır (Juan-Vague ve ark., 1991). PAI-1'in Santral obezite vakalarında arttığı ve kilo kaybı sonrasında azaldığı görülmüştür (Appel ve ark., 2005 ve Siklova-Vitkova ve ark., 2012). PAI-1'den yoksun fareler üzerinde yapılan çalışma sonuçlarında obezitenin ve insülin direncinin engellendiği gösterilerek, adipoz dokunun PAI-1 seviyesini doğrudan etkileyebileceği belirtilmiştir (Ma ve ark., 2004). Tip 2 diyabetli hastalara ve çocuklarının PAI-1 seviyelerine bakıldığında normal bireylere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (Gurlek ve ark., 2000). Böylece obezite ve PAI-1 seviyesinin birlikte artışının tip 2 diyabet gelişiminde bir kriter olduğu öne sürülmüştür (Festa ve ark., 2002).

2.2.4. Anjiotensinojen

Anjiotensinojen peptitlerin prekürsörüdür ve Anjiotensin I ve II'yi oluşturur (Massiera ve ark., 2001). Yağ hücrelerinin membranında anjiotensin reseptör II (AT II reseptör) bulunur ve bu reseptörler aracılığıyla preadipositlerin yağ hücrelerine farklılaşması, besin alımı sinyallerine yanıt oluşturması ve yağ hücrelerinin boyutunun düzenlenmesi gibi görevler gerçekleştirilir (Ahabab ve Yenigün, 2011). Anjiotensin II'nin kan basıncını düzenleyici etkisi mevcuttur. Anjiotensinojen'in temel olarak sentezlendiği yer karaciğerdir. Ancak bunun haricinde üretildiği yerler arasında başta adipoz doku gelir. Adipoz dokudan oluşan anjiotensinojen seviyesinin obez vakalarda artmış olduğu gözlemlenmiştir ve HT (Hipertansiyon)-obezite arasında bir bağlantının söz konusu olabileceği ve hatta bunun sebeplerden biri olabileceği belirtilmiştir (Massiera ve ark., 2001).

Çocuk ve yetişkinlerin vücut kitle indeksleri ile anjiotensinojen seviyesine bakıldığında doğru orantılı bir ilişki görülür (Bloem ve ark., 1995 ve Forrester ve

ark., 1996). Kan basıncının kontrolüne ve adiposit kaynaklı anjiotensinojenin sistemik renin-anjiotensinojen sistemine etki gösterdiği görülmüştür (Yiannikouris ve ark., 2012).

2.2.5. Serum Amiloid A (SAA)

Ağırlıklı olarak adipositlerden salgılanmakta olan bir adipokin tipidir (Lin ve ark., 2001). Obezite vakalarında artış gösterdiği ve sistemik enflamasyon ve ateroskleroz ile bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir (Johnson ve ark., 2004 ve Poitou ve ark., 2005). SAA' nın düşük molekül ağırlıklı lipoprotein ile yapılanıp enflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ogasawara ve ark., 2004). Kardiyovasküler bozukluklar sebebiyle ortaya çıkan hastalıkların önceden tespitinde etkili olabileceği belirtilmiştir (King ve ark., 2011).

2.2.6. Resistin

12.5 kDa ağırlığında ve polipeptid yapıda, sisteinden daha zengin tipte bir proteindir (Degawa-Yamauchi ve ark., 2003 ve Stepan ve ark., 2001). İnsülin rezistansına (direncine) sebep olduğu için resistin olarak adlandırılmıştır (Stepan ve Lazar, 2002). Resistin obezite ve diyabet ile bağlantılı bir hormondur. İnsülin direnci ve obezite ile birlikte resistin düzeyi de yükselir. Resistinin vücut yağ kitlesi üzerinde düzenleyici etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Resistin, insülin direnci ve diyabet üzerine etkileri bulunan tiazolidindion grubu ilaçların araştırılması esnasında keşfedilmiştir. Resistin hormonunun diğer adları; RELM, ADSF, FIZZ3 ile birlikte adipofilin olarak bilinir. Glukoz metabolizmasına bakıldığında resistinin insülin antagonisti etkileri görülür. Obezite hastalığı ve yağ hücresinin resistin üretimi arasında bir bağıntı saptanmıştır. İnsülin direnci, tip 2 diyabetik vakalarda, insülin tedavisi boyunca anti-insülin antikorlarının oluşması ve insülin duyarlılığının azalması nedeniyle gelişir. İnsülin direnci gelişiminde az fiziksel hareketlilik ile genetik faktörlerin yanı sıra obezite de rol oynar. İnsülin reseptör sayısı azalması sonucunda plazma insülin seviyesi normal veya yüksek durumdadır. Obez vakalarda resistin sekresyonunun artması insülin direnci ile ilişkilidir (Stepan ve Lazar, 2002). Farelerde yüksek resistin sekresyonunun tip 2 diyabetle sonuçlandığı gösterilmiştir (Nadir ve Oğuz, 2009). Endotel hücreler üzerine doğrudan zarar verdiği görülmüştür

(Verma ve ark., 2003). Morbid obez bireylerde, normal kilolu kontrol gruplarına kıyasla resistin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (Kusminski ve ark., 2005).

Resistin olgun adipositlerden daha çok preadipositlerde gözlemlenir ve salgılanır (Rajala ve ark., 2003) ve adipositlerin diferansiyasyonunu engeller (Naveh-Manly ve ark. 1992). “İnsülinin uyardığı glukozun hücre içine alınımını bozar, hepatik glukoz üretimini artırır, glukoz toleransında bozulmaya ve insülin direnci gelişmesine yol açar.” (Steppan ve Lazar, 2002). “Serum resistin düzeyleri obezitede yüksek durumdadır, ancak beden kitle indeksi artışından ziyade bel çevresi artışı ve visseral obeziteyle pozitif ilişki içindedir.” (Valsamakis ve ark., 2004). Kadınların resistin düzeylerinin erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. (Matsubara ve ark., 2002).

2.2.7. Çinko-A2 Glikoprotein (ZAG)

Kaşaeksisi primer kansere bağlı olan hastalarda lipit mobilize edici faktör olarak işlev gördüğü bildirilmiştir (Hirai ve ark., 2005). Kahverengi yağ dokusu üzerinde etki gösterir ve termogenezi artırır (Sanders ve Tisdale, 2004). Vücut kitle indeksi ve özellikle bel çevresi ölçümleri yapıldığında ters orantılı bir bağıntısı olduğu görülmüştür (Gong ve ark., 2009). Obeziteye bağlı enflamasyonun konsantrasyonunun azalmasını sağladığı düşünülmektedir. TNF- α hormonu dışarıdan verildiğinde ZAG konsantrasyonu azalmaktadır (Yeung ve ark., 2009).

2.2.8. Apelin (APJ)

Metabolizma üzerinde etkileri olumlu görülen bir adiponektin olup kan basıncını düşürerek kalp kasılma gücünü olumsuz bir şekilde hipertrofik etki göstermeden arttırabilir (Ashley ve ark., 2005). Hayvanlarda insülin rezistansını azaltıcı etkisi görülmüştür (Wei ve ark. 2005). Obez, hiperinsülinemik ve tip 2 diyabet vakalarında apelin konsantrasyon seviyesinin artış gösterdiği gözlemlenmiştir. Buna bağlı olarak; obezite dışında enflamasyon ve oksidatif stres gibi etkenlerin apelin seviyelerini değiştirdiği düşünülmektedir (Yu ve ark., 2012). APJ'nin mide enterokromafin hücrelerinde (Lambrecht ve ark., 2004 ve Wang ve ark., 2005), pankreas hücrelerinde (Winzell ve ark., 2005) ve kolon epitel hücrelerinde (Winzell ve ark., 2005) bulunması; mide fundusunda, barsaklarda,

duodenumda, kolon ve ileumda da apelin ekspresyonun gösterilmesi (Wang ve ark., 2004), apelinin gastrointestinal sistemde de etkilerinin olabileceği üzerine düşündürmektedir.

2.2.9. Retinol Bağlayıcı Protein 4 (RBP-4)

Yağ dokusunda primer üretimi olmasa da visseral yağ dokuda da ciddi miktarda üretimi mevcuttur (Kloting ve ark., 2007). Tip 2 diyabet hastalarında ve obez bireylerde artış gösterdiği (Graham, 2006) belirtilmiştir ve insülin direncinde görev aldığı gösterilmiştir (Hammarstedt ve ark., 2012).

2.2.10. Vaspin (Visseral Adipose Tissue-Derived Serine Protease Inhibitor)

Visseral yağ dokusunda üretilmektedir ve obez deney hayvanları ile yapılan araştırmalarda Vaspin uygulanması ile birlikte insülin duyarlılığında pozitif etkileri görülmüştür. (Hida ve ark., 2005). İnsan üzerine çalışmalarda ise kiloda azalma beraberinde Vaspin seviyesinin azalma gösterdiği ve insülin direncinde ise regülasyon olduğu gözlemlenmiştir (Chang ve ark., 2010). Çalışmalarda deney hayvanlarının merkezi sinir sistemlerine Vaspin verilmesi aracılığıyla yiyecek tüketimine bakıldığında akut olarak azalma olduğu görülmüştür (Kloting ve ark., 2011).

2.2.11. TGF- β (Transforming Büyüme Faktörü- β)

TGF- β , değişik hücrelerden üretilir ve birçok hücrede büyümeyi ve hücre tipinde farklılaşmayı gerçekleştirir. Migrasyon, adezyon, yara iyileşmesinde doku yenilenmesi vb. birçok hücreyel olayda etkin roldedir. TGF- β preadipositlerin proliferasyonunda artırıcı rol alır (Fried ve ark., 1998 ve Wiecek ve ark., 2002).

2.2.12. Visfatin

Visfatin (Visceral Fat derived-insulinomimetic), 473 aminoasitten oluşur ve 52 kDalık sitoplazmik bir protein özelliğindedir. Özellikle kemik iliği, monosit, makrofaj, adiposit, kas ve karaciğerde eksprese olur. Ayrıca plasentada, akciğer, böbrek ve kalp dokusunda eksprese olduğu bilinmektedir (Sommer ve ark., 2008).

Visfatin, visceral yağ dokusundan sentezlenir ve insülinomimetik etkileri olan yeni bir sitokindir. İnsülin reseptörüne bağlanarak hücre içi sinyalizasyonu kullandığından glisemik homeostazi sağlamada etkin görev alır. İnsülin duyarlılığını arttırıcı etkisi vardır. Son yapılan araştırmalarda, aterosklerotik plak gelişiminde rolü olan inflamatuvar bir adipokin olduğuna dair bulgular elde edilmiş ve obezite dışında Tip 2 diyabet hastalarda artmış ekspresyonu olduğu öne sürülmüştür (Lee ve ark., 2013). Görevleri ve özellikleri daha yeni yeni saptanan visfatin, insülin direncinden başka akut akciğer hasarı veya inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi bazı inflamatuvar hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. Pre-B Cell Colony Enhancing Factor (PBEF) veya Nikotinamid fosforibozil transferaz (Nampt) olarak da adlandırılan visfatinin obezite gelişimi sırasında plazmada ekspresyonuna pozitif etkisi gözlemlendiğinden obezitede rol oynadığına dair düşünceler ortaya atılmıştır (Tilg ve Moschen, 2008).

2.2.13. Omentin

Omentin, diğer ismiyle intelektin, ilk olarak intestinal Paneth hücrelerinden izole edilmiştir ve kalp, akciğer, ovaryum ve plasentada eksprese edilen omentinin daha sonra yağ dokusunda da eksprese edildiği bulgulanmıştır (Yang ve ark., 2006). Ayrıca omentin molekülünün subkutan yağ dokusuna göre visceral yağ dokusunda daha fazla ve selektif olarak eksprese edildiği görülmüştür (Schaffler ve ark., 2005). Umblikal kord kanında yüksek omentin seviyelerine rastlanmıştır. İnsan yağ dokusundan izole edilen hücrelerde invitro yapılan çalışmalarda omentinin insülin sinyal transdüksiyonunu artırdığı sonucuna ulaşılmıştır ve bu etkisini protein kinaz Akt/protein kinaz B'yi aktive ederek ve insülinle uyarılan glukoz transportunu artırarak gerçekleştirir. Bu çalışmadan yola çıkarak omentinin insülin duyarlılığı üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Batista ve ark., 2007).

Obez bireylerde; Omentin'in yağ dokusundaki gen ekspresyonu ve plazma konsantrasyonu daha az görülmektedir. Bel çevresi ölçüsü, vücut kitle indeksi ve leptin seviyesi gibi obezite ile ilgili kriterler omentin seviyesiyle ters orantılıdır. Aynı şekilde obeziteye sekonder gelişen tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı veya polikistik over sendromu olan hastalarda omentin seviyeleri sağlıklı gruba kıyasla daha düşük gözlemlenmiştir (Pan ve ark., 2010). Diyetle kilo verilmesiyle beraber

serum omentin seviyelerinde ve insülin duyarlılığında artış meydana gelir (Moreno-Navarrete ve ark., 2010). Kilo verme dışında, ayrıca, hemodiyaliz tedavisi alan son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda (Alcelik ve ark., 2012 ve Tosun, 2012) ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde omentin seviyelerinin kontrol grubuna göre kayda değer düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (Yılmaz ve ark., 2011).

2.2.14. Chemerin

2007 yılında ilk kez adipokin özelliği fark edilmiştir. Hücreden hücreye değişen etkileri vardır (Goralski ve ark., 2007). Yağ hücrelerinde insüline bağlı olarak glukoz alımını arttırmaktadır (Takahashi ve ark., 2008). Kas hücreleri üzerinde insülin rezistansına sebep olur (Sell ve ark., 2009).

2.2.15. Ghrelin

Ghrelin, ilk kez 1999 senesinde Kojima ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmalarda farelerin midesinde keşfedilmiştir. Ghrelin, öncelikli olarak midedeki endokrin hücrelerden salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur (Kojima ve ark., 1999 ve Tanaka ve ark., 2001). Midenin oksintik bezlerinde yer alan endokrin yapı ve özelliklere sahip X/A hücreleri tarafından üretilir ve yapısında 28 amino asit içerir (Date ve ark., 2000). Ancak, insan ve ratlarda gen ekspresyonu ile yapılan araştırmalarda, ghrelinin ve reseptörünün bağırsak, kalp, böbrek, karaciğer, akciğer, pankreas, plasenta, hipofiz, gonadlar ve beyin gibi geniş yayılıma sahip olduğu görülmüştür (Gnanapavan ve ark., 2002; Kojima ve ark., 2001 ve Papotti ve ark., 2000).

Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R)'ün endojen ligandı olarak görev yapmaktadır (Tena ve ark., 2002). Büyüme hormonunun salınımı, enerji dengesi, yiyecek alımı ve vücut ağırlığının ayarlanmasında etkin bir işlev alan ghrelin, etkisini büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) tip 1a' ya bağlanarak gösterir ve reseptöre bağlanarak hipotalamustan büyüme hormonu salgılatıcı hormonun (GHRH) salınımını uyarır (Kojima ve ark., 1999).

Ekzojen olarak verilen ghrelin farelerde besin tüketimini artırır, yağ kullanımını azaltır ve sonuç olarak yağ dokusunda artışa sebep olur. Ghrelin'in yağ

dokusu üzerindeki ve iştah arttırıcı etkilerini büyüme hormonuna olan etkilerinden bağımsız gerçekleştirdiği ve bunun, leptin ile iş birliği yaparak merkezi sinir sistemindeki bazı özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (Tscop ve ark., 2000).

Ghrelın enerji depolarını boşaltan ve kaşeksiyi engelleyen bir hormondur. Öğün önceleri kan serum düzeylerindeki seviyesinin artması ve beraberinde iştahı uyardığı düşünülmektedir (Soriano-Guillen ve ark., 2004). Fareler üzerinde yapılan araştırmalarda açlık halinin ghrelın salınımını yükselttiği, karbonhidrat alımının sonucunda ise ghrelın salınımının azaldığı görülmüştür (Cummings ve ark., 2001). Ghrelın'ın enerji homeostazı ile ilgili etkileri, merkezi sinir sisteminde, hipotalamusta meydana gelir. Ghrelın hipotalamusta direkt olarak arkuat nukleus (ARC)'deki iştah uyarıcı olan Nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide (NPY/AGRP) mekanizmasını uyararak enerji dengesinde görev alır. Dolayısıyla bu etkileri sadece periferel dokularda üretildiği yerlere bağımlı olmadığını gösterir (Kojima ve ark., 1999).

Mide mukozasında üretilen ghrelın ön hipofiz ve hipotalamustaki reseptörlere (GHS-R tip 1a ve GHS-R tip 1b) ulaşır ve büyüme hormonu salınımını uyararak enerji homeostazını düzenler. Ghrelın reseptörleri beyinde; hipotalamik nukleusta, hipokampusta, substansia nigra, ventral tegmental bölgede, dorsal ve median rafe çekirdeğinde bulunmaktadır (De Ambrogi ve ark., 2003).

2.2.16. Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF)

Yağ hücrelerinde yüksek miktarda görülen adipokinlerdendir. PEDF seviyesinde artışın insülin rezistansı ve obezite ile ilişkisi ve kilo verme sonucu serum seviyelerinde azalma gösterdiği gözlemlenmiştir. Metabolik sendromda ve tip 2 diyabette serum PEDF seviyesi yükselir ayrıca metabolik sendrom ve metabolik sendromun obezite dahil tüm komponentleri ile yakından ilişkilidir. Vasküler tahribata ve ateroskleroza karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. (Tombran-Tink ve ark., 1991 ve Yüksel, 1995).

2.2.16. Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)

Tip 1 ve Tip 2 TNF- α reseptörleri ile etkilerini gösteren Tümör Nekroz Faktörü- α , 26 kDa ağırlığında transmembran bir proteindir. Adipoz dokuda hem

kendisi hem de reseptörleriyle yer alır. Üretimi visseral yağ dokusunda daha çoktur (Hotamışlıgil ve ark., 1993). İmmünomodülatör ve proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α yağ dokuyu otokrin ve parakrin olarak düzenler. Yapılan araştırmalarda hayvanlarda kaşeksiyi indüklediği ve adipositlerde lipogenezi inhibe ettiği bilinmektedir (Hotamışlıgil ve ark., 1995).

İnflamasyon, apoptoz, sitotoksisite, karbonhidrat, lipid metabolizması ve IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin üretiminde görevi mevcuttur. Karbonhidrat metabolizmasında insülin direnci oluştururken, lipid metabolizması üzerinde ise lipogenezi önler, lipolizi ve apoptozu ise artırır. Ekspresyon ve sekresyonu obezitede artış gösterir ve VKİ ve adipositin çapı ile doğru orantılıdır. Yağ dokusundaki TNF- α mRNA ekspresyonu obez kişilerde, obez olmayanlara göre daha yüksek elde edilmiştir. Benzer artışın yağ dokusundaki TNF- α üretiminde de görülmesinin yanı sıra, dolaşımdaki TNF- α seviyeleri fazlasıyla düşük, ölçülemeyecek seviyelerde bulunmuş, dolaşımdaki konsantrasyonları ile insülin direnci arasında bir korelasyon bulunamamış ve bu durum TNF- α 'nın obezitedeki insülin direnci yaratıcı etkisinin, endokrin yoldan olmayıp otokrin-parakrin etki ile gelişmesi hakkında önemli bir bulgu olarak kabul edilmiştir (Hotamışlıgil ve ark. 1995). 1993'te yayınlanan obez sıçanlarda yapılan bir çalışmada da TNF- α 'nın nötralize edilmesinin, TNF- α 'nın insülin direncindeki etkisi sergiler şekilde, insülin cevabını düzelttiği sonucuna ulaşılmıştır (Hotamışlıgil ve ark., 1993).

2.2.17. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, yağ dokusundan salgılanan ve 26 kDa ağırlığında olan proinflamatuvar sitokinlerdendir (Fried ve ark., 1998). Visseral yağ dokusundaki yoğunluğu, subkutan yağ dokusundakine kıyasla yüksektir. Yağ dokusunda uygulandığı çalışmada dolaşımdaki miktarına bakıldığında şişmanlık, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle doğru bir orantı gösterirken, kilo kaybı ile arasında ters bir orantı görülür (Fernandez-Real ve ark., 2001). IL-6 karaciğerde hepatik trigliserit oluşumu ve salınımını artırarak ve hipertrigliseridemiye sebep olur (Ergün, 2003) . IL-6 artmış plazma yağ asidi ve yağ oksidasyonu ile yağ dokusu lipoprotein lipaz faaliyetinin azalmasına etki ederek enerji depolanmasını azaltır (Altunkaynak ve Özbek, 2005). IL-6 glukojen sentazı deprese ederek ve glukojen fosforilaz

aktivitesini uyararak karaciğer glukoz üretiminde artışa sebep olur ve ayrıca akut faz proteini olan C-reaktif protein üretiminin önemli bir düzenleyicisi ve uyarandır (Blake ve Ridker, 2001). Koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile yüksek IL-6 seviyeleri ilişkilendirilir. IL-6 endotelyal adhezyon moleküllerinin salınmasını artırır ve bunun yanısıra karaciğerde fibrinojen ve prokoagülan maddelerinin üretimini de artırır (Piconi ve ark., 2004).

2.2.17. Prostaglandin I2 (PG I2) ve Prostaglandin F2a (PG F2a)

PG I2 ve PG F2a'nın inflamasyon, koagülasyon, ovülasyon, menstürasyon ve asit sekresyonu gibi düzenleyici kritik görevleri mevcuttur. Yağ dokusunda görevi vazodilatasyonla doku kanlanması ve kapiller geçirgenlik artışı sağlamaktır (Frühbeck ve ark., 2001).

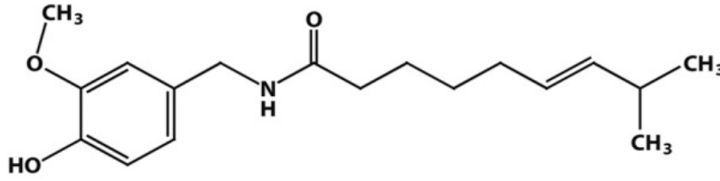
2.3. CAPSAİSİN

Capsaisin İtüzümü (*solanaceae*) familyasının üyeleri olan *Capsicum* sınıfındaki bitkilerin meyvelerindeki acılık duyusunu veren temel bileşendir. Dünya geneline bakıldığında özellikle Asya'da gıda ürünlerinde baharat olarak kullanılmaktadır. Bu tür bitkiler Amerika'ya özgüdür ve tahmini en az M.Ö 7500'lerden beri yerlilerinin diyetinin bir parçası olarak yetiştirip kullanmışlardır (Perry ve ark., 2007). Literatürlerde kırmızı acı biber ile ilgili elde edilen en eski bilgiler Maya ve Asteklere dayanmaktadır. Yazıtlarından acı biberi yemeklerinde bir çeşni olarak ilave ettikleri ya da diş ağrıları ve bazı hastalıkların tedavilerinde anti inflamatuvar olarak kullandıkları anlaşılmaktadır. Yine Meksika ve Hindistan' da da inflamasyon, insanların diş ağrıları ve konstipasyon (kabızlık) tedavilerinde kırmızı acı biberin etkilerinden yararlandığı bilinmektedir (Cichewicz ve ark., 1996 ve Erdost, 2004) 1816 yılında Capsaisin ilk kez Bucholz (Pereira, 1854) tarafından kısmen kristalize formda ayrıştırılmıştır ve 1876'da aynı zamanda capsaisine adını da veren kişi olan Thresh tarafından saf kristalize halde ayrıştırılabilmektedir. Buchheim mukoz membranlar ile temas ettiğinde ve mide sıvısının da salınımının artmasıyla capsaisinin yanma hissine yol açtığını bulan ilk kişidir. Capsaisinin yapısı 1919'da Nelson tarafından kısmen çözülmüştür ama bileşik olarak Speath ve Darling tarafından 1930'da ilk kez sentezlenmiştir. Sonrasında, benzer maddeler Japon

kimyagerler tarafından yapılan çalışmalarda acı biberlerden ayrıştırılmıştır. Bu ayrışmaları ise capsaisinoid olarak adlandırmaktadırlar (Kosuge ve ark., 1961).

Kırmızıbiber özellikle Meksika başta olmak üzere belli başlı Güney Amerika mutfaklarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve daha sonralarında Tex-Mex mutfağına adapte olmuştur. Avrupalılar tarafından getirilmeden önce Afrika ve Asya'da bilinmemesine rağmen, kırmızıbiber giderek Etiyopya, Hindistan, Endonezya, Kore, Laos, Malezya, Pakistan, Güneybatı Çin, Sri Lanka, Tayland gibi daha birçok mutfağın sık kullandığı gıda ögesi olmuştur. Birçok alanda geniş çaplı kullanımına rağmen, capsaisinin tüketimi ve topikal kullanımının tamamen güvenli olup olmadığına dair pek çok soru yöneltilip aykırı epidemiyolojik ve temel araştırma çalışmaları capsaisinin kanserin önlenmesinde veya kanserin oluşmasında rol oynayabileceği düşünülmüştür (Bode ve Zigang Dong, 2011).

Capsaisin (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamid) halk arasında acı kırmızıbiber olarak bilinen, "Capsicum" bitkisinden elde edilen alkoid türevi bir baharattır ve molekül formülü C₁₈H₂₇NO₃' dür. (Blackwell, 1990; Govindarajan 1986 ve Holzer, 1991).



Şekil 1: Capsaisinin kimyasal yapısı

Ülkemize bakıldığında en yoğun Güneydoğu Anadolu'da yetiştirilmekte ve tüketilmektedir (Seyithanoğlu, 2015). Kırmızıbiberde acılığını veren etken madde capsaisinin biberdeki oranına bakıldığında % 0,1 ile % 17 arasında değişmektedir (Erdost ve Zık, 2002). Farmokinetik analizler sonucunda 5 g biberde 26.6 mg capsaisin içerdiği, metabolizmada yaklaşık 10 dk içinde hızla absorbe edildiği ve maksimum plazma konsantrasyonunun 2.5 ng/mL olduğu saptanmıştır. (Chaiyasit ve ark., 2009). Acı biber içeriğine bakıldığında uçucu yağ, sabit yağ ve acı madde olarak capsaisin (% 2) bulunmaktadır (Çiçek ve ark., 2005 ve Erdoğan, 2000). Capsaisin plazma lipid konsantrasyonunu düşürür. Ayrıca, analjezik, antijenotoksik, antioksidan, antimitojenik ve antikarsinojenik olmak üzere birçok farmakolojik

etkiye sahiptir. İştah açıcı ve diüretik etkisi vardır ve beraberinde sindirim salgılarını indükler böylece sindirimi kolaylaştırır. Taze biberde ise bol miktarda A provitamini, C, B1, B2 ve E vitaminleri bulunur (Erdoğan, 2000).

Capsaisin görünüm olarak beyaz toz şeklinde bunu yanı sıra oldukça uçucu, yakıcı ve hidrofobik bir maddedir ve sıcak su, etanol ve asetonda kolayca çözünebilmektedir (Surh, 2002). Capsaisin, TRPV1 kanallarının agonistidir ve aynı zamanda bu kanallar capsaisin reseptörü olarak da adlandırılır (Nilius ve ark., 2008). Capsaisinin lipid peroksidasyonunu artırır. Yağ doku miktarı ile karaciğer ve serum trigliseridlerinin seviyesini düşürür. *In vitro* ortamda capsaisinin iskelet kaslarında glikojen metabolizmasını inhibe edici görev aldığı bildirilen metabolizma üzerine çalışmalar vardır (Cruz ve ark., 1999; Kempaiah ve ark., 2004 ve Sambaiah ve ark., 1982).

Kırmızı biberin etken maddesi olan capsaisinin; santral sinir sistemini uyarıcı, metabolizma ürünlerinin eliminasyonunu hızlandırıcı, vücut ısısını arttırıcı, sindirimi kolaylaştırıcı, bağırsaklarda gaz giderici ve kan damarlarını daraltıcı etkileri olduğu bilinir. Halk tarafından alternatif tedavi yöntemi olarak astım, romatizma, nevralji, lumbago, faranjit gibi hastalıkların ve yaraların tedavisinde kullanıldığı bilinir (Çiçek ve ark., 2005 ve Erdoğan, 2000). Yapılan başka çalışmalarda ise olgun acı meyvelerin düzenli tüketildiğinde, iştahsızlık, hemoroid, karaciğere kan toplanması ve varis oluşumunda olumlu etkileri olduğu görülmüştür (Beis, 1990). Capsaisin, tükürük ve ter salgısını da arttırmaktadır. %10 oranında acı biber ve düşük değerlerde protein içeren bir diyetle beslenen sıçanlarda %54 oranda karaciğer parankimlerinde hepatom oluştuğu gözlemlenmiştir. Bu durum, capsaisinin proteinden düşük diyetle beslenen yörelerde karaciğer kanseri etyolojisinde rolü olabileceğini düşündürmekte; bazı araştırmacılar tarafından kırmızı biberlerin karsinojenik ya da ko-karsinojenik etkisinin olabileceği açıklanmaktadır (Güleşçi, 2006).

2.3.1. Yağ Metabolizmasında Capsaisinin Etkisi

Capsaisinin yaklaşık %20'si midede ve vücuda alındıktan bir saat sonra %80'i ince bağırsakta olmak üzere pasif bir şekilde absorbe edilir (Iwai ve ark., 2003 ve Kawada ve ark., 1986). Capsaisinin adrenal meduller katekolamin salımını artırarak (Diepvens ve ark., 2007; Kim ve ark., 1997; Saito ve Yoneshiro, 2013 ve

Watanabe ve ark., 1988), dozuna orantılı bir şekilde yağ oksidasyonunu artırdığı ve belli başlı capsaisine duyarlı nöronların bu süreçte rol aldığı düşünülmektedir (Ludy ve ark., 2012). Oksijen tüketiminde baharatlardaki acı elementlerin stimulan etkileri çoğunlukla termojenik mekanizma ve artan yağ oksidasyonuna bağlı olan TRPV1'in dahil olmasıyla ilişkilidir (Westerterp-Plantenga ve ark., 2006). TRPV1 yerleşim olarak duyu nöronlarında, beyinde ve çeşitli nöronal olmayan dokularda görülür. Acı hissiyle alakalı olduğu düşünülen nöronal kısımda aktifleşir (Snitker ve ark., 2009). Capsaisin alımını hem lipolizi stimule ederek hem de lipogenezi engelleyerek yağ dokusunu azaltabileceği düşünülmektedir. Bir çok çalışma; insanlarda capsaisin alımının lipolizi tetiklediğini göstermiştir (Yoshioka ve ark., 1995).

2.3.2. Transient Reseptor Potential (TRP) Kanalları

Transient Reseptor Potential (TRP) kanalları; nosiseptif duyuusal sinir sonlanmalarında yer alan ve uyarıcı potansiyeli olan termal, mekanik veya kimyasal uyarılarla aktifleşen, seçici olmayan özel bir katyon kanalı ailesidir. (Kim ve ark., 2011). “TRP vanilloid (TRPV) altı alt aileden, TRP melastatin (TRPM) sekiz alt aileden, TRP polisistein (TRPP) üç alt aileden, TRP mukolipin (TRPML) üç alt aileden ve TRP ankrin (TRPA) bir alt aileden oluşmaktadır.” (Ozgül ve Naziroglu, 2010; Feng ve ark., 2015). Tüm bu TRP katyon kanallarının birçok hastalığın fizyopatolojisinde etkin rollere sahip oldukları bilinmekte ve bu kanallara olan ilgi her geçen gün artmaktadır. TRPV1, bu kanallar içinde ağrı modülasyonu ile ilgili olduğundan en fazla dikkat çeken kanal olmuştur (Ozgül ve Naziroglu, 2010; Feng ve ark., 2015).

Capsaisin'e (CAP) veya CAP'a benzer etkileri olan resinoferatoksin (RTX), ısı, asit, oksidatif stres ürünleri ve endocanaboidler gibi etkenler vanilloidler olarak adlandırılır (Caterina ve ark., 2000 ve Szallasi ve Blumberg, 1990). TRPV1, vanilloidlerle aktive olan bir iyon kanal reseptörüdür. Temel olarak duyuusal iletimde görev alır. Normal fizyolojik koşullarda TRPV1 katyon kanalları inaktif iken; rahatsız edici kimyasal ve termal uyarılar durumunda aktive olurlar. CAP, allisin, RTX gibi eksojen ajanlar kanalı aktive ederken, bunun yanı sıra ekstrasellüler ve intrasellüler pH dengesizlikleri ve yüksek sıcaklık gibi uyarılar da kanalın aktive olmasını sağlarlar (Cui ve ark., 2006 ve Ghazizadeh ve Naziroglu, 2014). Fizyolojik

koşullarda kanalllar kapalı durumdadır. TRPV1' in her bir aktivatörü, kanalın ayrı bölgesine bağlanarak aktivasyon yolunu açar veya kanalın düzenleyicileri olan çeşitli araçlar ve düzenleyiciler allosterik düzenleme ile kanalda yapısal değişiklik oluşturup yine aktivasyon yolunu açarlar. TRPV1 kanalları hücre dışı proton, RTX, CAP, anandamid ve bazı peptit yapıda olan toksinlerle direkt aktifleşmektedir. CAP prelinik çalışmalarda en sık kullanılan kanal agonistidir (Srinivasan, 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Bakım Koşulları

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi ve Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma materyalini 30 günlük, 20 adet Sprague Dawley soyu erkek sıçanlar oluşturdu. Hayvanlar *ad libitum*, pelet şeklinde rat yemi ile beslenip, içme suyunu serbest olarak tüketti ve 12 saat aydınlık /12 saat karanlık periyodunda, 21 -23 °C sıcaklık ve % 50-60 nem içeren ortamda bakıldı.

Deney grubu için MBD Deney Hayvanları Yem Sanayi'inde % 0.04 oranında CAP içeren pelet yem hazırlatıldı. Sıçanlar capsaisin içeren yem ile beslenen deney ve standart sıçan yemi ile beslenen kontrol olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Deney grubu sıçanlar (n:10) 21. günde anneden ayrılıp 30. günden itibaren capsaisin içeren sıçan yemi, kontrol grubu sıçanlar (n:10) ise yine 30 günden itibaren standart sıçan yemi ile ayrı ayrı kafeslerde 60 gün boyunca beslendi. Günlük tükettikleri yem miktarı kaydedildi. Tüm gruptaki sıçanlar haftada bir aynı gün tartıldı ve kaydedildi. Çalışmadaki tüm deneysel uygulamalar Uludağ Üniversitesi Hayvan Bakımı ve Kullanımı Komitesi tarafından onaylandı (Karar No: 2017-03/02).

3.2. Deney Planı

Sıçanlar kendi içlerinde kontrol (n: 10) ve deney (n: 10) olmak üzere iki grup halinde bakım ve besleme gerçekleştirildi. Gruptaki sıçanların, her gün tükettikleri yem miktarı tartılarak kaydedildi. Yem tüketiminin hesaplanması için hayvanlara her gün belli miktar yem verildi (100 gr/gün/rat). Günlük olarak sıçanlara verilen yemlerden kalan miktar tartılarak, tüketilen yem miktarı hesaplanıp, önlerindeki yem tekrar her sıçan için 100 gr'a tamamlandı. Deney ve kontrol gruplarındaki sıçanlar 60 günlük dönemlerine kadar aynı düzende beslenme ve barınma koşullarına devam edildi.

3.2.1. Dokuların Alınması

3.2.1.1. Histolojik Prosedür

Deney ve kontrol gruplarındaki sıçanlar 60 günlük dönemlerine geldiklerinde, canlı ağırlıkları tartıldıktan sonra, ketamine-xylazine ile anesteziye alınıp servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi edildi. Sıçanların sırasıyla; sırt bölgesinden kahveregi yağ dokusu, deri altı yağ dokusu, testiküler yağ dokusu ve visseral yağ dokusu örnekleri alınarak 48 saat paraformaldehit solüsyonunda tespit edildi. Tüm gruplara ait dokular immunohistokimyasal prosedüre uygun histolojik takip yapıldı ve parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan alınan 4-5µ'luk kesitlerde öncelikle normal histolojik yapının incelenmesi için Crossman'ın triple boyama yöntemi kullanıldı. Sonrasında Poly-L-lysine solüsyonu ile kapanmış lamlara kesitler alındı.

3.2.1.2. İmmunohistokimya

Parafin bloklardan elde edilen 4-5 µm kalınlığındaki yağ doku kesitlerinde, Leptin, Adiponektin, Visfatin, TNFα ekspresyonları üzerine etkisini belirlemek için, spesifik antikolar ile indirekt Streptavidin-Biotin Peroksidaz immunohistokimyasal yöntem uygulandı ve ışık mikroskopunda incelendi. İmmunohistokimya uygulamasında kullanılan antikolar, solüsyonlar ve protokol aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

İmmun Boyamada Kullanılan Solüsyonlar

Poly-L-lysine Solüsyonu

İmmunohistokimyasal boyamalarda kullanılacak olan lamlar, distile su içerisinde % 10'luk Poly-L-lysine (Sigma, P 8920) solüsyonu hazırlandıktan sonra 15 dakika bekletilip 37 °C'lik etüvde bir gece kurutuldu. Ertesi gün kesitler bu lamlara çekildi.

Phosphate Buffered Saline (PBS) Solüsyonu

İmmunohistokimyasal boyamalar sırasında bütün yıkamalarda PBS solüsyonu kullanıldı.

* Sodyum Klorür (Merck, 1.06404) --- 7,2 g,

* di-Sodyum Hidrojen Fosfat (Merck, 1.06574) --- 1,48 g,

* Sodyum Dihidrojen Fosfat Monohidrat (Merck, 1.06346) --- 0,43 g

1 lt distile su içinde eritilerek hazırlandı.

Antikor Sulandırma Solüsyonu

Primer antikorların istenilen konsantrasyonda sulandırılmasında hazır antikor sulandırma solüsyonu (Zymed 00-3118) kullanıldı.

Blocking Solüsyonu

Invitrogen firmasına ait, kullanıma hazır, 9561143B kod numaralı Histostain SP Bulk Primary Kit'in bloklama solüsyonu kullanıldı.

Primer Antikor

Çalışmada, Bioss Antibodies firmasına ait Rabbit polyclonal antikorlar kullanıldı. Kullandığımız 5 antikor için de 1:200 oranında sulandırma yapıldı ve sonuç alındı.

1. Leptin (bs-4604R)
2. Adiponectin (bs-0471R9)
3. TNF alpha (bs-2081R)
4. Visfatin (PBEF1) (bs-0272R)

Sekonder Antikor

Invitrogen firmasına ait, kullanıma hazır, 9561143B kod numaralı Histostain SP Bulk Rabbit Primary Kit'in biotinli sekonder antikorunu kullanıldı.

Streptavidin Peroksidaz

Invitrogen firmasına ait, kullanıma hazır, 9561143B kod numaralı Histostain SP Bulk Rabbit Primary Kit'in HRP-Streptavidin peroksidazı kullanıldı.

Kromojen

Cell Signaling firmasına ait, 80595 kodlu 3'3-diaminobenzidine hydrochloride (DAB) kromojen kullanıldı.

Bu solüsyon immunohistokimyasal boyama sırasında taze olarak, 1 ml DAB substrat içerisine 1 damla DAB kromojen eklenerek hazırlandı.

Hidrojen Peroksit Solüsyonu

Dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak üzere distile su içerisinde % 3'lük hidrojen peroksit (Merck 1.08600) solüsyonu hazırlandı.

Sitrat Buffer Solüsyonu

Sitrat Buffer solüsyonu pH 6 (Sitrik asit monohydrate (Merck-100244))

İmmunohistokimyasal Boyama Prosedürü

İmmunohistokimyasal boyama tüm preparatlara aynı protokol uygulanarak gerçekleştirildi. Poly-L-lysine ile kaplanmış olan lamlara 4-5µ'luk kesitler çekildi.

Tüm kesitlere aşağıdaki işlemler uygulandı.

- 1.Preparatlara ksilol ile deparafinizasyon yapıldı (2x10 dakika).
- 2.Sonrasında sırasıyla, absolu (2x3 dakika), % 96'lık (3 dakika), % 80'lik (3 dakika) ve % 70'lik (3 dakika) alkollerden geçirildi. Daha sonra preparatlar distile suda 1 dakika yıkandı.
- 3.Antijen retrieval için preparatlar mikrodalga fırında, sitrat buffer içinde (PH:6) 700 Watt da, 3x5 dakika olmak üzere tutuldu.
- 4.PBS ile yıkama yapıldı (3x5 dakika).
- 5.Preparatlardaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için % 3'lük hidrojen peroksitte 10 dakika tutuldu.
- 6.PBS ile yıkama yapıldı (3x5 dakika).
- 7.Lamların üzerindeki kesitlerin çevresi Pappen ile çizildi.

Bundan sonraki aşamalarda kesitlerin kurumasını önlemek amacı ile kesitler nemli bir ortam içerisine (humidity chamber) konuldu.

8.Kesitler spesifik olmayan boyanmayı önlemek üzere bloklama solüsyonu ile oda ısısında 1 saat inkübasyona bırakıldı.

9.Boyama sırasında her kesitten bir normal bir de negatif kontrol preparatı hazırlandı.

10.Normal preparatlar, 1:200 oranında sulandırılmış antikor (leptin, adiponectin, TNF alfa, visfatin) ile, negatif kontrol preparatları ise sadece antikor sulandırma solüsyonu ile 1 gece +4°C'de inkübe edildi.

11.PBS ile her biri 5'er dakika olmak üzere 3 kere yıkandı.

12.Preparatlar biotinli sekonder antikor ile oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi.

13.PBS ile her biri 5'er dakika olmak üzere 3 kere yıkandı.

14.HRP-Streptavidin ile oda sıcaklığında 20 dakika inkübasyona bırakıldı.

15.PBS ile her biri 5'er dakika olmak üzere 3 kere yıkandı.

16.Bütün preparatlar hazırlanan DAB kromojeni ile ışık mikroskopunda incelenerek kontrollü yaklaşık 3 dakika inkübasyona bırakıldı.

17.Distile su içinde 5 dakika yıkandı.

18.Harris hematoksilende 10 saniye tutularak çekirdek boyası yapıldı.

19.Çeşme suyunda yıkandı.

20.Hızlı bir şekilde seri alkollerden (%70, %80, %96, absolut) geçirilerek ksilolde parlatıldı.

21.Entellan ile kapatıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamız süresince kontrol ve deney grubunu oluşturan farelerin genel durumlarında herhangi bir değişiklik ve ölüm görülmemiştir.

Sıçanların, her gün tükettikleri yem miktarı tartılarak kaydedildi. Yem tüketiminin hesaplanması için hayvanlara her gün belli miktar yem verildi (100 gr/gün/rat). Her sıçan için 60 gün sonunda ortalama yem tüketimi kontrol grubunda 1822 gr iken deney grubunda 1770 gr olmuştur.

Kontrol ve deney grubu hayvanların her gün tartımları yapılarak canlı ağırlıkları tespit edilmiştir. Çalışmanın başlangıcındaki ağırlıkları ile 60 gün sonundaki ağırlıkları karşılaştırılıp, aradaki fark çalışma süresince farelerin canlı ağırlık kazançları olarak kabul edilmiştir. 60 gün sonunda kontrol grubuna ait sıçanlar ortalama 254,7 gr canlı ağırlık kazancına sahipken, deney grubuna ait sıçanlar ortalama 231,3 gr canlı ağırlık kazancına sahip olmuştur. Dolayısıyla deney grubundaki sıçanlar hemen hemen kontrol grubundakilerle aynı miktarda yem tüketip daha az canlı ağırlık kazancı sağlamışlardır.

4.1. Histokimyasal Bulgular

Kontrol ve deney gruplarındaki sıçanlardan 4 farklı bölgeden alınan yağ dokularında immunohistokimya tekniği kullanılarak, 4 farklı adipokinin ekspresyonu gösterildi.

Leptin deney grubunda özellikle testiküler yağ doku (TY) ve visseral yağ dokuda (VY) kontrol grubuna oranla daha az boyanma görüldü. Kahverengi yağ dokuda da (KY) benzer şekilde deney grubunun kontrol grubuna göre daha az boyandığı görüldü (Tablo 1).

Tablo 1: Leptinin kontrol ve deney grubu yağ dokusunda değerlendirme sonuçları.

	KONTROL	DENEY
Testiküler Yağ (TY)	+++	+
Visseral Yağ (VY)	++	+
Subkutan yağ (SY)	+	++
Kahverengi Yağ Doku (KY)	+++	++

TNF α için bakıldığında deney grubunda SY ve KY dokularında deney grubunun kontrol grubuna oranla daha yoğun boyandığı tespit edilirken, TY ve VY dokularında daha az boyanma görüldü (Tablo 2).

Tablo 2: TNF α nın kontrol ve deney grubu yağ dokusunda değerlendirme sonuçları.

	KONTROL	DENEY
Testiküler Yağ (TY)	++	+
Visseral Yağ (VY)	++	+
Subkutan yağ (SY)	++	+++
Kahverengi Yağ Doku (KY)	++	+++

Adiponektin için bakıldığında kontrol ve deney grupları arasında dikkate değer bir farklılık gözlenmemesine karşın sadece SY dokusunda deney grubunun daha fazla boyandığı tespit edilmiştir (Tablo 3).

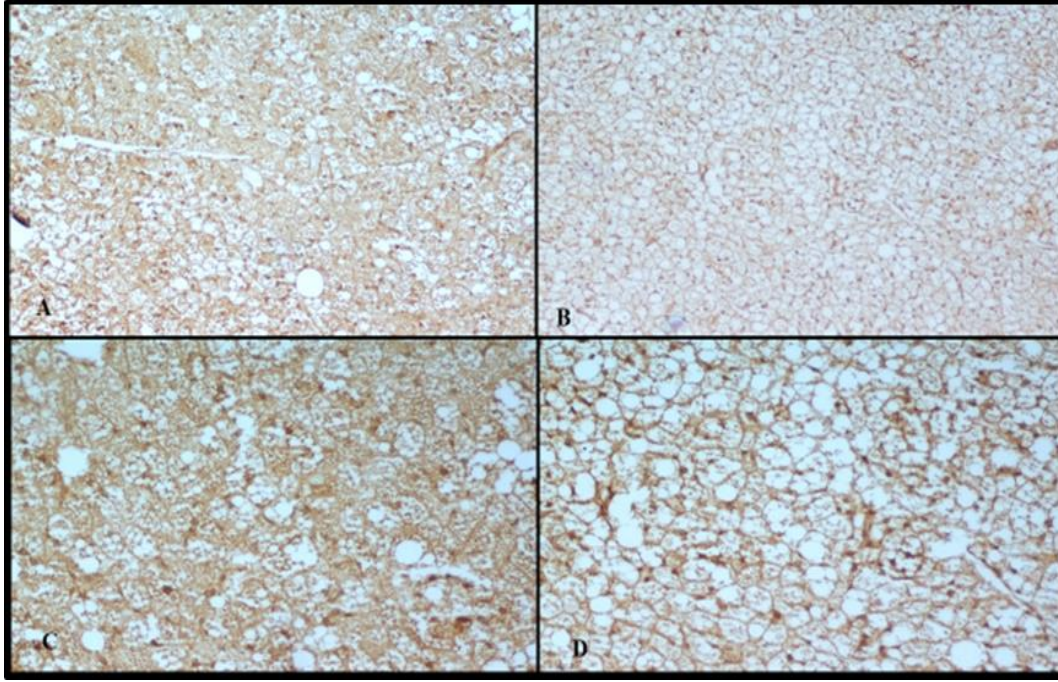
Tablo 3: Adiponektinin kontrol ve deney grubu yağ dokusunda değerlendirme sonuçları.

	KONTROL	DENEY
Testiküler Yağ (TY)	+	+ / ++
Visseral Yağ (VY)	+	+ / ++
Subkutan yağ (SY)	++	+++
Kahverengi Yağ Doku (KY)	++	+ / ++

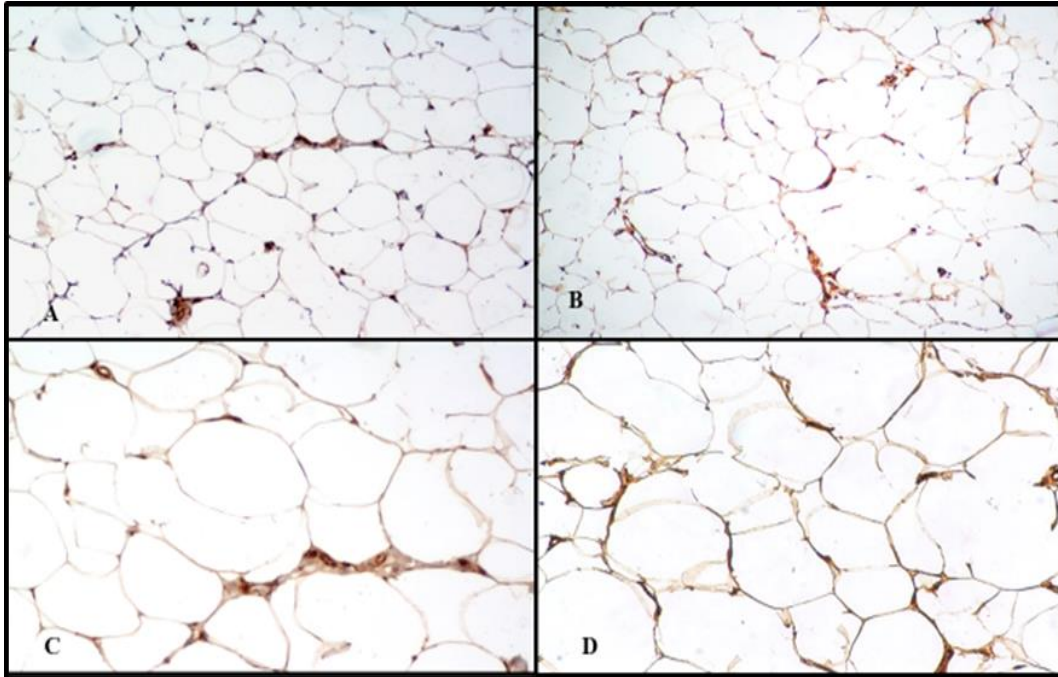
Visfatin için bakıldığında KY dokusunda 2 grup arasında dikkate değer bir farklılık görünmezken, TY, VY ve SY dokularında deney grubunun kontrole oranla daha yoğun boyandığı görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4: Visfatinin kontrol ve deney grubu yağ dokusunda değerlendirme sonuçları.

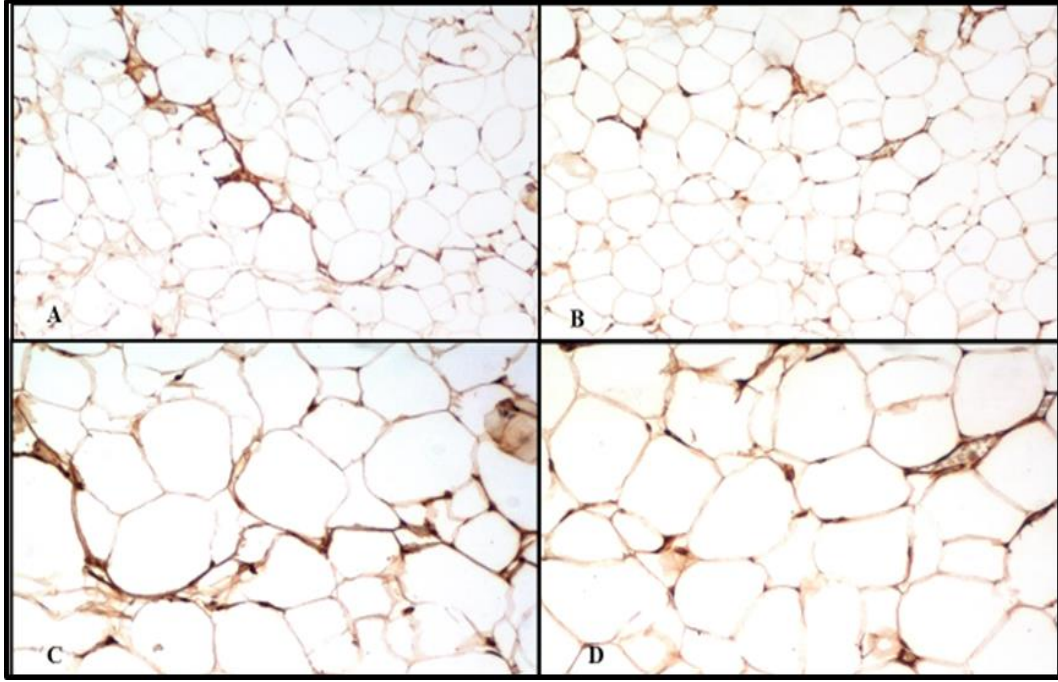
	KONTROL	DENEY
Testiküler Yağ (TY)	+	++
Visseral Yağ (VY)	+	++
Subkutan yağ (SY)	+	++ / +++
Kahverengi Yağ Doku (KY)	+ / ++	++



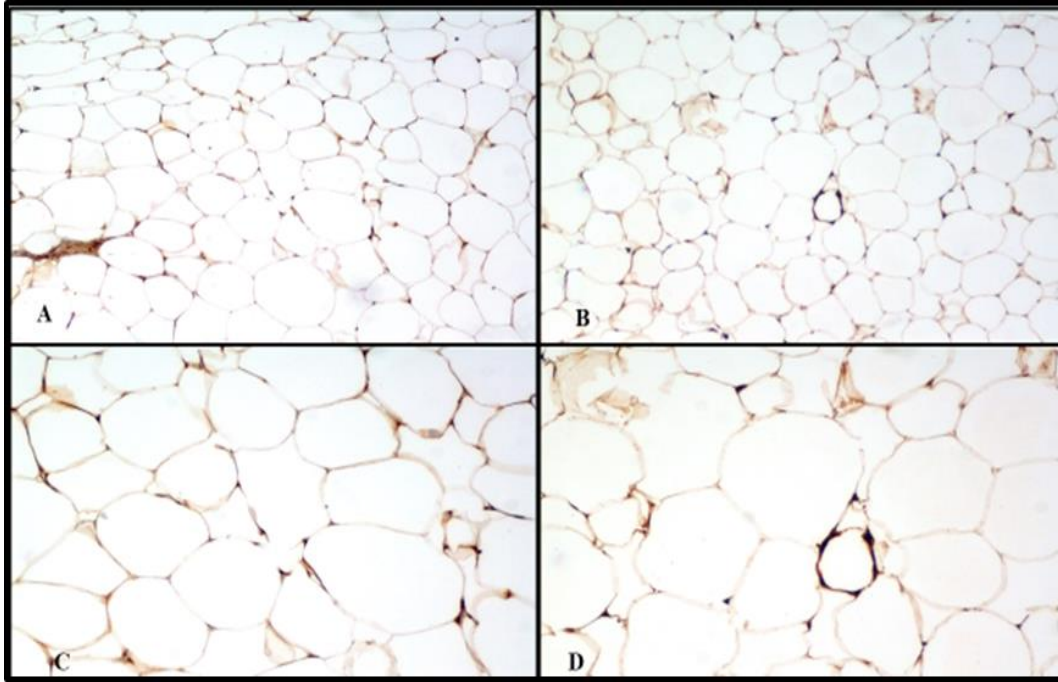
Resim 1: Kahverengi yağ dokusunda (KY) Adiponektin İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



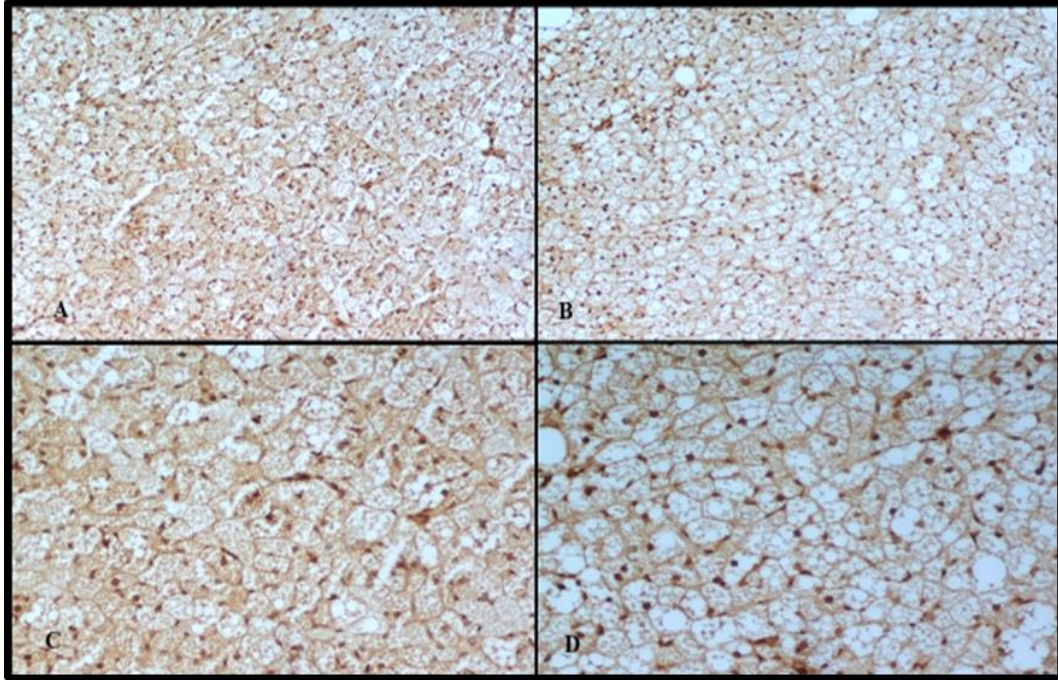
Resim 2: Subkutan (SC) yağ dokusunda Adiponektin İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



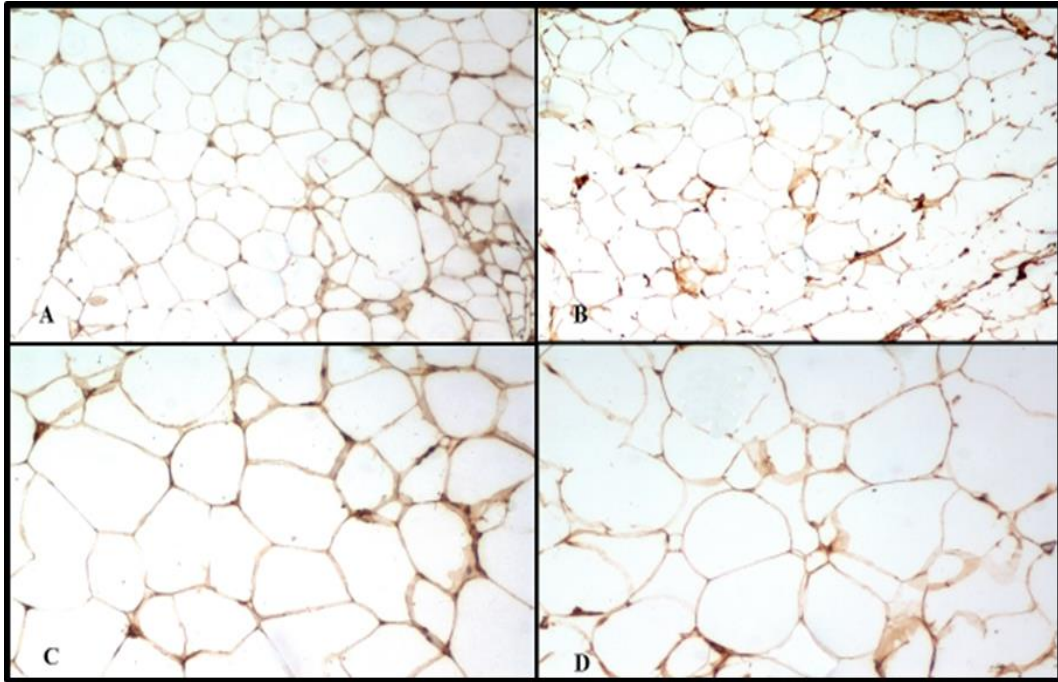
Resim 3: Testiküler yağ dokusunda Adiponektin İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



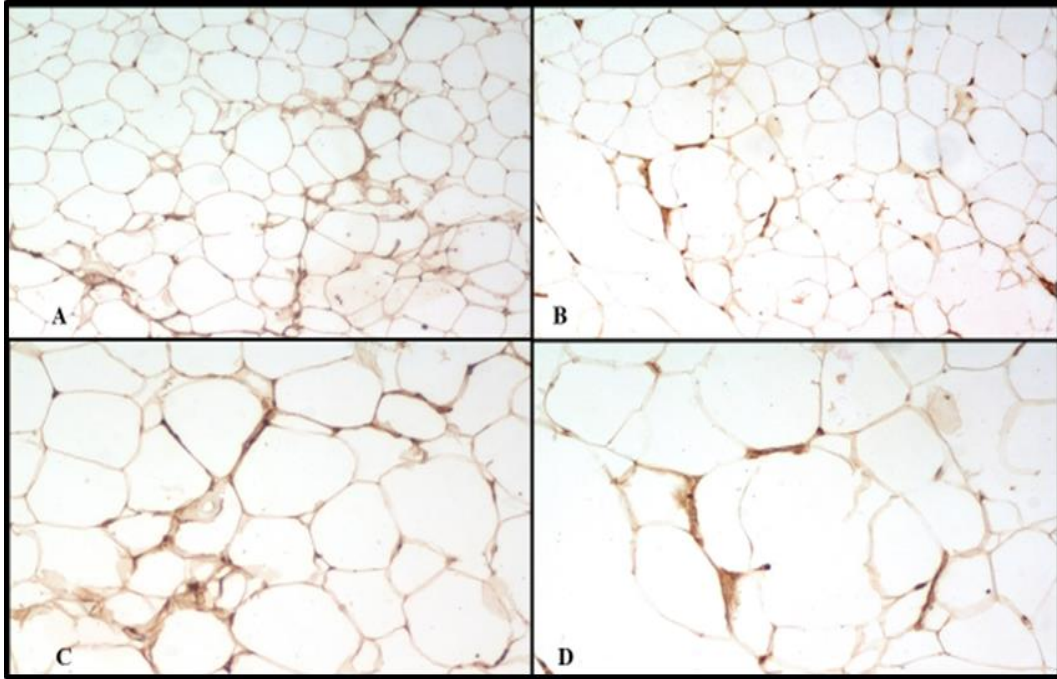
Resim 4: Visseral yağ dokusunda Adiponektin İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



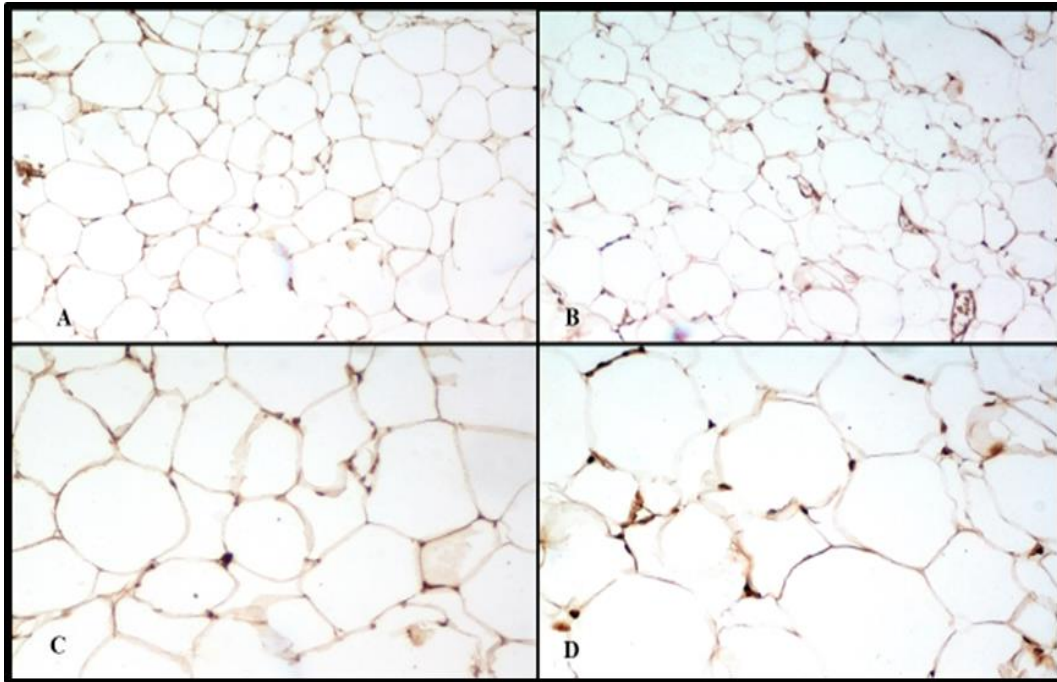
Resim 5: Kahverengi yağ dokusunda (KY) Leptin İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



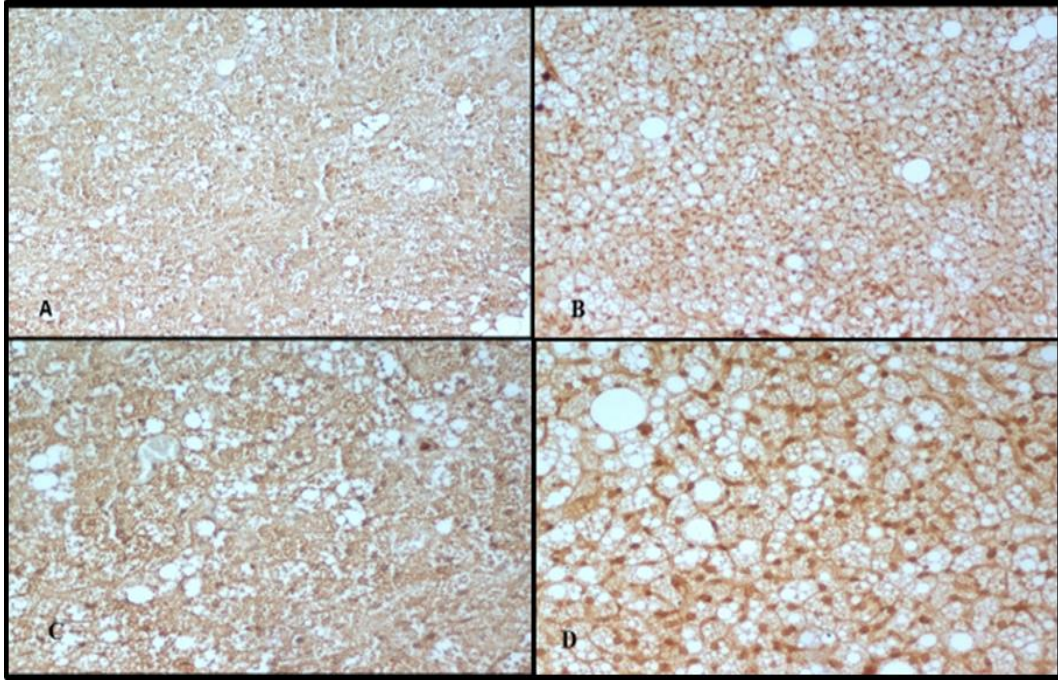
Resim 6: Subkutan (SC) yağ dokusunda Leptin İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



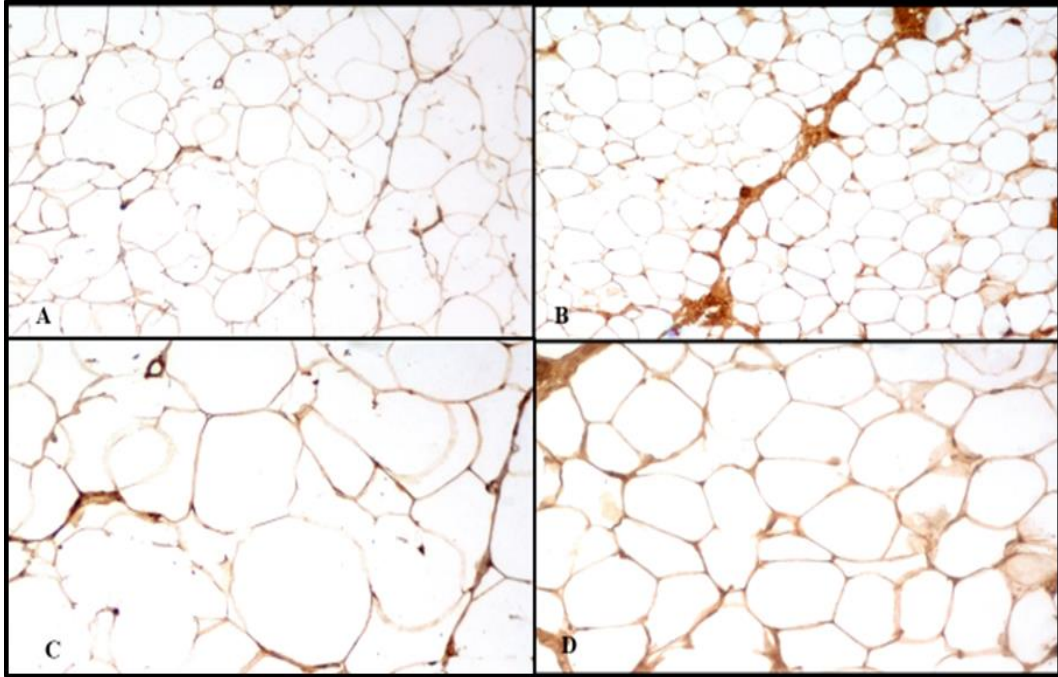
Resim 7: Testiküler yağ dokusunda Leptinin boyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



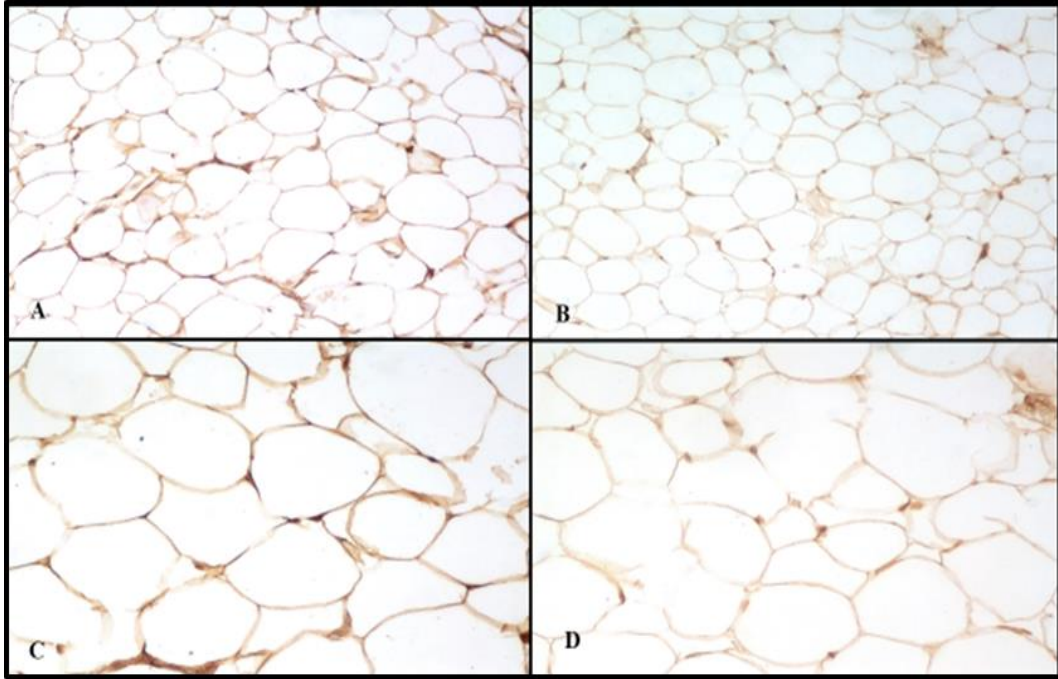
Resim 8: Visseral yağ dokusunda Leptinin İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



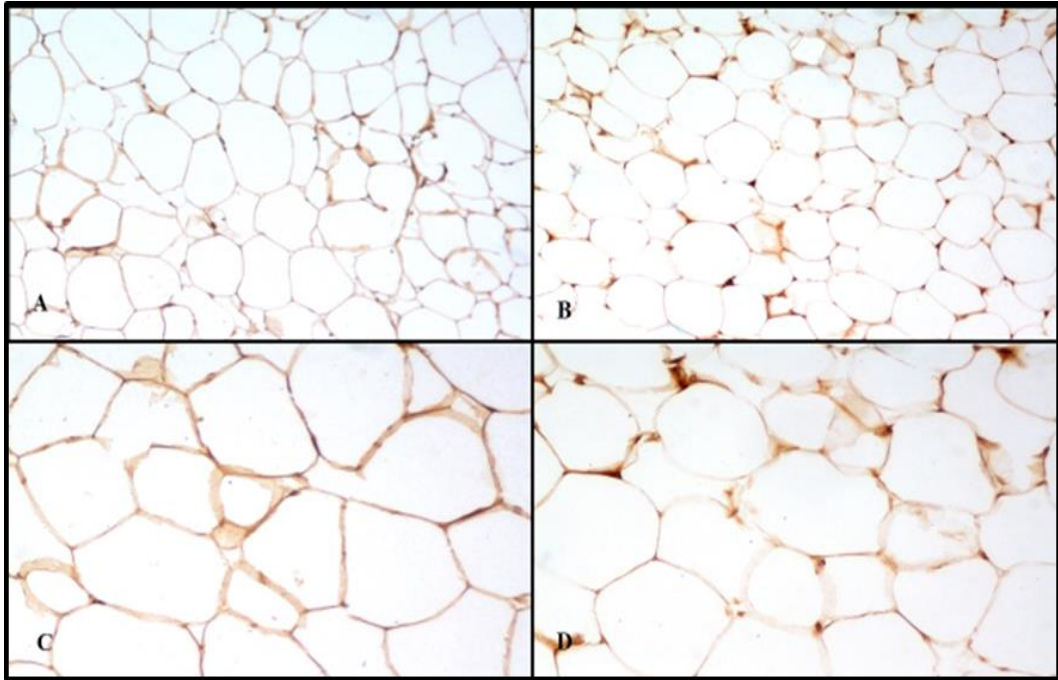
Resim 9: Kahverengi yağ dokusunda (KY) TNF α İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



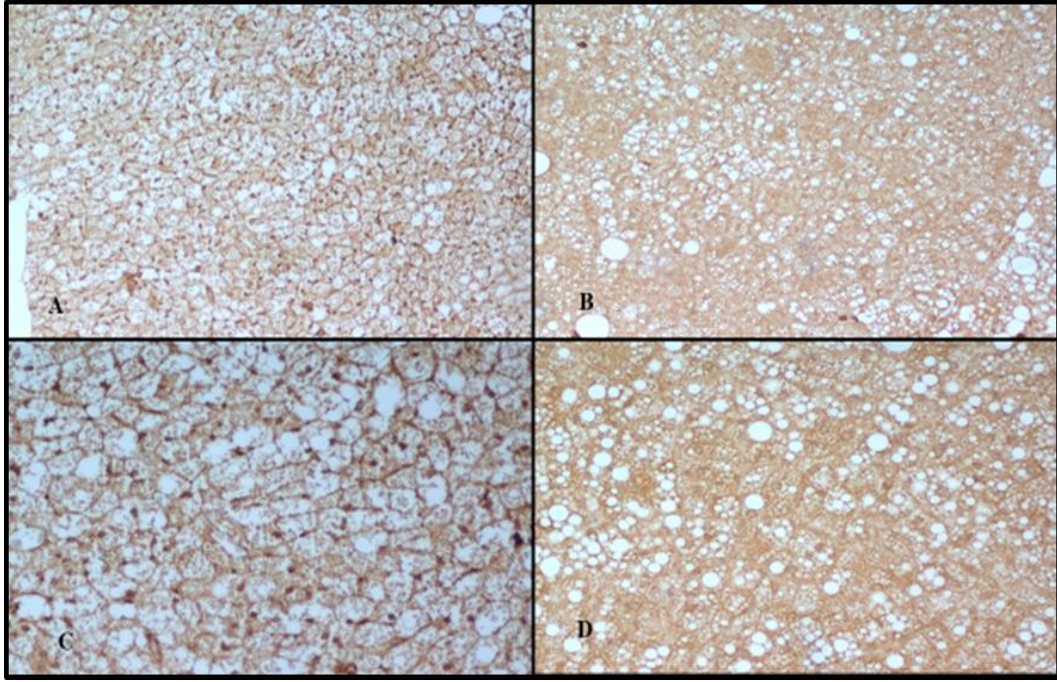
Resim 10: Subkutan (SC) yağ dokusunda TNF α İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



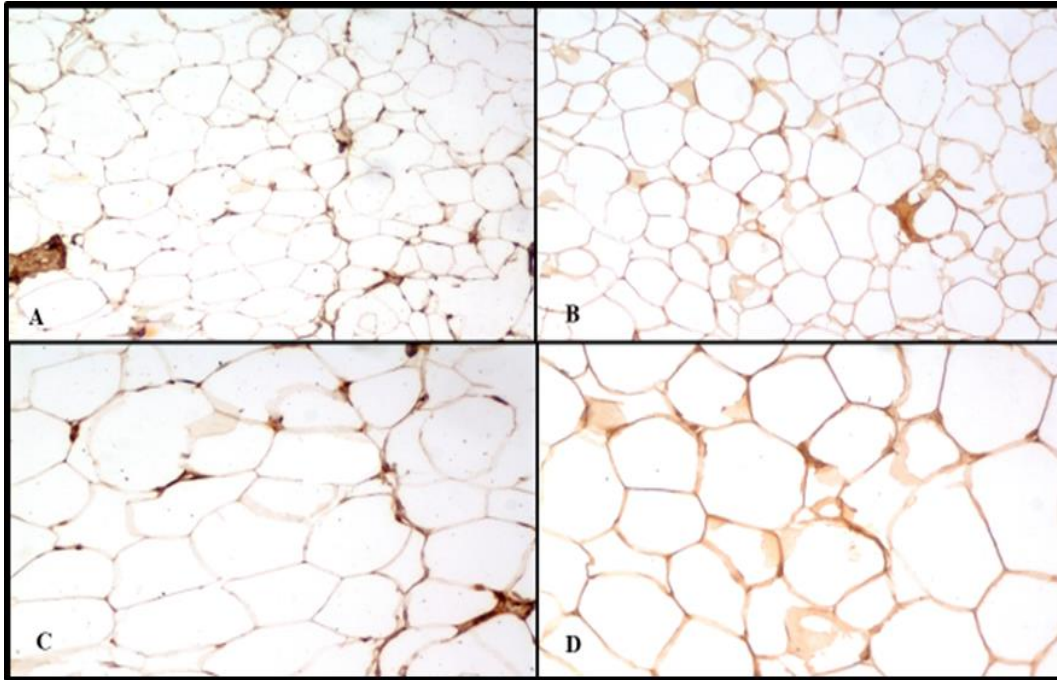
Resim 11: Testiküler yağ dokusunda yağ dokusunda TNF α İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



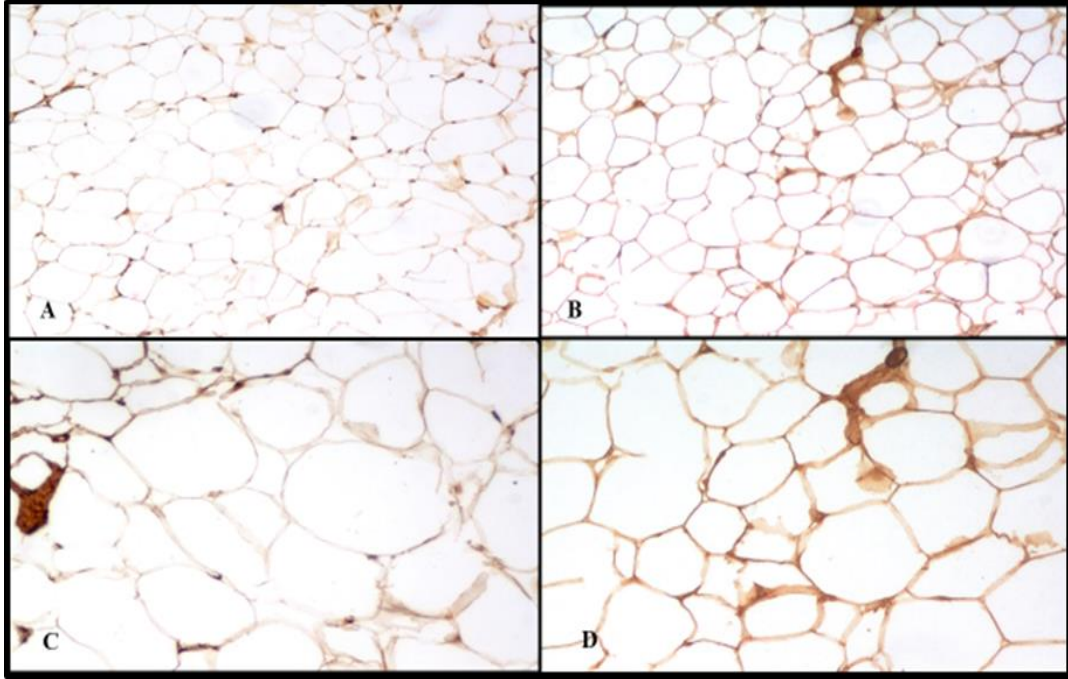
Resim 12: Visseral yağ dokusunda yağ dokusunda TNF α İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



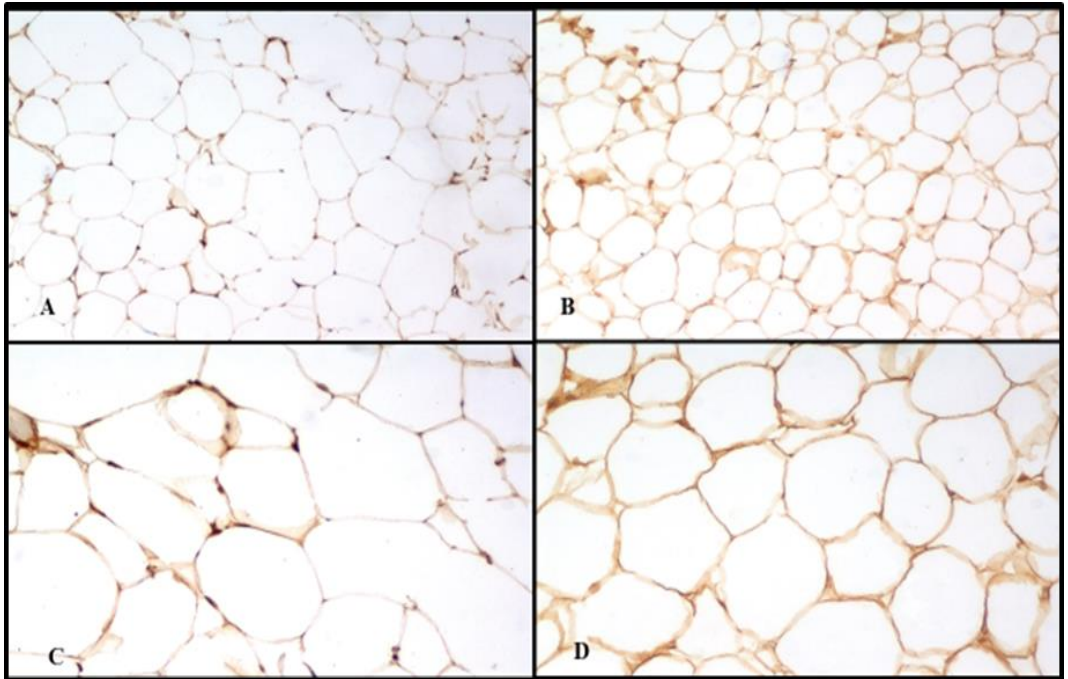
Resim 13: Kahverengi yağ dokusunda (KY) Visfatin İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



Resim 14: Subkutan (SC) yağ dokusunda Visfatin İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



Resim 15: Testiküler yağ dokusunda yağ dokusunda Visfatin İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20



Resim 16: Visseral yağ dokusunda yağ dokusunda Visfatin İmmunboyanması. (A), Kontrol Grubu X10. (B), Deney Grubu X10. (C), Kontrol Grubu X20. (D) Deney Grubu X20

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Acı kırmızıbiberin etken maddesi olan CAP'ın hem genel metabolizma hem de farklı sistemler üzerine olan etkileri uzun yıllardır incelenmiş ve incelenmeye de devam etmektedir. Sindirim sistemi, iştah mekanizması ve yağ metabolizması üzerine olan etkileri de özellikle üzerinde durulmuş konulardır. CAP'ın kullanım dozuna, uygulama şekline ve hedef sisteme/organa bağlı olarak zaman zaman olumlu zaman zaman da olumsuz etkilerinden söz etmek mümkündür. Araştırmamızda, oral yolla alınan capsaisinin sıçanların yağ dokusundan salınan bazı adipokinlerin ekspresyonu üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Deney süresince ortalama yem tüketimleri ve ortalama canlı ağırlık kazançları değerlendirildiğinde, CAP ilavesi yapılmış yem ile beslenen deney grubundaki sıçanların kontrol grubundaki sıçanlar ile hemen hemen aynı miktarda yem tüketmelerine karşın, canlı ağırlık kazançlarının daha az olduğu görülmüştür. Park ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları çalışmada, yemlerine CAP ilavesi yapılan sıçanlarda yem tüketiminin azaldığını ve buna bağlı olarak beyindeki birçok bölgede nöropeptid Y (NPY) ekspresyonunun zayıfladığını bildirmişlerdir. Bu sonuç yiyecek alımının kontrolüyle ilgili olan hipotalamustaki NPY'nin capsaisin tarafından olumsuz etkilendiğini düşündürmektedir. İlhan ve Erdost (2009) puberte ve erişkin dönemdeki farelerde yaptıkları başka bir çalışmada, rasyonlarına CAP ilavesi yapıldığında deney grubunu oluşturan farelerin kontrol grubuna göre daha fazla yem tükettiklerini bildirmişlerdir. Araştırmamızda ise yem tüketimi açısından dramatik bir farklılık gözlenmemiştir. Bahsedilen çalışmalarda fare ve sıçanların yemine % 0,02 oranında CAP ilavesi yapılmışken, bizim çalışmamızda bu oran % 0,04 olmuştur. Yukarıda bahsedildiği gibi CAP'ın kullanım dozu farklı çalışmalarda farklı sonuçların ortaya çıkmasına sebep olduğundan, kullandığımız CAP dozunun daha yüksek olmasına karşın yem tüketiminde yeteri kadar etkili olmadığını bize düşündürmüştür.

Ortalama canlı ağırlık kazancı açısından bakıldığında, araştırmamızda 60 gün sonunda deney grubundaki sıçanların kontrol grubundaki sıçanlara oranla dikkate değer şekilde daha az canlı ağırlık kazancına sahip olduğu görülmüştür. Bu bulgumuz, capsaisinin karbonhidrat metabolizmasını ve karaciğer enzimlerinin

aktivitesini arttırdığı, lipid metabolizmasını uyararak yağ dokudaki lipidin yakılmasını kolaylaştırdığını gösteren çalışmaların (Monsereenusorny, 1983 ve Lim, 1997) sonuçları ile paralellik göstermesine karşın, Erdost ve arkadaşlarının (2007), farelere 21. günden itibaren subkutan capsaisin uygulaması sonucunda canlı ağırlıklarının değerlendirilmesini yaparak tüm deney gruplarındaki hayvanların kontrol gruplarına oranla daha fazla olduğunu saptadıkları çalışmaları ile ters düşmektedir. Bunun sebebinin CAP'ın uygulama şekline bağlı olarak farklılık gösterdiğini bize düşündürmüştür.

Adiponektinin dolaşımdaki düzeyleri obezlerde düşüktür ve kilo kaybı ile birlikte artar (Edén Engström ve ark., 2003). Faraj ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada gastrik baypas ameliyatından sonra neredeyse bütün deneklerde, kilo kaybına bağlı olarak adiponektin düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir. Adiponektin, insülinin aktivitesini arttırdığı gibi (Hotta ve ark., 2000), farelere adiponektin uygulanması ile insülin duyarlılığını arttırdığı, hepatik glukoz üretimini azalttığı, kaslarda yağ oksidasyonunu arttırdığı ve insülin direncinin ortadan kalktığı bildirilmiştir (Kubota ve ark., 2003). Bahsedilen genel özellikleri düşünüldüğünde, araştırmamızın bulgularında belirttiğimiz gibi adiponektinin deney grubunda subkutan yağ dokuda kontrol grubuna oranla daha yoğun görülmesi, deney grubunda ortaya çıkan canlı ağırlık kazancındaki azalma ile paralellik göstermektedir.

Leptin, çoğunlukla yağ dokudan salgılanır ve negatif geribildirim mekanizması ile hipotalamus üzerine etki eder. Besin alımını baskılar ve enerji tüketimini artırır (Lim, 1997). Çalışmamızda deney grubundaki sıçanlarda leptin ekspresyonunun subkutan yağ için bakıldığında daha yoğun, testiküler, visseral ve kahverengi yağ dokusu için ise daha az olduğu görülmüştür. Bu bulgular ilk olarak gruplar arasında besin alımında bir farklılık ortaya çıkmasını düşündürse de, sonuçlarımız da yem tüketimi açısından dikkate değer bir farklılık görülmemiştir. Bunda hem subkutan yağ dokudaki leptin ekspresyonunun deney grubunda daha fazla olmasının hem de vücuttaki yağ miktarının plazmadaki leptin seviyesinin %50-60'ından sorumlu olmasının rol oynadığını düşünüyoruz. Dolayısıyla yağ dokuda leptin ekspresyonu genel olarak azalsa bile, dolaşımdaki miktarı bundan etkilenmemiş olabilmektedir.

Visfatin öncelikli olarak visseral yağ dokusundan sentezlenir. Ancak bunun dışında subkutan yağ dokusunda ve lenfosit, monosit, iskelet kası, hepatosit gibi hücrelerde de sentezlenmektedir (Kukla ve ark., 2011). Özellikle obezite ve diyabet hastalığı ile olan ilişkisi açısından yapılan çalışmalarda, insanlarda ve farelerde obezite gelişimi sırasında plazma visfatin düzeyinin arttığı, hücre kültürlerinde insülin-mimetik etki gösterdiği ve farelerde plazma glukoz düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (Fukuhara ve ark., 2005). Araştırmamızda, visfatin ekspresyonunun beyaz ve kahverengi yağ dokusunda, deney grubunda kontrol grubuna oranla daha fazla olması, bahsettiğimiz sonuçlarla ters düşmüş görünse de; bulgular kısmında belirttiğimiz gibi gruplar arasındaki farklılık dikkate değer oranda yüksek değildir. Bu farklılığın CAP'ın yağ dokusundaki direk etkisinin yanı sıra, visfatinin sentezlendiği diğer hücreler üzerindeki etkisinden de kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

TNF- α üretimi visseral yağ dokusunda daha çoktur (Hotamışlıgil ve ark., 1993). Yapılan araştırmalarda hayvanlarda kaşeksiyi indüklediği ve adipositlerde lipogenezi inhibe ettiği bilinmektedir (Hotamışlıgil ve ark., 1995). Ekspresyon ve sekresyonu obezitede artış gösterir ve VKİ ve adipositin çapı ile doğru orantılıdır. Yağ dokusundaki TNF- α mRNA ekspresyonu obez kişilerde, obez olmayanlara göre daha yüksek elde edilmiştir. Çalışmamızda özellikle visseral ve testiküler yağ dokuda TNF- α ekspresyonunun deney gruplarında daha düşük olması, CAP kaynaklı canlı ağırlık artışıdaki azalma ile paralellik göstermiştir. CAP'ın lipolizisi tetiklemesinin TNF- α ekspresyonunda sınırlı da olsa bir azalmaya sebep olduğunu düşünüyoruz.

Kahverengi yağ doku ile CAP ilişkisi açısından oldukça az çalışma olmasından dolayı, araştırmamızın sınırlı da olsa bu açıdan literatür bilgisine katkı sağladığını düşünüyoruz. Elbette ki daha fazla ve detaylı araştırmalar gerektirir; deney grubundaki sıçanların kahverengi yağ dokusunda leptin ekspresyonunun azalmış olması; TNF- α ve visfatin ekspresyonunun artmış olması, CAP'ın direk olarak termogenezisde büyük rolü olan KY'ı ve dolayısıyla termogenezis mekanizmasını etkilediğini bize düşündürmektedir.

Sonuç olarak; acı kırmızıbiberin etken maddesi olan CAP yem ile birlikte alındığında, hem beyaz yağ dokusunu hem de kahverengi yağ dokusunu ve bu

dokularda sentezlenen bazı adipokinleri (Adiponektin, leptin, TNF- α ve visfatin) uyararak, ekspresyonlarında değişikliğe sebep olmuştur.

6. KAYNAKLAR

Ahbab S, Yenigün M (2011) Yağ dokusu hormonları; Genel bir bakış. Haseki Tıp Bülteni 49: 96-98

Alcelik A, Tosun M, Ozlu MF et al (2012) Serum Levels of Omentin in End-Stage Renal Disease Patients. *Kidney Blood Press R.* 35(6): 511-6.

Altunkaynak BZ, Özbek E (2005) Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi* 32(4): 211-217

Appel SJ, Harrell JS, Davenport ML (2005) Central obesity, the metabolic syndrome and plasminogen activator inhibitor-1 in young adults. *J Am Acad Nurse Pract* 17: 535-541.

Ashley EA, Powers J, Chen M et al (2005) The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res* 65: 73-82.

Batista CMDS, Yang RZ, Lee MJ et al (2007) Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes.* 56(6): 1655-1661.

Beis SH (1990) Kırmızı Biberden Gıda Boyası Eldesi. Anadolu Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 27s.

Blackwell HW (1990) *Poisonous and Medicinal Plants*, Prentice Hall Inc., USA.

Blake GJ, Ridker PM (2001) Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 89: 763-771.

Bloem LJ, Manatunga AK, Tewksbury DA et al (1995) The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *J Clin Invest* 95(3): 948-953.

Bode AM, Dong Z (2011) The Two Faces of Capsaicin. Published Online DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3756.

Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y et al (1995) Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269: 546-549.

Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB et al (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288: 306-313.

Chaiyasit K, Khovidhunkit W, Wittayalerpanya S (2009) Pharmacokinetic and the effect of capsaicin in *Capsicum frutescens* on decreasing plasma glucose level. *J Med Assoc Thai* 92: 108–113.

- Chang HM, Lee HJ, Park HS et al (2010) Effects of weight reduction on serum vaspin concentrations in obese subjects: modifications by insulin resistance. *Obesity* 18: 2105-2110.
- Cichewicz RH, Thorpe PA (1996) The antimicrobial properties of chile peppers (*Capsicum* species) and their uses in Mayan medicine. *J Ethnopharmacol* 52(2): 61-70.
- Coppari R, Bjorbaek C (2012) Leptin revisited: its mechanisms of action and potential for treating diabetes. *Nat Rev Drug Discov* 11: 692-708
- Cousin B, Munoz O, Andre M et al (1999) A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J* 13(2): 305-312.
- Cruz L, Hernandez GC, Navarrete A (1999) Ingestion of chilli pepper (*Capsicum annum*) reduces salicylate bioavailability after oral aspirin administration in the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol* 77(2): 441-446.
- Cui M, Honore P, Zhong C, et al. TRPV1 receptors in the CNS play a key role in broad-spectrum analgesia of TRPV1 antagonists. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2006; 26: 9385-9893.
- Cummings E, Purnell JQ, Frayo SR (2001) A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50: 1714-1719.
- Çekmez F (2014) New Adipokines and Cytokines. *J Clin Anal Med* 5(3): 256-259.
- Çiçek H, Yılmaz N, Çelik A et al (2005) Kapsaisin (Kırmızı Biber) İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Anadolu Tıp Dergisi* 7: 31-37
- Date Y, Kojima M, Hosada H et al (2000) Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 141(11): 4255-4261.
- De Ambrogi M, Volpe S, Tamanıç C (2003) Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidil hormone. *Medical Science Monitor*, 9: 217-224.
- Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE et al (2003) Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 5452-5455.
- Diepvens K, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS (2007) Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: 77-85.
- Duncan BB, Schmidt MI (2001) Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Sao Paulo Med* 119(3): 122-127.

Edén Engström B, Burman P, Holdstock C et al (2003) Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88(11): 5193-5198.

Erdoğrul ÖT (2000) Kahramanmaraş'ta satılan acı kırmızı pul biberin bazı mikrobiyolojik özellikleri. *Fen ve Mühendislik Dergisi* 3(21)(2): 108-113.

Erdost H, Özfiliz N, Özgüden C (2007) Expression of capsaicin receptor (VR1) in the testes of mice after an application of capsaicin. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulaway* 51: 649-653.

Erdost, H (2004) Capsaicin. *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med.* 23: 149-155.

Ergün A (1999) Leptin (ob Protein). *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 19: 130-136

Ergün A (2003) Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 56(3): 179-88.

Faraj M, Havel PJ, Phélis S et al (2003) Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 88(4):1594-602.

Felix, W.L (2008) Capsaicin-Sensitive Intestinal Mucosal Afferent Mechanism and Body Fat Distribution. *Life Sciences* 83: 1-5

Feng Z, Pearce LV, Xu X et al (2015) Structural Insight into Tetrameric hTRPV1 from Homology Modeling, Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulation, Virtual Screening, and Bioassay Validations. *Journal of chemical information and modeling* 55: 572-588.

Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R et al (2003) Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2714-2718.

Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C et al (2001) Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1154-1159.

Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM (2002) Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 51: 1131-1137.

Forrester T, McFarlane-Anderson N, Bennet et al (1996) Angiotensinogen and blood pressure among blacks: findings from a community survey in Jamaica. *J Hypertens* 14(3): 315- 321

Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS (1998) Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 847-850.

Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FC et al (2001) The adipocyte: A model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: 827-847.

Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al (2005) Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 307: 426-430.

Gabrielsson BG, Johansson JM, Lonn M et al (2003) High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men. *Obes Res* 11(6): 699-708.

Ghazizadeh V, Naziroglu M (2014) Electromagnetic radiation (Wi-Fi) and epilepsy induce calcium entry and apoptosis through activation of TRPV1 channel in hippocampus and dorsal root ganglion of rats. *Metab Brain Dis* 2014; 29: 787-799.

Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA et al (2002) The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87: 2988-2991.

Gong FY, Zhang SJ, Deng JY et al (2009) Zinc-alpha2-glycoprotein is involved in regulation of body weight through inhibition of lipogenic enzymes in adipose tissue. *Int J Obes* 33: 1023-1030.

Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA et al (2007) Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 282: 28175-28188.

Govindarajan (1986) Capsicum-Production, Technology, Chemistry, and Quality-Part II. Processed Products, Standards, World Production And Trade. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 23: 207-288.

Graham TE, Yang Q, Bluher M et al (2006) Retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 354: 2552-2563.

Gurlek A, Bayraktar M, Kirazli S (2000) Increased plasminogen activator inhibitor-1 activity in offspring of type 2 diabetic patients: lack of association with plasma insulin levels. *Diabetes Care*. 23(1): 88-92.

Güleşçi N (2006) Kapsaisin ve tarçının (cinnamon) yüksek glukoz konsantrasyonlarına maruz bırakılan insan eritrositlerinde (in vitro) protein glukozilasyonu, Na⁺-K⁺ ATPaz, Ca²⁺ ATPaz ve lipid peroksidasyonu düzeylerine etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş s: 16-18.

Güneş Y (2012) Sağlıklı Bireylerde Adipokin Düzeylerinin Belirlenmesi, Frekans Aralıklarının Hesaplanması, Yağ Asidi, Fosfolipid, IGF-1 Düzeyleri ve Antropometrik Ölçümlerle Korelasyonları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Bursa.

Hammarstedt A, Graham TE, Kahn BB (2012) Adipose tissue dysregulation and reduced insulin sensitivity in non-obese individuals with enlarged abdominal adipose cells. *Diabetol Metab Syndr* DOI: 10.1186/1758-5996-4-42.

Hida K, Wada J, Eguchi J et al (2005) Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 10610-10615.

Hirai K, Hussey HJ, Barber MD et al (1998) Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Res* 58: 2359-2365.

Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF et al (1995) Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 95(5): 2409-2415.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM (1993) Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259(5091): 87-91.

Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al (2000) Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 20(6):1595-1599.

Iwai K, Yazawa A, Watanabe T (2003) Roles as metabolic regulators of the non-nutrients, capsaicin and capsiate, supplemented to diets. *Proc Jpn Acad* 79: 207-212.

İlhan T (2009) Postnatal gelişme dönemlerinde capsaisinli yemle beslenen fare testislerinde ghrelinin immunohistokimyasal ekspresyonu. Uludağ üniversitesi, Bursa. Doktora tezi.

Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC et al (2004) Serum amyloid A as a predictor of coronary heart disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 109: 726-732.

Juan-Vague I, Alessi MC, Vague P (1991) Increased plasma plasminogen activator inhibitor1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 34: 457-462.

Kadowaki T Yamauchi T (2005) Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* 26: 439-451.

Kawada T, Watanabe T, Takaishi T et al (1986) Capsaicin-induced beta-adrenergic action on energy metabolism in rats: influence of capsaicin on oxygen consumption, the respiratory quotient, and substrate utilization. *Proc Soc Exp Biol Med* 183: 250–256.

Kawada T, Hagihara K, Iwai K (1986) Effects of Capsaicin on Lipid Metabolism in Rats Fed High Fat Diet. *J Nutr* 116: 1272-1278

Kawada T, Sakabe S, Watanabe T et al (1988) Some Pungent Principles of Spices Cause the Adrenal Medulla to Secrete Catecholamine in Anesthetized Rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 188: 229-233

Kempaiyah RK, Srinivasab K (2004) Influence of Dietary Curcumin, Capsaicin and Garlic on the Antioxidant Status of Red Blood Cells and the Liver in High-Fat-Fed Rats. *Annals of Nutrition & Metabolism* 48: 314-320.

Kim KM, Kawada T, Ishihara K et al (1997) Increase in swimming endurance capacity of mice by capsaicin-induced adrenal catecholamine secretion. *Biosci Biotechnol Biochem* 61: 1718–1723.

King VL, Thompson J, Tannock LR (2011) Serum amyloid A in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 22: 302-307.

Kloting N, Graham TE, Berndt J et al (2007) Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra- abdominal obesity fat mass. *Cell Metab* 6: 79-87.

Kloting N, Kovacs P, Kern M et al (2011) Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia* 54: 1819-1823.

Kojima M, Hosoda H, Matsuo H et al (2001) Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 12: 118–122.

Kojima M, Hosoda H, Date Y et al (1999) Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 40(6762): 656-660.

Kosuge S, Inagaki Y, Okumura H (1961) Studies on the pungent principles of red pepper. Part VIII. On the chemical constitutions of the pungent principles. *Nippon Nogeikagaku Kaishi* 35: 923–927.

Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T et al (2002) Distruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 277(29): 25863-6

- Kukla M, Mazur W, Buldak RJ et al (2011) Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines visfatin, chemerin and vaspin--in chronic hepatitis. *Mol Med* 17(11-12): 1397-1410
- Kusminski CM, Meternan PG, Kumar S (2005) Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science* 109: 243-256.
- Lambrecht NWG, Yakubov I, Scott D et al (2005) Identification of the K efflux channel coupled to the gastric H-K-ATPase during acid secretion. *Physiological Genomics* 21(1): 81-91.
- Lee H, Lee IS, Choue R (2013) Obesity, Inflammation And Diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 16(3): 143-152.
- Lim K (1997) Dietary red pepper ingestion increases carbohydrate oxidation at rest and during exercise in runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29 (3): 355 – 361.
- Lin Y, Rajala MW, Berger JP et al (2001) Hyperglycemia induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 276: 42077-42083.
- Lopez F (2002) Pharmacological treatment of obesity. *Drugs* 62(6): 915-944
- Ludy MJ, Moore GE, Mattes RD (2012) The effects of capsaicin and capsiate on energy balance: critical review and meta-analyses of studies in humans. *Chem Senses* 37: 103–121.
- Ma LJ, Mao SL, Taylor KL et al (2004) Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes*. 53 (2): 336-346.
- Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D et al (2001) Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 15: 2727-2729.
- Matsubara M, Maruoka S, Katayose S (2002) Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 147 (2): 173-180
- Medina-Gómez G (2012) Mitochondria and endocrine function of adipose tissue. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 26(6): 791-804.
- Mehta S, Farmer JA (2007) Obesity and inflammation: a new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 9(2): 34-38
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A et al (1997) Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6 but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 4196-4200.

- Monserenusorny Y (1983) Subchoronic toxicity studies of capsaicin and capsicum in rats. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 41: 95 – 110.
- Montague CT, O’Rahilly S (2000) Causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 49: 883-888.
- Moreno-Navarrete JM, Catalan V, Ortega F et al (2010) Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab* 7.
- Motor S, Keskin MC, Dokuyucu R (2014) Obezite ve Adipokinler. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi* 5: 18.
- Nadir I, Oğuz D (2009) Adipokinler. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 13: 107-109.
- Naveh-Many T, Almogi G, Livni N et al (1992) Estrogen receptors and biologic response in rat parathyroid tissue and C cells. *J Clin Invest* 90: 2434-2438.
- Nilius B, Vennekens R, Owsianik G (2008) Vanilloid transient receptor potential cation channels: an overview. *Curr Pharm Des* 14: 18–31.
- Ogasawara K, Mashiba S, Wada Y et al (2004) A serum amyloid A and LDL complex as a new prognostic marker in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 174: 349-56.
- Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR (2007) Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.* 9: 282–289.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al (2001) Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 103: 1057-1063.
- Ozgül C, Naziroglu M (2010) Role of TRPM2 cation channels on molecular pathways in neurological cells. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 27: 144-151.
- Pan HY, Guo L, Li Q (2010) Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pr.* 88(1): 29-33.
- Park ES, Jo S, Yi SJ et al (2004) Effect of Capsaicin on Cholecystokinin and Neuropeptide Y Expressions in the Brain of High-fat Diet Fed Rats. *Journal of Veterinary Medical Science* 66(2): 107-114.
- Pereira J. (1854) *Capsicum annum*. In: Carson J, editor. *The elements of materia medica and therapeutics*. 3rd edition, Blanchard and Lea, Philadelphia, pp: 505–507.

Perry L, Dickau R, Zarrillo S et al (2007) Starch fossils and the domestication and dispersal of chili peppers (*Capsicum* spp. L.) in the Americas. *Science* 315: 986–988.

Pickup JC (2004) Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27(3): 813-823.

Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R et al (2004) Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost* 2: 1453-1459.

Poitou C, Viguerie N, Canello R et al (2005) Serum amyloid A: production by human white adipocytes and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia* 48: 519- 528.

Rajala MW, Obici S, Scherer PE et al (2003) Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 111: 225-30.

Rayhurn P, Bing C, Wood IS (2006) Adipose tissue and adipokines--energy regulation from the human perspective. *J Nutr* 136: 1935-1939.

Reynisdottir S, Dazats M, Thorne A et al (1997) Comparison of hormone-sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 4162-4166.

Saely CH, Geiger K, Drexel H (2010) Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology* 58: 15-23.

Saito M, Yoneshiro T (2013) Capsinoids and related food ingredients activating brown fat thermogenesis and reducing body fat in humans. *Curr Opin Lipidol* 24: 71–77.

Sambarah K, Satyanarayana MN (1982) Influence of red pepper and capsaicin on body composition and lipogenesis in rats. *J. Biosci* 4(4): 425-430.

Sanchez-Recalde A, Carlos Kaski J (2001) Diabetes mellitus, inflammation and coronary atherosclerosis: current and future perspectives. *Rev Esp Cardiol* 54(6): 751-763.

Sanders PM, Tisdale MJ (2004) Effect of zinc- α 2-glycoprotein (ZAG) on expression of uncoupling proteins in skeletal muscle and adipose tissue. *Cancer Lett* 212: 71-81.

Schaffler A, Neumeier A, Herfarth H et al (2005) Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Bba-Gene Struct Expr*. 1732(1- 3): 96-102.

Sell H, Laurencikiene J, Taube A et al (2009) Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes* 58: 2731-2740.

Seyithanoğlu M (2015) "Deneysel Yüksek Yağlı Beslenme Modelinde Kurkumin ve Kapsaisin Uygulamasının Karaciğer Yağlanması Üzerine Etkileri" Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi.

Siklova-Vitkova M, Klimcakova E, Polak J et al (2012) Adipose tissue secretion and expression of adipocyte-produced and stromavascular fraction-produced adipokine vary during multiple phases of weight- reducing dietary intervention in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 1176-1181.

Snitker S, Fujishima Y, Shen H et al (2009) Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications. *Am J Clin Nutr* 89: 45–50.

Sommer G, Garten A, Petzold S et al (2008) Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (Lond)* 115: 13-23.

Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A et al (2004) Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *Journal of Pediatrics*, 144: 36-42.

Sorisky A, Gagnon AM (2002) Clinical Implications of Adipose Tissue. *Canadian Journal of Diabetes* 26(3): 232-40.

Spiegelman BM (2001) Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 104: 531-543

Srinivasan K (2013) Biological Activities of Red Pepper (*Capsicum annuum*) and Its Pungent Principle Capsaicin: A Review. *Critical reviews in food science and nutrition* [Epub ahead of print]

Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ (2015) Exercise effects on white adipose tissue: being and metabolic adaptations. *Diabetes* 64(7): 2361-2368.

Steppan CM, Bailey ST, Bhat S et al (2001) The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409: 307-312.

Steppan CM, Lazar MA (2002) Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Tren Endoc & Metab* 13: 18-23.

Surh, Y-J (2002) Anti-tumor promoting potential of selected spice ingredients with antioxidative and anti-inflammatory activities: A Short Review. *Food and Chem Tox* 40: 1091-1097.

Szallasi A, Blumberg PM (1990) Resiniferatoxin and its analogs provide novel insights into the pharmacology of the vanilloid (capsaicin) receptor. *Life sciences* 47: 1399-1408.

Şener E, Şahin S (2010) Kapsaisin: farmokokinetik, toksikolojik ve farmakolojik özellikleri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* 29: 149-163.

Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi FN et al (2008) Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 582: 573-578.

Tanaka M, Hayashida Y, Iguchi T et al (2001) Organization of the mouse ghrelin gene and promoter: occurrence of a short noncoding first exon. *Endocrinology* 142(8): 3697-3700.

Tataranni PA, Ortega E (2005) A burning question: Does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes* 54(4): 917-927.

Tena-Sempere M, Barreiro ML, Gonzalez LC et al (2002) Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology*, 143: 717-725.

Tilg H, Moschen AR (2008) Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci* 114(4): 275-88.

Tilg, H, Moschen AR (2006) Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol* 6: 772-783.

Tombran-Tink J, Chader GG, Johnson LV (1991) PEDF: a pigment epithelium-derived factor with potent neuronal differentiative activity. *Experimental eye research* 53(3): 411-414.

Topak H, Erbil N, Dığrak M (2008) Dođukdeniz ve Gúneydođu Anadolu Bölgesi'nde yetiştirilen biberlerin (*Capsicum annuum* L.) antimikrobiyal aktivitesinin araştırılması. *Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi* 20(2): 257-264.

Tosun M (2012) Sample Dilution in Omentin Measurement. *Abant Medical Journal*, 1(2): 105-106.

Tran TT, Kahn CR (2010) Transplantation of Adipose Tissue and Adipose-Derived Stem Cells as a Tool to Study Metabolic Physiology and for Treatment of Disease. *Nat Rev Endocrinol* 6(4):195-213.

Tscof M, Smiley DL, Heiman ML (2000) Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407: 908-913.

- Turer AT, Khera A, Ayers CR et al (2011) Adipose tissue mass and location affect circulating adiponectin levels. *Diabetologia* 54: 2515-2524.
- Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R et al (2004) Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 53: 430-434.
- Vazquez-Vela MEF, Torres N, Tovar AR (2008) White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 39: 715-728.
- Verma S, Li SH, Wang CH et al (2003) Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine–endothelial interaction. *Circulation* 108: 736-740.
- Wang GY, Anini Y, Wei W et al (2004) Apelin, a new enteric peptide: Localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinology* 145(3): 1342-1348.
- Warden NAS, Warden CH (2001) Biological influences on obesity. *Pediatric Clinics of North America* 48: 879-891.
- Watanabe T, Kawada T, Kurosawa M et al (1988) Adrenal sympathetic efferent nerve and cat- echolamine secretion excitation caused by capsaicin in rats. *Am J Physiol* 255: 23–27
- Wehrli NE, Bural G, Houseni M et al (2007) Determination of age-related changes in structure and function of skin, adipose tissue, and skeletal muscle with computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *In Seminars in nuclear medicine* 37(3): 195-205.
- Wei L, Hou X, Tatemoto K (2005) Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept* 132: 27-32.
- Westerterp-Plantenga M, Diepvens K, Joosen AM et al (2006) Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. *Physiol Behav* 30: 85–91.
- Wiecek A, Kokot F, Chudek J et al (2002) The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nefrol Dial Trasplant* 17: 191-195.
- Winzell MS, Magnusson C, Ahren B (2005) The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regulatory Peptides* 131(1-3): 12-17.
- Wisse BE, Kim F, Schwartz MW (2007) Physiology. An integrative view of obesity. *Science* 318(5852): 928- 929.
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al (2003) Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423(6941): 762-9

Yamauchi T, Nio Y, Maki T et al (2007) Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat. Med.* 13: 332–339.

Yang RZ, Lee MJ, Hu H et al (2006) Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol-Endoc M.* 290(6): 1253-1261.

Yenigün M (2010) Her yönüyle kardiovasküler diabet. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul

Yeung DCY, Lam KSL, Wang Y et al (2009) Serum zinc- α 2-glycoprotein correlates with adiposity, triglycerides, and the key components of the metabolic syndrome in Chinese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2531-2536.

Yiannikouris F, Karounos M, Charnigo R et al (2012) Adipocyte-specific deficiency of angiotensinogen decreases plasma angiotensinogen concentration and systolic blood pressure in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 302: 244-251.

Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R et al (2011) Serum levels of omentin, chemerin and adiponectin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 46(1): 91-97.

Young B, Heath JW (2000) Wheater's functional histology a text and Color Atlas. 4th ed. Churchill Livingstone, London, pp: 73-74.

Yu S, Zhang Y, Li MZ et al (2012) Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetes patients. *Chin Med J* 125: 3440-3444.

Yüksel R (2014) Homozigot Hbss Erişkin Orak Hücre Anemili Hastalarda Serum PEDF Düzeyleri ile hsCRP Arasındaki ilişkinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432.

Zık, B, Erdost, H (2002) Horozlarda acı kırmızı biberli rasyonla beslenmenin üropigi bezi üzerine etkisinin histolojik yönden incelenmesi. *Türk J Vet Anim Sci.* 26: 1223-1232.

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

µm

°C

%

X

Kisaltmalar

Acrp30

AdipoQ

AdipoR1

AdipoR2

ADSF

AGRP

APJ

apM1

ARN

AT

BYD

CAP

DMN

FIZZ3

GBP28

GHRH

GHS-R

HT

Il-10

IL-1RA

IL-6

kDA

KVH

KYD

MÖ

Açıklama

Mikron metre

Santigrat / Derece

Yüzde

Optik zoom

Açıklama

Adiponektin

Adiponektin

Adiponektin reseptör 1

Adiponektin reseptör 2

Resistin

Agouti gen-ilişkili protein

Apelin

Adiponektin

Arkuat Nukleus

Anjiotensin

Beyaz Yağ Dokusu

Capsaicin

Dorsomedial Nukleus

Resistin

Adiponektin

Büyüme hormonu salgılatıcı hormonun

Ghrelin büyüme hormonu salgılatıcı reseptör

Hipertansiyon

İnterlökin 10

İnterlökin-1 reseptör antagonist

İnterlökin 6

Kilo dalton

Kardiyovasküler Hastalıklar

Kahverengi Yağ Dokusu

Milattan Önce

Nampt	Nikotinamid fosforibozil transferaz / Visfatin
NPY	Nöropeptit-Y
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PBEF	Pre-B Cell Colony Enchancing Factor / Visfatin
PEDF	Pigment epithelium-derived factor
PG F2a	Prostoglandin F2a
PG I2	Prostoglandin I1
RBP-4	Retinol Bağlayıcı Protein 4
RELM	Resistin
RTX	Resinoferatoksin
SAA	Serum Amiloid A
TGF- β	Transforming Büyüme Faktörü- β
TNF- α	Tümör Nekrosis Faktör Alfa
TRP	Transient Reseptör Potensiyel
TRPV1	Transient Reseptör Potensiyel vanilloid kanalları
UCP-1	Uncoupling Protein-1
Vaspin	Visseral Adipose Tissue-Derived Serine Protease Inhibitor
Visfatin	Visceral Fat derived-insulinomimetic
VKİ	Vücut kitle indeksi
VMN	Ventromedial Nukleus
ZAG	Çinko-A2 Glikoprotein

8. TEŞEKKÜR

Tez konumun seçimi, planlanması, yürütülmesi ve sonuçlanması sürecinde benden bilimsel ve manevi desteğini asla esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemi sağlayan, Danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Tuncay İLHAN sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Teorik dersler sürecinde bilgilerini ve desteklerini esirgemeyen değerli bölüm hocalarım; Prof. Dr. Berrin ZİK, Prof. Dr. Hatice ERDOST, Prof. Dr. Nesrin ÖZFİLİZ, Doç. Dr. Cansel G. ÖZGÜDEN AKKOÇ' a ayrıca tez çalışmam boyunca özellikle laboratuvar çalışmalarında benden yardımını ve güler yüzünü asla esirgemeyen sevgili Dr. Öğrencisi Ender Deniz ASMAZ ve Laborant Nesrin AKTAŞ'a çok teşekkür ediyorum.

Sunulan tez çalışması KUAP(V)-2018/2 Numaralı proje ile 'B.U.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri'' komisyonu tarafından desteklenmiştir.

Bununla birlikte tüm yaşamım boyunca her anlamda yanımda olan, benden maddi ve manevi desteklerini asla esirgemeyen, canım annem Aynur DEMİROĞLU, babam Mehmet DEMİROĞLU 'na, yaşam enerjim, motivasyon kaynağım sevgili yeğenim Ceylin DEMİROĞLU' na ve bu süreçte hiçbir desteğini esirgemeyen çok kıymetli kuzenim Samed SARI' ya sonsuz sevgi ve saygıyla teşekkür ederim.

Merve DEMİROĞLU

29/07/2019

9. ÖZGEÇMİŞ

Zonguldak 8/12/1986 doğumluyum. 2008 yılında Kıbrıs Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü'nde lisans eğitimime başlayarak 2012 yılında 3,54 okul derecesiyle mezun oldum. 2016 yılında Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açmış olduğu Yüksek Lisans sınavını kazanarak Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimime başladım.

2012 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi' ne Hemşire olarak atandım ve halen çalışmaktayım.

İletişim (e-posta): mervevrem_67@hotmail.com

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TEZ ÇOĞALTMA VE ELEKTRONİK YAYIMLAMA İZİN FORMU

Yazar Adı Soyadı	Merve Demiroğlu
Tez Adı	Oral Yolla Alınan Capsaicinin Yağ Dokudaki Adipokin Ekspresyonu Üzerine Etkileri
Enstitü	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Tez Türü	Yüksek Lisans
Tez Danışman(lar)ı	Dr. Öğr. Üyesi Tuncay İLHAN Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Çoğaltma (Fotokopi Çekim) İzni Kısıtlama	<input type="checkbox"/> Patent Kısıt (2 yıl) <input type="checkbox"/> Genel Kısıt (6 ay) <input checked="" type="checkbox"/> Tezimin elektronik ortamda yayımlanmasına izin veriyorum.

Hazırlamış olduğum tezimin belirttiğim hususlar dikkate alınarak, fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere Bursa Uludağ Üniversitesi Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı tarafından hizmete sunulmasına izin verdiğimi beyan ederim.

Tarih : 29/072019

İmza :